

# Obezita. Diabetes mellitus

6. 4. 2005

## Metabolismus

- *Kvantitativní* hodnocení (energetické)
- *Kvalitativní* hodnocení (dostatečné a přiměřené zastoupení jednotlivých živin)
  
- *Anabolismus*
- *Katabolismus*

## Regulace metabolických dějů

- Neuroimunoendokrinní regulace pomocí
- hormonů: (Inzulin, glukagon, růstový hormon, glukokortikoidy, T4 a T3, pohlavní hormony)
- orgánů:
  - ✓ Játra
  - ✓ Tuková tkáň
  - ✓ Kůže
  - ✓ Ledviny
  - ✓ Respirační a kardiovaskulární systém

## Zdroje energie v organismu za normálních a patologických stavů

- *Sacharidy* jsou nejpohotovějším zdrojem energie ( z potravy, štěpením glykogenu, glukoneogenezou).
- *Tuky* - při jejich zvýšeném odbourávání vznikají ve větší míře ketolátky (ketolátky nemohou využívat erytrocyty). Ketogeneze "šetří bílkoviny. Typické pro prosté hladovění
- *Bílkoviny* - zvýšeně odbourávány při katabolických stavech (stres).

## Poruchy výživy a jejich důsledky

- *Voda* (příjem 700-800 ml /24 hod pro přežití, jinak 2000-3000 ml/24 hod).
- *Bílkoviny* (plnohodnotná strava obsahuje všechny esenciální aminokyseliny).
- *Glycidy* (60-75% živin)
- *Lipidy*- utilizovatelné za vzniku energie ve všech buňkách kromě CNS a erytrocytů
- *Mikronutrienty*, jsou složky potravy, které nejsou zdroji energie. Kofaktory enzymů, antioxidační systém, resp. minerály

## Ovlivnění organismu výživou a stravovacími zvyklostmi

- *Závažná onemocnění při nedostatku* (hladovění, malnutrice, hypovitaminózy, avitaminózy).
- *Obezita* při dlouhodobém nadměrném energetickém příjmu
- *Hypervitaminózy A a D*
- Ovlivnění organismu *dlouhodobým charakterem výživy*
- Vliv látek vznikajících při výrobě, resp. upravování potravin, při přípravě jídla

## Pojmy popisující stav výživy

- *Hyponutrice* = celkově snížená výživa
- *Malnutrice* = špatné kvantitativní složení výživy (i při energeticky dostatečné výživě- např. kwashiorkor)
- *Karence* = nedostatek určité živiny či látky v potravě poškozující zdraví
- *Marasmus* = podvýživa s vyváženým nedostatkem základních živin (vzhled typu "kost a kůže": prosté hladovění, mentální anorexie)

## Pojmy popisující stav výživy

- *Kwashiorkor* = podvýživa se závažným nedostatkem bílkovin v potravě. Hypoalbuminemie, otoky, steatóza jater, poruchy kůže, anemie, porucha AB (hyperchloremická MAc), hypotenze, bradykardie, hypotermie. Tento stav může nastat u hospitalizovaných starých osob se závažným onemocněním provázeným stresem a zvýšeným katabolismem bílkovin. Prognosticky závažný stav.

## Hladovění

- Prosté hladovění je stav charakteristický potlačeným až zcela zastaveným přívodem potravy, přičemž tento stav není doprovázen závažným celkovým onemocněním. Déletrvající hladovění vyvolává negativní změny v činnosti orgánů, které mohou podmíněny nedostatky vitaminů a stopových prvků.
- Metabolický stav: metabolická acidóza (ketoacidóza)

## Biochemická charakteristika prostého hladovění

- Vzestup koncentrace adrenalinu, glukagonu, později glukokortikoidů
- Vyčerpání zásob jaterního glykogenu (za 12-24 hod)
- Zvýšená glukoneogeneze
- Pokles sekrece inzulínu (antagonismus s glukokortikoidy)
- Zvýšená lipolýza se zvýšenou ketogenezí (kys.  $\beta$ -hydroxymáselná, acetocetová, aceton).
- Bílkoviny se šetří
- Hubnutí až marasmus
- Stav se dá rychle zlepšit infuzí glukózy

## Katabolické stavy

Jsou vyvolány narušenou regulací metabolických dějů zánětlivou reakcí (cytokiny), stresem (KA, GK), dlouhodobou immobilizací.

- *Akutní těžká onemocnění* (adaptace na hladovění klesá, hrozí rychlý rozvoj proteinové malnutrice).
- *Zhoubné nádory - kachexie* (cytokiny TNF, IL-1 a IL-6).
- *Traumata, popáleniny, horečka, bolestivé stavy, AIDS* (wasting syndrom).

## Orgánové změny při proteinovém a energetickém deficitu

- Úbytek tělesné váhy (ztráta váhy o 40% vede ke smrti).
- Objem ET se nemění (nebo relativní expanze ECT proti ICT). Při poklesu onkotického tlaku ECT hrozba otoků (edémů).
- Myokard- pokles srdečního výdeje.
- Snížení funkce respiračního systému v důsledku snížení kontraktility dýchacích svalů.
- Snížení motility žaludku a žaludeční sekrece
- Snížení exokrinní funkce pankreatu
- Snížení hmoty jater s poklesem obsahu proteinů, tuků i glykogenu v buňkách u sekundární malnutrice. U primární malnutrice játra zvětšena v důsledku tukové infiltrace a zvýšeného množství glykogenu.

## Orgánové změny při proteinovém a energetickém deficitu

- Hmotnost ledvin snížena při zachované funkci
- Snížení koncentrační funkce ledvin v důsledku snížení osmotického gradientu ve dřeni (relativní zvýšení objemu extracelulární tekutiny).
- Snížení sekrece v endokrinním systému.
- Snížená funkce imunitního systému.
- Poruchy funkce leukocytů (porucha schopnosti migrace a schopnosti ničit fagocytované bakterie).
- Snížená funkce komplementu, osponizace.
- Atrofie kůže a epitelu v GIT s poruchami těchto přirozených bariér oproti vnějšímu prostředí.
- Snížené hojení ran u těžké proteinové malnutrice.

## Poruchy regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti

- **Regulace příjmu potravy a tělesné hmotnosti podléhají neuroimunohormonální kontrole.**
- **Centrum příjmu potravy: ventrolaterální hypothalamus**
- **Centrum sytosti: ventromediální hypothalamus**
- **Adipostat je nastaven na dosažení určité masy tělesného tuku**
- **Adipostat je regulován:**
- **krátkodobou regulací (vzestupem glykemie nebo inzulínu po jídle)**
- **dlouhodobě se uplatňuje celková masa tělesného tuku. Zvýšená hladina leptinu u všech typů obezit.**

## Mentální anorexie

- Chronické onemocnění charakterizované cílevědomým snižováním vlastní tělesné hmotnosti omezováním příjmu potravin.
- Nejčastěji dívky a mladé ženy -0,5-1%
- V etiologii se uplatňují faktory sociální a psychické. Je téměř jisté, že pacientky vykazují nekompletní rozvoj osobní identity.
- *Sekundární malnutrice*. Dochází ke katabolismu bílkovin.
- Útlum funkce pohlavních orgánů (*amenorhea*). Mírná *hypothyreóza*. *Anemie, leukopenie, trombocytopenie*.
- *Zpomalované vyprazdňování žaludku, dilatace tenkého střeva, zácpa.*

## Mentální bulimie

- Je charakterizována episodami přejídání, které se střídají se snahou snížit tělesnou hmotnost diuretiky, zvracením nebo zvýšenou tělesnou aktivitou.
- Dívky, mladé ženy 3%, studentky 4-15%!!
- Důsledky jsou následky zvracení, užívání projímadel a diuretik. Nejčastější komplikací je *metabolická alkalóza s hypokalemií, ztrátou chloridů s následnou srdeční arytmií a nefropatií*.
- Menší úbytek hmotnosti.

