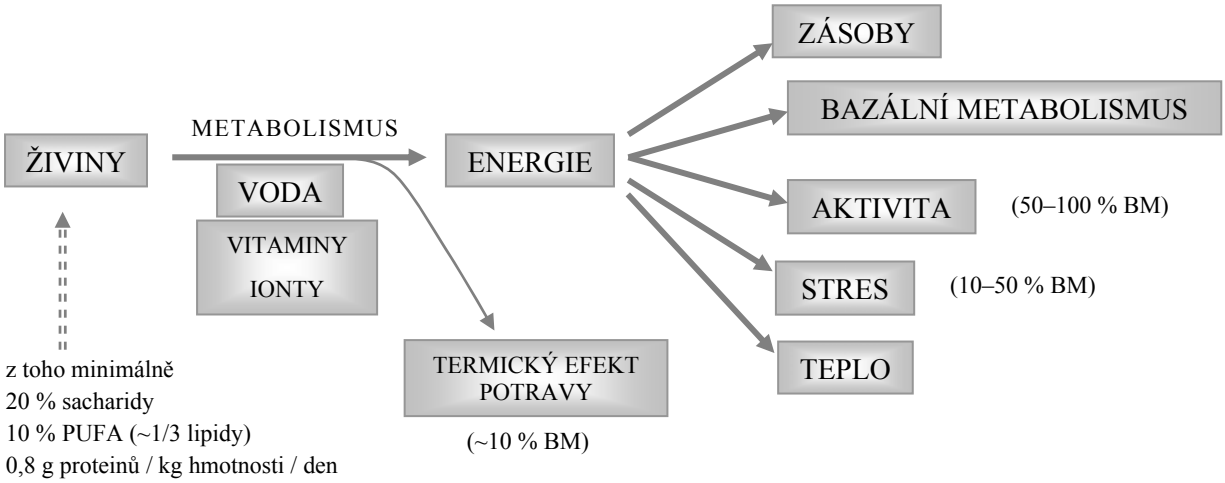
Energetická bilance

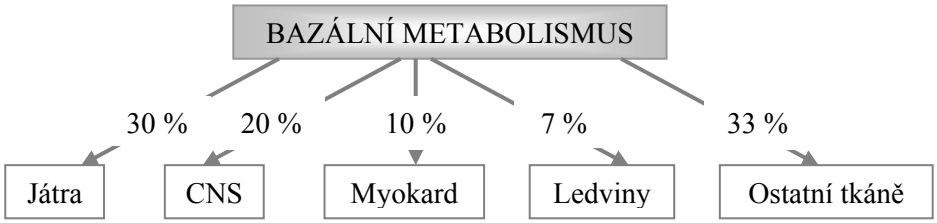


Denní výdej energie

Denní výdej energie zahrnuje energii potřebnou na udržení bazálního metabolismu, na pokrytí fyzické i psychické aktivity a energii potřebnou ke zpracování potravy.

Bazální metabolismus

Bazální metabolismus (BM) je energie potřebná k udržení funkčnosti organismu. Je to energie spotřebovávaná „odpočívajícím" organismem v postresorpční fázi. Hodnota bazálního metabolismu je úměrná množství metabolicky aktivních tkání a hmotnosti netukové tkáně.



Bazální metabolismus je obvykle menší u žen než mužů stejné hmotnosti, poněvadž ženy mají zpravidla více metabolicky neaktivní tukové tkáně. Bazální metabolismus je ovlivněn teplotou – při zvýšení tělesné teploty o 1 ºC dochází ke zvýšení BM o cca 10 %. Teplota prostředí rovněž ovlivňuje bazální metabolismus. V chladnějším prostředí se hodnota bazálního metabolismu mírně zvyšuje. Zvýšení BM je rovněž vyvoláno zvýšenou sekrecí thyroidních hormonů (hyperthyreóza), zatímco jejich snížená sekrece BM snižuje. Rostoucí organismus má vyšší BM než dospělí, poněvadž metabolicky aktivní tkáně zaujímají u rostoucího organismu větší podíl. Naopak ve stáří se BM snižuje.