# Obezita a nukleární receptory

Mastné kyseliny a glukóza regulují geny v adipocytech

- *přímo* specifickou vazbou na různé nukleární receptory (PPAR nebo ChREBP - carbohydrate responsive element binding protein), což vede ke změnám jejich transkripční aktivity, nebo
- *nepřímo* změnami jiných transkripčních faktorů.

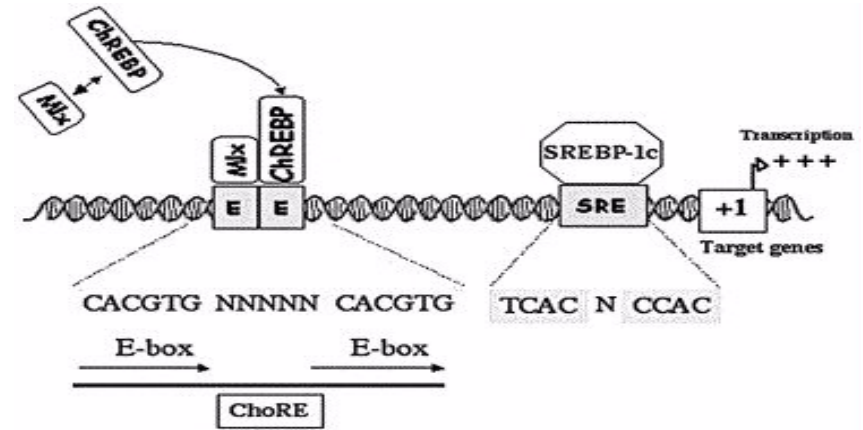
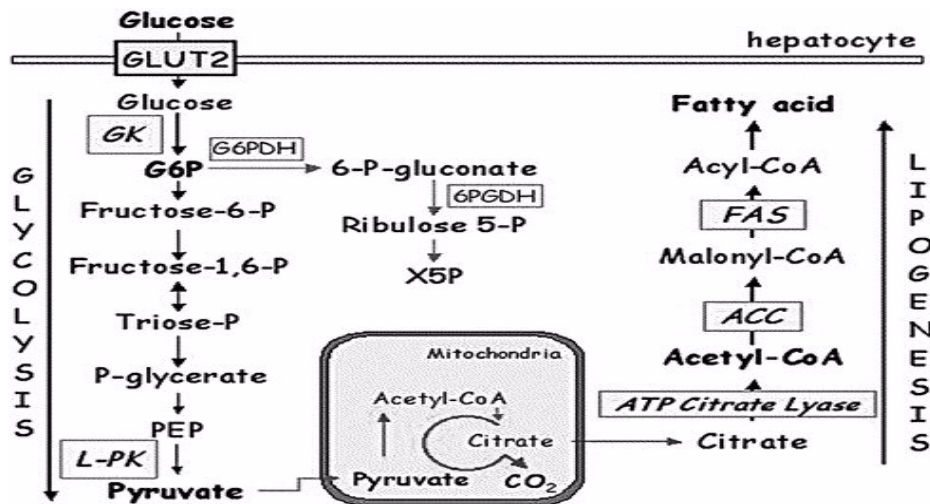
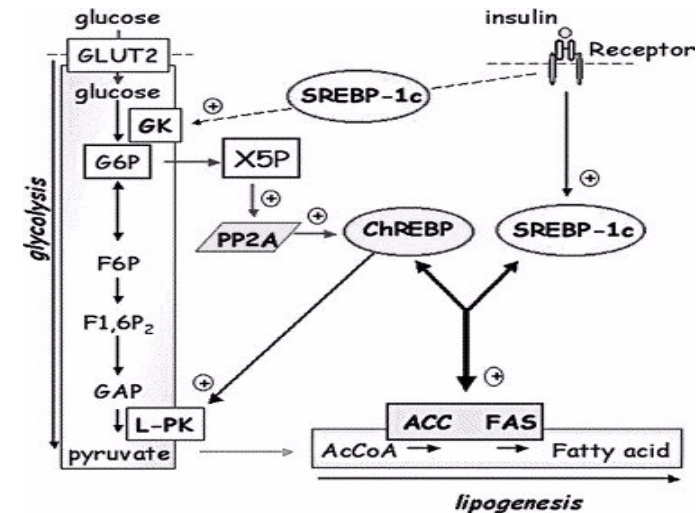


Schéma účasti ChREBP a SREBP-1c v regulaci exprese glykolytických a lipogenních genů na podnět inzulínu a glukózy. Většina lipogenních genů (FAS, ACC) má karbohydrátový responzivní element (ChoRE) pro vazbu komplexu ChREBP-Mix a sterol responzivní element (SRE) pro vazbu SREBP-1c. Aktivace obou míst vede v podmínkách hyperglykémie a hyperinzulinémie synergicky k indukci lipogenních genů.

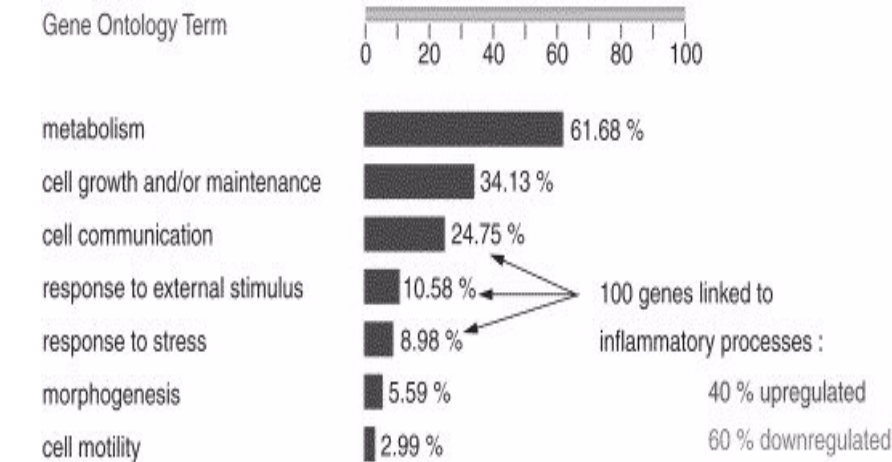


Glykolytické a lipogenní cesty v játrech. Hlavní funkcí glykolýzy v játrech je dodávat C z glukózy pro lipogenezu. Kromě jaterní glukokinázy, která je indukována exkluzivně inzulínem, všechny enzymy v tomto schématu jsou indukovány na transkripční úrovni hyperglykémií a hyperinzulinémií. GK: glukokináza; L-PK: jaterní pyruvát kináza, G6PDH: glukózo 6-fosfát dehydrogenáza; 6PGDH: 6-fosfoglukonát dehydrogenáza, ACC: acetyl CoA karboxyláza; FAS: syntetáza mastných kyselin.



Aktivace ChREBP vyžaduje fosforylaci, která je determinována relativní aktivitou proteinové fosfatázy 2A (PP2A), regulované koncentrací X5P (xylulóza-5-fosfát). SREBP-1c je indukován inzulínem.

### 1923 differentially expressed genes



Změny v expresním profilu po několika týdnech diety s vysokou kalorickou restrikcí

## Tuková tkáň

- Je dynamický endokrinní orgán, který sekretuje množství faktorů přispívajících k systémovému i vaskulárnímu zánětu (adipokiny).
- **Adipokiny** se účastní v rozvoji
- Aterosklerózy
- Hypertenze
- Endoteliální dysfunkce
- Inzulínové rezistence
- Cévní remodelace

Produkce adipokinů preferenčně v tukové tkáni, stoupá s množstvím tuku v organismu.

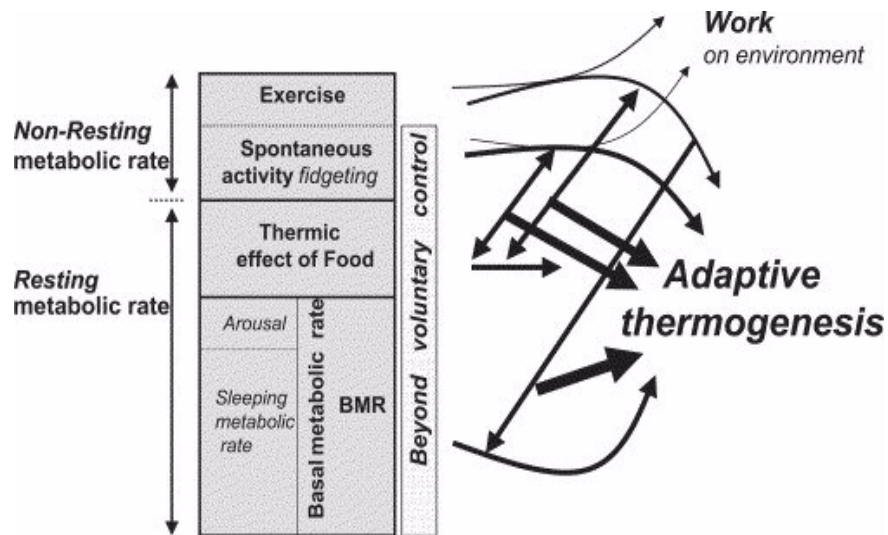
## Proteiny tvořené adipocyty

- Omezení energie v organismu vede k modifikaci exprese mnoha genů a některé změny v expresi vedou k posunům v metabolických cestách.
- Exprese genů se mění jak v adipocytech, tak v monocytech/ makrofázích v tukové tkáni.

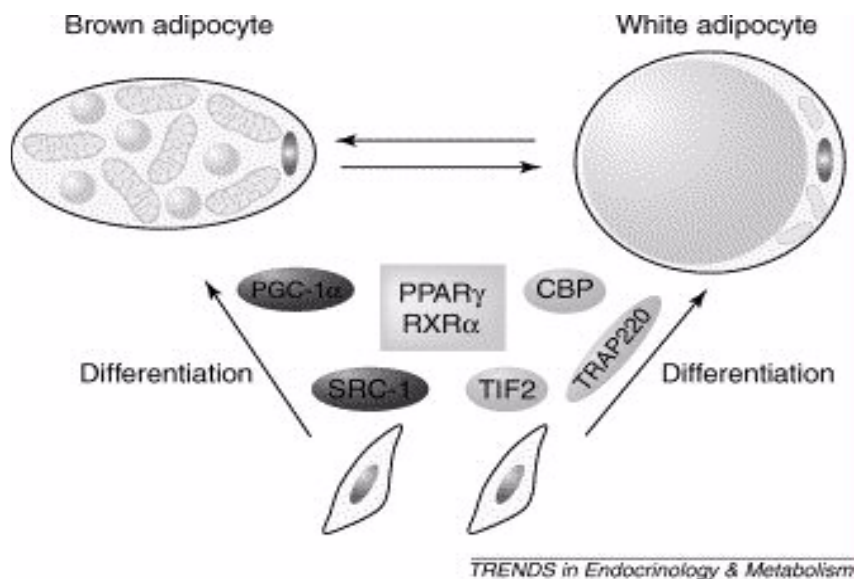
## Typy tukové tkáně u člověka

- **Bílý tuk:** skladuje energii ve formě triglyceridů. Při energetické nouzi (hladovění) řídí dodávku energie do orgánů lipolýzou v tukové tkáni s následným vyplavením volných mastných kyselin do krve.
- **Hnědý tuk** se specializuje na *adaptivní termogenezu* (energetická adaptační reakce na chlad a příjem potravy)
  - To je umožněno přítomností velkého počtu mitochondrií a expesí „uncoupling protein 1“ (UCP1). UCP1 umožňuje snížení protonového elektrochemického gradientu tvořeného mitochondriálním respiračním řetězcem. „Uncoupling“ mezi spotřebou kyslíku a syntézou ATP podporuje uvolnění energie ve formě tepla.
- U savčích novorozenců, hibernátorů a hlodavců se termogeneze indukovaná v hnědém tuku chladem podílí na udržování tělesné teploty. Zdrojem energie jsou mastné kyseliny tvořené hnědým tukem a lipolýza v bílém tuku.

## Bílá tuková tkáň



- ✓ Hraje podstatnou roli v regulaci homeostázy energie a glykémie pomocí *adipokinů* (leptin, adiponektin, TNF $\alpha$  a resistin).
- ✓ S výjimkou adiponektinu jsou sérové hladiny adipokinů u *obezity zvýšeny*.
- ✓ Adiponektin zvyšuje senzitivitu na inzulín zvýšením tkáňové tukové oxidace, což má za následek redukci cirkulujících hladin mastných kyselin a snížený intracelulární obsah triglyceridů v játrech a příčně pružném svalstvu.
- ✓ Adiponektin inhibuje zánětlivé procesy snížením exprese adhezních molekul v endoteliálních buňkách a produkce cytokinů v makrofázích.
- ✓ Snížení plasmatických hladin adiponektinu u prediabetických stavů předchází pokles senzitivity na inzulín.