Pro hrubý odhad BM lze použít vztah:

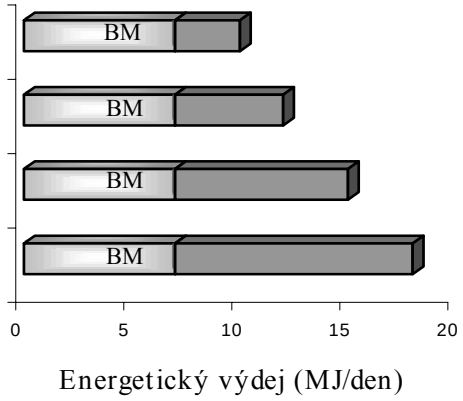
$$\textbf{BM (MJ/den)} \approx \textbf{0,1} \times \textbf{hmotnost (kg)} \approx \textbf{4,2} \times \textbf{tělesný povrch (m}^2\textbf{)}$$

Přesnější vztahy pro výpočet BM zahrnují empirické vztahy pro různé věkové skupiny a pohlaví.

Fyzická aktivita a energický výdej

Denní výdej energie je ovlivněn významně fyzickou aktivitou.

Hodnoty přibližného energetického výdeje při různém druhu práce uvádí diagram.



Lehká práce (práce na PC, řízení os. auta, práce úředníků, …)

Středně těžká práce (hra golfu, studium, …)

Těžká práce (jízda na kole, bruslení, hra tenisu, tancování, …)

Velmi těžká práce (závod v desetiboji, horolezectví, …)

Hodnoty denního energetického výdeje se dají odhadnout tak, že k bazálnímu metabolismu se přičte asi 30 % pro lehce pracující osoby, 60–70 % pro osoby, které absolvují kolem 2 hodin středně namáhavé činnosti denně a 100 % a více pro těžce pracující nebo intenzivně sportující.

Jídlem vyvolaná termogeneze

Denní výdej energie zahrnuje složku energie vztaženou k příjmu potravy (dříve specificko-dynamický účinek). Po jídle se nároky na energii zvyšují, poněvadž energie je potřebná na trávení, absorpci a ukládání zásob. Tato energie tvoří obvykle kolem 10 % energetické hodnoty přijaté potravy. Při výpočtech se často zanedbává.

Tělesná hmotnost

Za míru vhodné tělesné hmotnosti je pokládán index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), který se snadno vypočte z tělesné hmotnosti v kg vydělené druhou mocninou výšky v metrech.

	BMI (kg/m^2)
Energetická rovnováha	**20–25**
Nadváha	> 25
Obezita	> 30
Těžký chronický energetický deficit	< 16
Nejnižší mortalita vzhledem k BMI	23–25 (muži) 23–27 (ženy)

Zásoba živin v organismu (70 kg muž, po nočním lačnění)

Zásoby tuku v adipocytech zahrnují 50–100krát více energie než zásoby glykogenu ve svalech a v játrech. Proto pouze tukové zásoby mohou zajistit delší přežití člověka při hladovění.