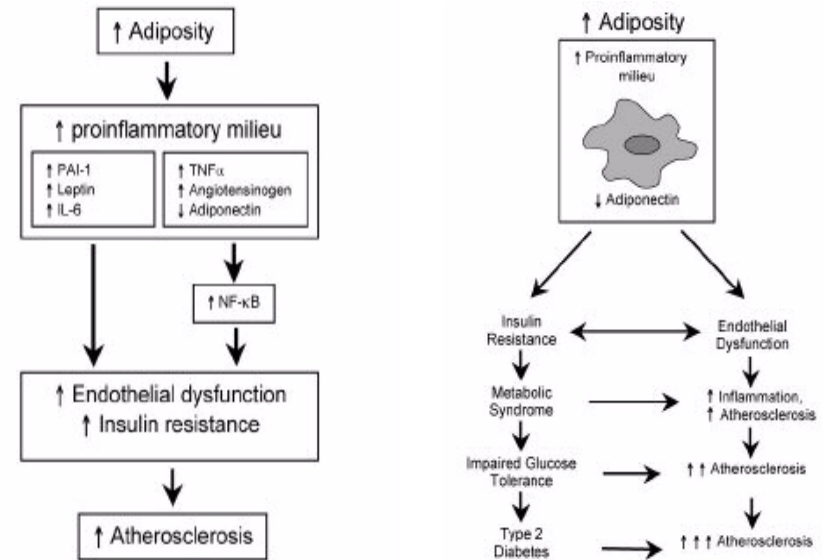
TRENDS in Endocrinology & Metabolism

K předchozímu obrázku: role nukleárního receptoru PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) a jeho koaktivátorů při diferenciaci adipocytů bílé a hnědé tukové tkáně.

- ✓ Preadipocyty podobné fibroblastům se diferencují do adipocytů hnědé nebo bílé tukové tkáně.
- ✓ PPAR vytváří heterodimery s RXR (retinoid X receptor), které se účastní v diferenciaci obou typů adipocytů. Specifičnost této reakce se zvyšuje pomocí koaktivátorů PPAR.
- ✓ Pro diferenciaci buněk bílé tukové tkáně je potřeba TRAP220 (thyroid hormone receptor-associated protein 220).
- ✓ Koaktivátorem mnoha transkripčních reakcí včetně PPAR je *cAMP responsive element binding protein (CREB)*. Účastní se regulace diferenciace a hypertrofie bílých adipocytů. Vstupuje do interakce s PGC1 (PPAR coactivator 1).
- ✓ PGC1 hraje rozhodující roli při vzniku atributů tukové tkáně, jako je vysoký počet mitochondrií a produkce uncoupling protein 1 (UCP-1).
- ✓ PGC1 může podpořit také konverzi bílých diferencovaných preadipocytů do hnědé.
- ✓ Zvýšená exprese TIF2 (transcriptional intermediary factor 2) v bílém tuku podporuje akumulaci tuků.
- ✓ Zvýšený poměr TIF2 a SRC-1 (steroid receptor coactivator 1) redukuje termogenní kapacitu hnědé tukové tkáně.
- ✓

## Obezita a „zánětlivý proces nízkého stupně“

- „The low-grade inflammation“ charakterizuje obezitu a T2BM (DM druhého typu)
- Úbytek hmotnosti je podle mnoha studií spojen se zlepšením zánětlivých markerů
- senzitivity na inzulín
- endoteliální funkce.



Obezita: příčiny dramatického nárůstu prevalence v současné populaci:

- ⊗ Zvýšený energetický příjem z potravy
- ⊗ Potraviny s vysokým obsahem tuků
- ⊗ Redukce fyzické aktivity.

## Terapie obezity

- Za klíčový faktor v úspěšném léčení obezity se považuje behaviorální změna (sedavého) způsobu života.



## Obezita v dětství

- ⊗ Obézní děti se často stávají obézními dospělými.
- ⊗ Obézní děti i dospělí čelí zdravotním i psychologickým handicapům ve srovnání se svými štíhlými vrstevníky.
- ⊗ V současné době byla potvrzena zvyšující se incidence obezity u dětí.
- ⊗ Zvýšená incidence dětské obezity znamená nárůst rizika následné morbidity v dětství, dospívání i dospělosti.

□

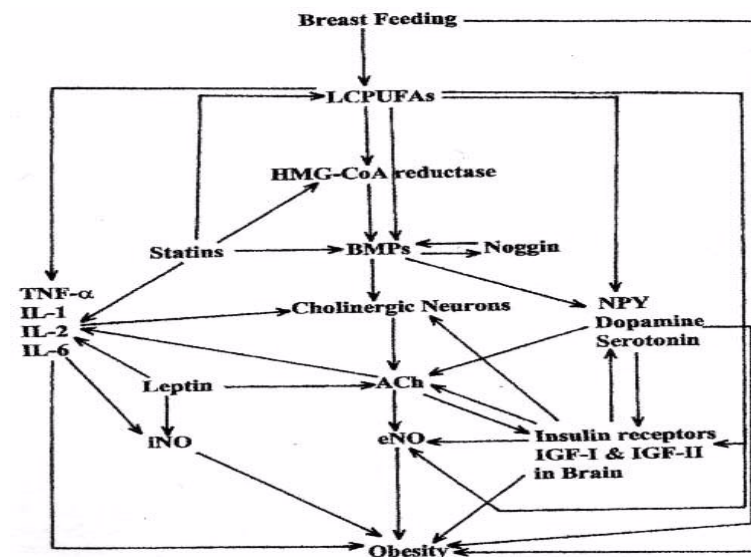
## Souvislost mezi kojením a obezitou v dětství

- Délka kojení má jasný “dávkově závislý” účinek na prevalenci obezity u dětí.
- Mateřské mléko je bohaté na nenasycené mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (LCPUFA), které tvoří 30 % až 50 % všech mastných kyselin v mozku.
- Množství LCPUFA v mozku výrazně stoupá v době pozdní gestace a časného postnatálního vývoje.
- Tyto mastné kyseliny jsou nenahraditelné v procesu adekvátní maturace mozku.

## Obezita v dětství a kojení

- Množství nenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCPUFA), které děti syntetizují, nemusí být bez mateřského mléka dostatečné pro adekvátní podporu optimálního vývoje nervového systému.
- Může dojít k suboptimálnímu rozvoji, expresi a udržování adrenergických, dopaminergických, histaminergických, muskarinních a striatálních neuronů produkujících NPY a jejich receptorů. Může se snižovat také počet inzulinových receptorů.
- Koncentrace prozánětlivých cytokinů mohou být zvýšeny v důsledku neadekvátní zpětnovazební inhibice jejich produkce prostřednictvím LCPUFA.

## Možné vztahy mezi kojením, LPCU-FA, BMP, neurotransmitery, leptinem, insulinem, NO a obezitou



## Prevalence obezity podle délky kojení

Prevalence obezity	Délka kojení
3, 8%	2 měsíce
2, 3%	3 - 5 měsíců
1, 7 %	12 měsíců
0, 8 %	> 12 měsíců

## Obezita a zánět

- Byla prokázána pozitivní asociace mezi BMI a C-reaktivním proteinem (CRP) u jinak zdravých dospělých.
- Zvýšení hladiny CRP bylo prokázáno u dětí s nadváhou oproti dětem s normální váhou, a to i po vyloučení jiných faktorů ovlivňujících hladiny CRP.

## Obezita a zánět

- CRP je protein akutní fáze, o němž je známo, že je senzitivním markerem pro přítomnost systémového zánětu. Zvýšené hladiny CRP byly asociovány se zvýšeným rizikem pro mortalitu u infarktu myokardu, CMP, ICHDK a ICHS u zdravých mužů a žen.
- Zvýšená fyzická aktivita je přínosná v prevenci aterosklerózy a ICHS a redukuje hladiny CRP v krvi.
- Nabízí se tedy možnost, že jedním z blahodárných účinků zvýšené fyzické aktivity je právě její schopnost snižovat systémový zánět

## Obezita a zánět

- ? **Otázky: Je obezita spjata se systémovým zánětlivým procesem nízkého stupně?**
- ? **Přispívá fyzická aktivita ke zlepšení celkového zdravotního stavu obezních pacientů nejen zvyšováním energetického výdeje a redukcí tělesné hmotnosti, ale také oslabováním příznaků systémového zánětlivého procesu?**
- ? **Je tedy systémový zánětlivý proces nízkého stupně účasten v patogeneze aterosklerózy, ICHS, DM, hypertenze, syndromu inzulínové rezistence a hyperlipidemií, které jsou právě u obezních subjektů velmi časté?**

## Obezita a zánět

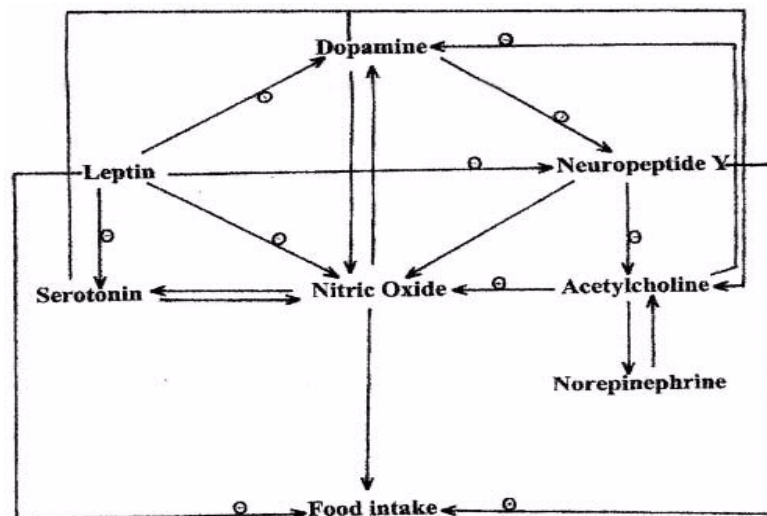
Nejenom hladiny CRP, ale také IL-6 a TNF- $\alpha$  jsou u obezity zvýšeny a hrají zřejmě důležitou roli v patofyziologii civilizačních nemocí.

? **Otázka:** Moduluje tyto prozánětlivé cytokiny činnost mozku, která reguluje příjem potravy?

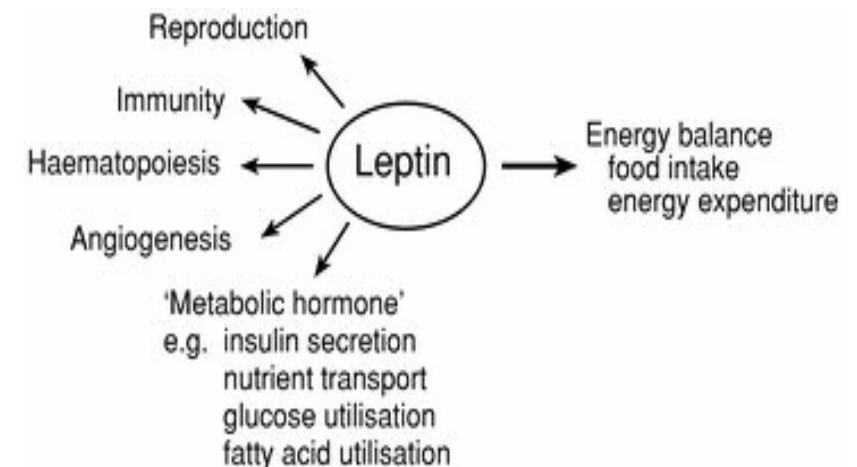
## Obezita a neuromodulace

- Při příjmu potravy se účastní několik neurotransmiterů, jako je dopamin, GABA, noradrenalin a serotonin. Velmi úzká interakce existuje mezi dopaminem, neuropeptidem Y (NPY), acetylcholinem (ACh), leptinem a systémem NO.
- Protože plazmatické hladiny IL-6, TNF-alpha a CRP jsou u obézních jedinců zvýšeny a protože zmíněné neurotransmitery jsou schopny ovlivňovat příjem potravy, je možné, že mezi cytokiny a neurotransmitery existuje interakce.

Interakce mezi neurotransmitery, NO, leptinem a příjmem potravy



## Funkce leptinu



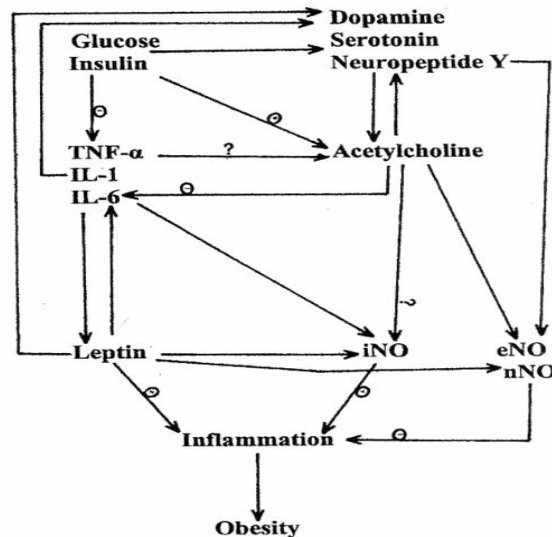
## Obezita a neuromodulace

- Infekce, poranění a zánět jsou charakterizovány negativní energetickou bilancí s redukováným příjmem potravy, ztrátou hmotnosti, zvýšenou termogenezí a horečkou.
  - Serotonin, dopamin, NPY a leptin mohou ovlivnit syntézu a uvolňování prozánětlivých cytokinů svou schopností ovlivňovat uvolňování acetylcholinu v mozku.
  - Acetylcholin možná působí v mozku nejenom jako neurotransmitter, ale také jako protizánětlivá molekula!!!
- 

## Obezita, zánět a neuromodulace

- NO se v zánětu také účastní. Indukovatelný typ NO produkovaný makrofágy má prozánětlivé účinky (dále stimulované TNF-alpha, IL-1 a IL-6), zatímco endoteliální NO a neuronální NO působí protizánětlivě.
- *Leptin* může mít prozánětlivé účinky, protože zvyšuje koncentraci IL-1.
- *Neurotransmitery* (serotonin, dopamin a NPY) stimulují protizánětlivé děje modulací uvolňování acetylcholinu, který je schopen snižovat produkci prozánětlivých cytokinů.
- Úzká vazba existuje také mezi neurotransmitery, cytokiny, dysfunkcí hyperleptinémie způsobí excesivní produkci prozánětlivých pankreatu a inzulinem. Chybění nebo nedostatek inzulinu nebo jeho receptorů a cytokinů.