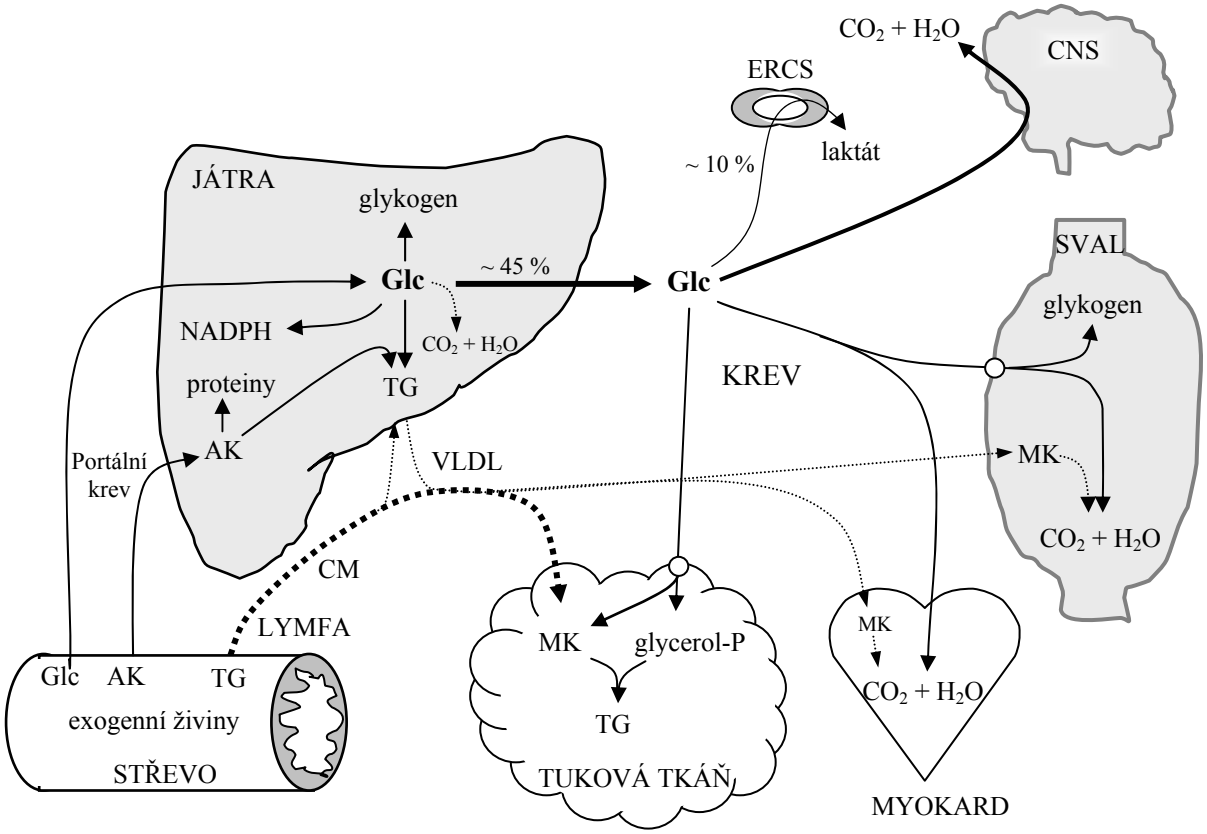
Živina	**Tkáň**	**Spalné teplo** (kJ/g) Korigované hodnoty	**Zásoba** v gramech	v MJ	v % celkové energie
Glykogen	játra	17	70*	1,2	0,2
	sval		120	2	0,3
Glukosa	ECT		20	0,3	
Lipidy	tuková tkáň$^{+}$	38	15 000	570	85
Proteiny – celkem (využitelná pouze ~1/3)	sval^{+}	17	6 000	102	14,5

*po jídle kolem 200 g i více; $^{+}$průměrný obsah vody v tukové tkáni 15 %, ve svalech 80 %;