Interakce mezi neurotransmitery, NO, leptinem, inzulinem, zánětem a jejich vztah k obezitě



## Diabetes mellitus

### Epidemiologické a klinické aspekty

- ⊗ geneticky heterogenní skupina nemocí
- ⊗ s hyperglykemií
- ⊗ postiženo 5-10% populace
- ⊗ Typy diabetu:
- ⊗ 1. IDDM (T1DM)
- ⊗ 2. NIDDM (T2DM)
- ⊗ 3. gestační diabetes
- ⊗ 4. NDDG (= diabetes secondary to other medical condition)

## T1DM

- **diagnóza do 30 let věku, nejčastěji 0-14 let**
- **prevalence 2% světové populace**
- **gradient Japonsko (1/100 000 obyvatel)-Skandinávie (>25/100000 obyvatel)**

## IDDM- rizikové faktory

- Genetika (<50% konkordance mezi homozygotními dvojčaty-vysoký podíl environmentálních faktorů)
- HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP (HLA II) (6p)-T1DM
- 5'oblast insulinového genu (11p5.5)-T2DM

Table 19.3  
Maturity-onset diabetes of the young (MODY)

	HNF-4a (MODY 1)	Glucokinase (MODY 2)	HNF-1a (MODY 3)	IPF-1 (MODY 4)	HNF-1b (MODY 5)
Chromosomal location	20q	7p	12q	13q	17q
Proportion of all MODY cases	5%	15%	65%	< 1% (MODY)	1%
Clinical features	Onset in teens/twenties	Present from birth	Onset in teens/twenties	?Early adulthood	?Early adulthood
	Progressive hyperglycaemia	Little deterioration with age	Progressive hyperglycaemia	Progression unclear currently	Progression unclear currently
Microvascular complications	Frequent	Rare	Frequent	Few data	Frequent
Non-diabetes-related features	None	Reduced birthweight	Low renal threshold for glucose and aminoaciduria	Pancreatic agenesis in homozygotes	Renal cysts Proteinuria Renal failure

The glucokinase gene is intimately involved in the glucose-sensing mechanism within the pancreatic beta-cell. The hepatic nuclear factor (HNF) genes and the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene control nuclear transcription in the beta-cell where they regulate its development and function. Abnormal nuclear transcription genes may cause pancreatic agenesis or more subtle progressive pancreatic damage

## T2DM

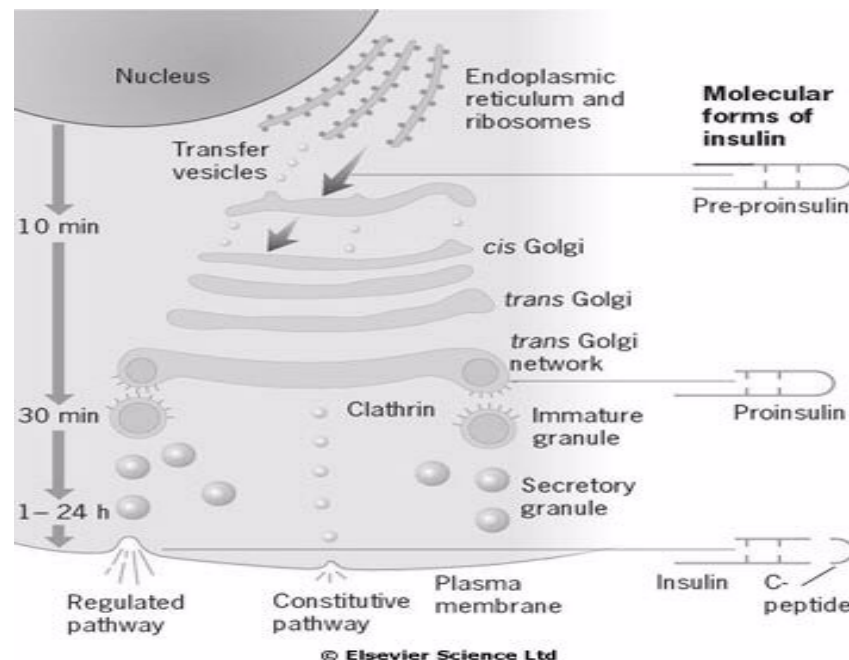
- incidence obvykle u osob nad 40 let věku
- Genetika:
- gen pro glukokinázu (**GCKI**, 7p)
- D2S125 (2q37)

Table 19.2

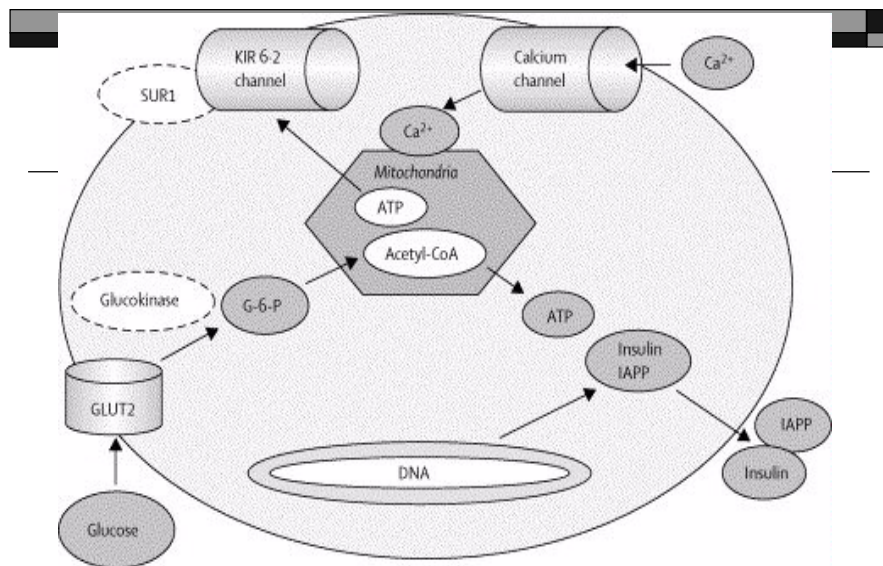
The spectrum of diabetes: a comparison of type 1 and type 2 diabetes mellitus

	Type 1 (insulin dependent)	Type 2 (non-insulin dependent)
Epidemiology	Younger (usually < 30 years of age) Usually lean Increased in those of N. European ancestry  Seasonal incidence	Older (usually > 30 years of age) Often overweight All racial groups. Increased in peoples of Asian, African, Polynesian and American-Indian ancestry
Heredity	HLA-DR3 or DR4 in > 90% 30-50% concordance in identical twins	No HLA links - 50% concordance in identical twins
Pathogenesis	Autoimmune disease: Islet cell antibodies Autoimmunity to glutamic acid decarboxylase (GAD) and IA-2 Insulinitis Association with other autoimmune diseases Immunosuppression after diagnosis delays beta-cell destruction	No immune disturbance Insulin resistance
Clinical	Insulin deficiency May develop ketoacidosis Always need insulin	Partial insulin deficiency May develop hyperosmolar state 50% come to need insulin when beta-cells fail after many years
Biochemical	Eventual disappearance of C-peptide	C-peptide persists

© Elsevier Science Ltd



© Elsevier Science Ltd

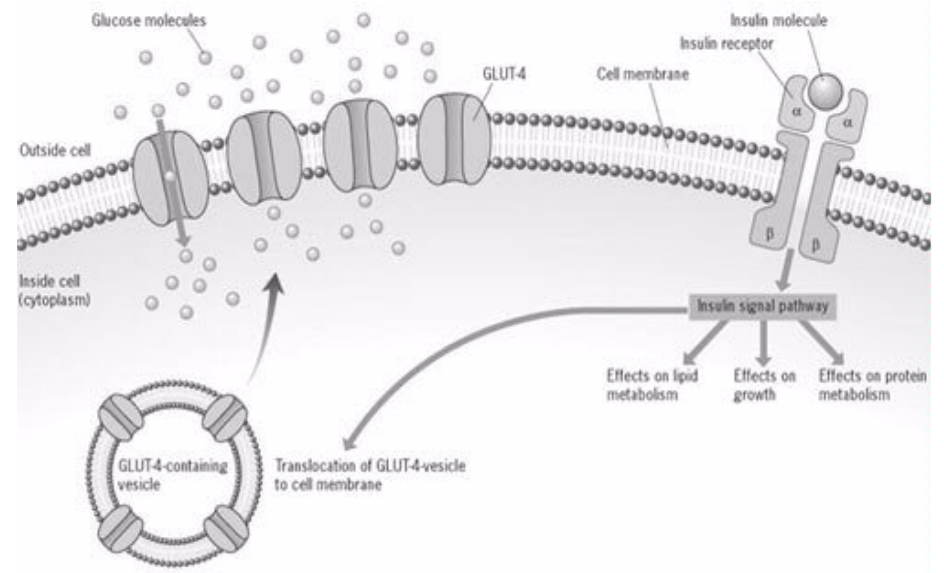


Sekrece inzulinu β- bu kou pankreatu indukovaná fyziologicky glykémii

## K předchozímu obrázku:

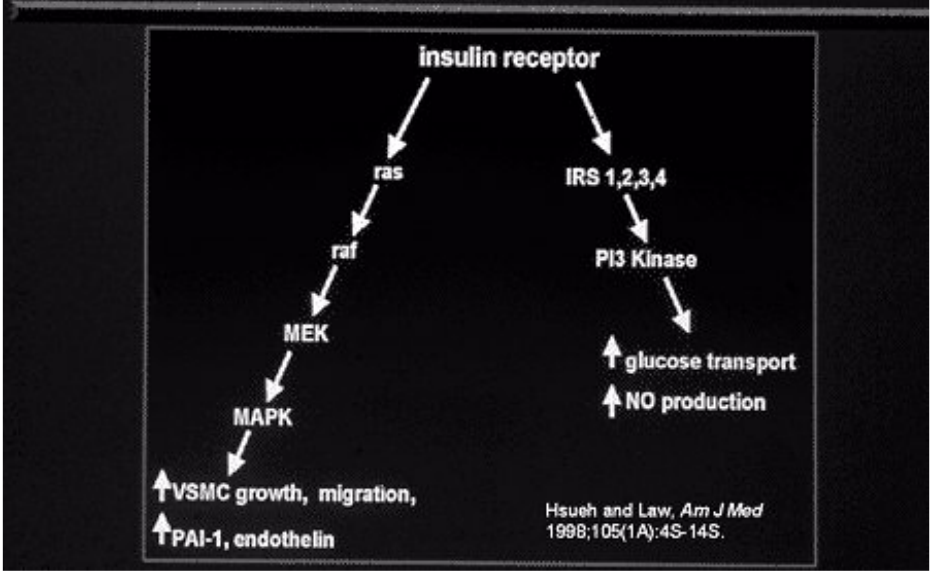
- Glukóza je rychle vychytána -buňkou pankreatu pomocí glukózového transportéru 2 (GLUT2), na němž je fosforylována glukokinázou jako krekem limitujícím rychlost metabolismu glukózy v -buňce.
- Další degradace vede k tvorbě pyruvátu, který je vychytáván mitochondriemi a jeho další metabolismus vede k tvorbě ATP.
- ATP je nutný pro uvolnění inzulinu, ale účastní se taky při depolarizaci membrány -buňky. Snížený poměr ADP/ATP vede k aktivaci receptoru 1 pro sulfonylureu (SUR1), což vede k uzavření sousedícího draslíkového kanálu (Kanál KIR 6.2 =potassium inward rectifier).
- Uzavření tohoto kanálu vede k depolarizaci membrány a k otevření voltage-dependentních Ca<sup>++</sup> kanálů, což vede k uvolnění inzulinu ze sekrečních granulí.