Vztahy mezi přeměnou základních živin v různých stavech

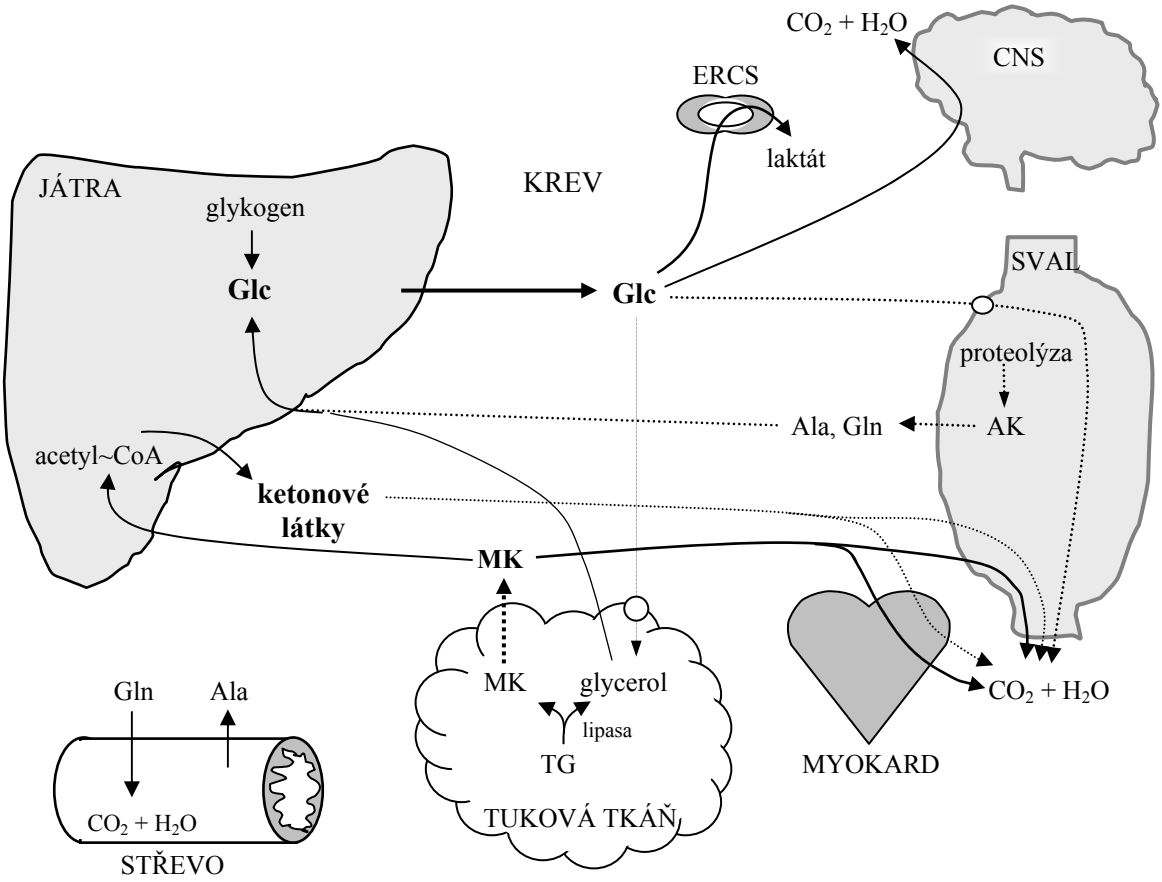
Časové i kvantitativní údaje týkající se doby trvání jednotlivých fází jsou orientační, závisí na množství přijaté potravy, velikosti energetických zásob, stavu metabolismu a dalších faktorech. Ve schématech jsou znázorněny pouze hlavní nebo převažující metabolické dráhy.

a) Resorpční fáze (bez fyzické aktivity, příjem vyvážené stravy, 0–4 h)