### Inzulínová signalizace v periferních buňkách

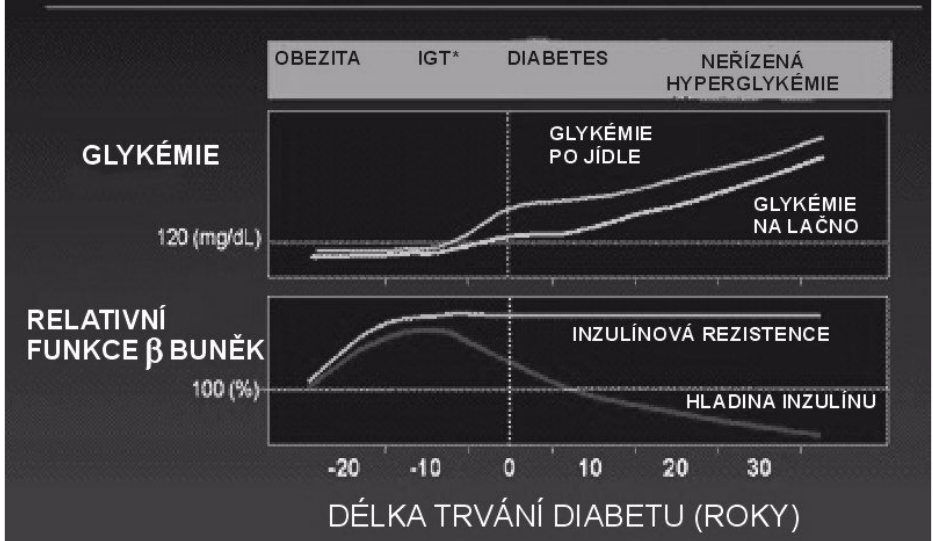


© Elsevier Science Ltd

### Mechanism of Insulin Action: Insulin Receptors

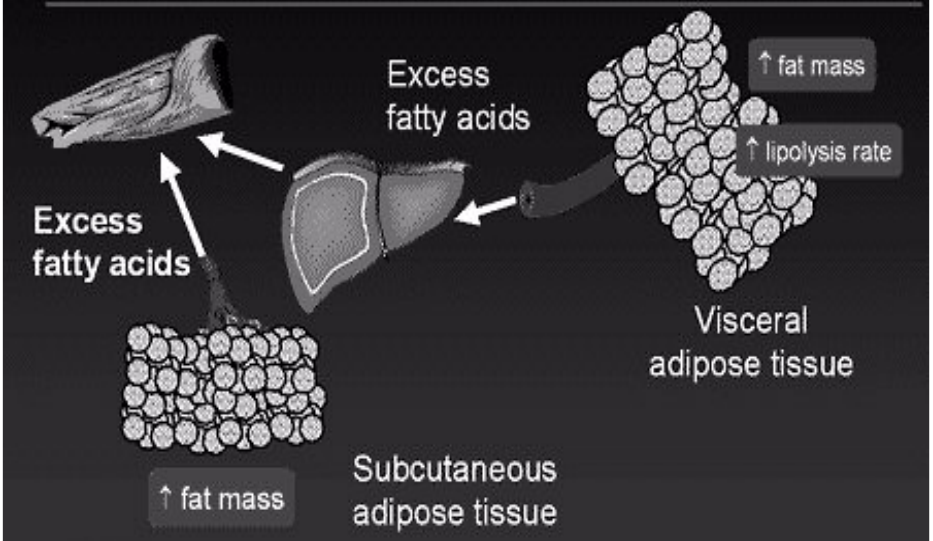


### Obr. 5. Vznik a rozvoj diabetu 2. typu



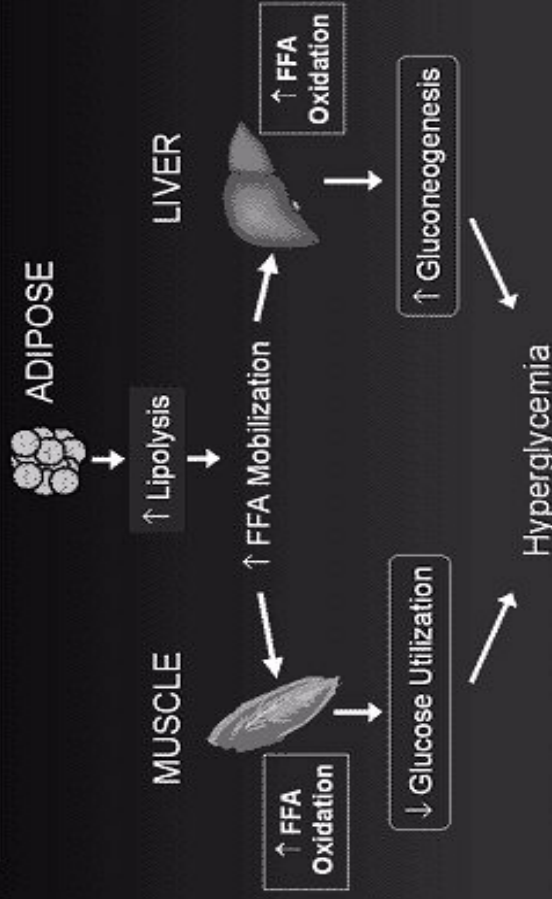
Adapted from International Diabetes Center (IDC), Minneapolis, Minnesota.

### Regional Fat Metabolism



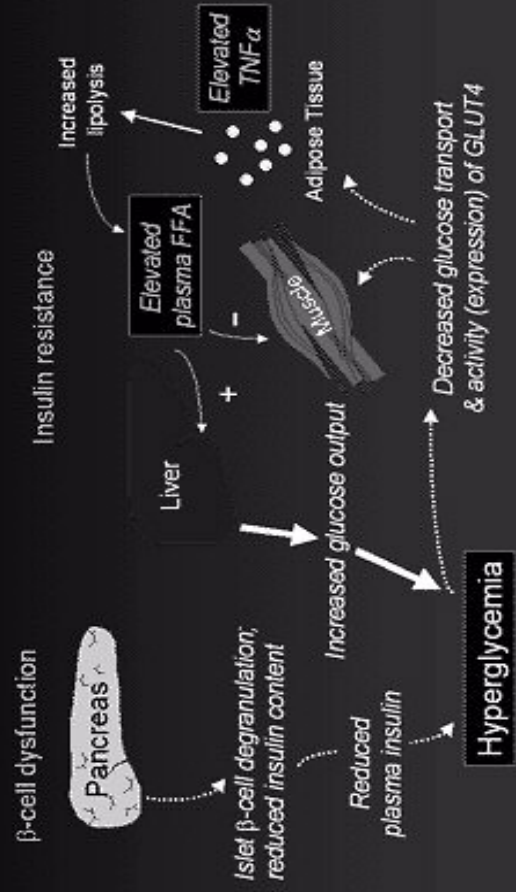
After P. Arner

## Role of Free Fatty Acids in Hyperglycemia

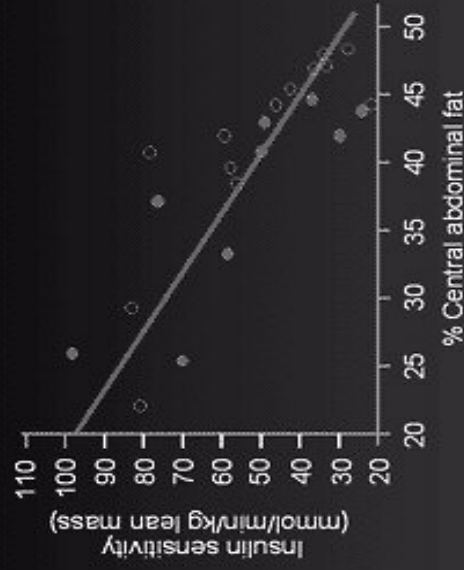


Boden G. *Proc Assoc Am Physicians* 1999.

## Insulin Resistance and $\beta$ -Cell Dysfunction Produce Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

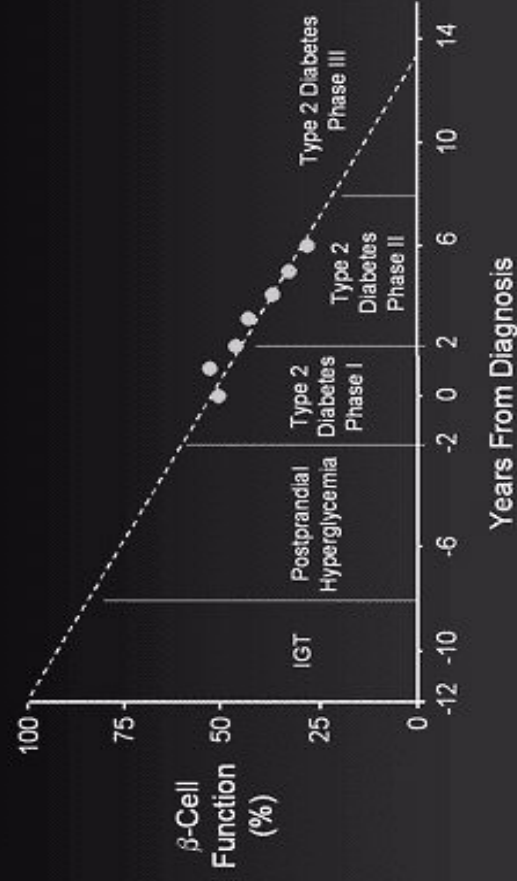


## Association Between Visceral Fat and Insulin Resistance



Carrey DG et al. *Diabetes* 1998;45:633-636.

## Stages of Type 2 Diabetes



Lebovitz H. *Diabetes Review* 1999;7:139-153.



# The Insulin Resistance Syndrome

## Clinical Manifestations

- Central obesity
- Acanthosis nigricans
- Glucose intolerance
- Hypertension
- Atherosclerosis
- Polycystic Ovary Syndrome

## Biochemical Abnormalities

### Glucose Intolerance

- Insulin resistance
- Hyperinsulinemia

### Dyslipidemia

- High TG, Low HDL-C
- Small, dense LDL

- ### Vascular Abnormalities
- Abnormal thrombolysis
  - Endothelial and smooth muscle cell dysfunction

### Hyperuricemia