Po jídle se glukosa přijatá potravou dostává portální žilou do jater. Aminokyseliny jsou částečně metabolizovány v tenkém střevě, zbylá část je transportována do jater. Chylomikrony obsahující triacylglyceroly jsou secernovány buňkami sliznice tenkého střeva do lymfy a cestou *ductus thoracicus* se dostávají do subklaviální vény a odtud jsou rozváděny do těla.
V krvi se zvyšuje hladina inzulinu, poměr inzulin/glukagon stoupá.
Vstup glukosy do jater není závislý na inzulinu, ale je závislý na koncentraci glukosy v portální žíle. Poněvadž hodnota K_m pro glukosový transportér GLUT2 a glukosu je vysoká (kolem 10 mmol/l), glukosa vstupuje do jater až když koncentrace v portální žíle dosáhne hodnoty 10–40 mmol/l nebo v hepatální artérii ne méně než 5 mmol/l. Po jídle je glukosa v hepatocytech metabolizována na glukosa-6-fosfát převážně účinkem glukokinasy. Glukokinasa je aktivována regulačním proteinem (RP), který se nachází v jádře. Při nepřítomnosti glukosy v buňce, je glukokinasa v inaktivní formě uložena v jádře vázána k RP. Vysoké hladiny glukosy nebo fruktosa-1-fosfátu vyvazují glukokinasu z vazby na RP a podporují disociaci komplexu. Tak dochází při zvýšení koncentrace glukosy v buňce k její fosforylaci glukokinasou. Inzulin indukuje syntézu glukokinasy – tento efekt se však podstatně projeví až po 2–3 dnech příjmu potravy s vysokým obsahem sacharidů.
Zvýšená hladina inzulinu iniciuje v játrech konverzi glukosy na glykogen. Je rovněž zvýšena rychlost glykolýzy. Acetyl-CoA vstupuje do citrátového cyklu. Je rovněž substrátem pro syntézu mastných kyselin (acetyl-CoA karboxylasa je aktivována citrátem) a pro syntézu cholesterolu (až 80 % veškerého cholesterolu v těle vzniká v játrech). Glukosa-6-fosfát je též odbouráván pentosovým cyklem za vzniku NADPH potřebného pro syntetické metabolické dráhy, včetně syntézy mastných kyselin. Po jídle s vysokým obsahem cukrů je v játrech glukosa hlavním palivem.
Na chylomikrony v krvi působí LPL a uvolňuje z nich mastné kyseliny. Pod vlivem inzulinu je aktivní především LPL v tukové tkáni, zatímco svalová LPL nikoliv, což umožňuje směrování lipidů z chylomikronů do tukové tkáně. Stoupá rovněž příjem glukosy do tukové tkáně (GLUT4 jsou stimulovány inzulinem). Glukosa je využívána k tvorbě glycerolu. V tukové tkáni dochází k resyntéze a ukládání lipidů.
Bílá tuková tkáň produkuje po jídle leptin (viz dále), který interakcí s receptory v hypothalamu signalizuje stav sytosti.
Pro sval je v klidu hlavním energetickým zdrojem glukosa. Inzulin stimuluje přísun glukosy do svalu (GLUT4) – příjem glukosy se zvýší 10–20krát. Glukosa je metabolizována na pyruvát a současně probíhá syntéza glykogenu. Zastavena je oxidace mastných kyselin.
Produkce energie pro myokard je získávána metabolismem glukosy a mastných kyselin. Mezi oběma dráhami existuje rovnováha, v závislosti na dostupnosti substrátů.
Sloučeniny z krve nemohou volně prostupovat do mozku. Musí se transportovat přes endotelové buňky, bazální membránu a astrocyty pomocí specifických přenašečů. Velmi lipofilní látky mohou přes bariéru přecházet bez nosičů. Hlavním zdrojem energie pro mozek je glukosa, která se přenáší přes obě endotelové membrány pomocí GLUT1 transportérů. Na membráně neuronů jsou potom GLUT3 transportéry, které umožní vstup glukosy do nervové buňky z extracelulární tekutiny. Na gliových buňkách jsou GLUT1 transportéry. Za dostatečné koncentrace glukosy je transport do extracelulární tekutiny rychlejší než utilizace glukosy v mozkových buňkách.

b) Postresorpční fáze (lačnění, bez svalové aktivity, 4–16 h)



Sekrece glukagonu z α-buněk pankreatu se zvyšuje dvakrát až třikrát ve srovnání s bazální produkcí, zvyšuje se rovněž hladina adrenalinu v krvi.

Po třech až čtyřech hodinách po jídle se játra stávají hlavním producentem glukosy. Zpočátku je glukosa získávána štěpením glykogenu (aktivace fosforylasy glukagonem), později je zahájena glukoneogeneze. Glukagonem je indukována syntéza tří klíčových enzymů glukoneogeneze (fosfoenolpyruvátkarboxykinasa, fruktosa-1,6-bisfosfatasa a glukosa-6-fosfatasa)

Spotřeba glukosy ostatními tkáněmi se snižuje, většina tkání začíná využívat mastné kyseliny. Pouze tkáně závislé na glukose pokračují ve využívání glukosy.

Zvyšuje se hormonální stimulace bílé tukové tkáně glukagonem a adrenalinem a též adrenergní nervová stimulace prostřednictvím noradrenalinu. Je tak aktivována hormon-senzitivní lipasa (HSL) a stoupá vyplavování mastných kyselin do krve. Lipolytický efekt katecholaminů je výraznější v abdominálním než v podkožním tuku.

Svaly již po několikahodinovém hladovění začínají přednostně získávat energii oxidací mastných kyselin. Přísun glukosy do svalu klesá v důsledku poklesu hladiny inzulinu. Je zastavena syntéza glykogenu. Acetyl-CoA vznikající oxidací mastných kyselin inhibuje pyruvátdehydrogenasový komplex a šetří tak pyruvát pro glukoso-alaninový cyklus. Současně je kortisolem stimulována proteolýza s uvolňováním glutaminu a alaninu do krve. Rovněž myokard začíná preferovat jako zdroj energie mastné kyseliny.

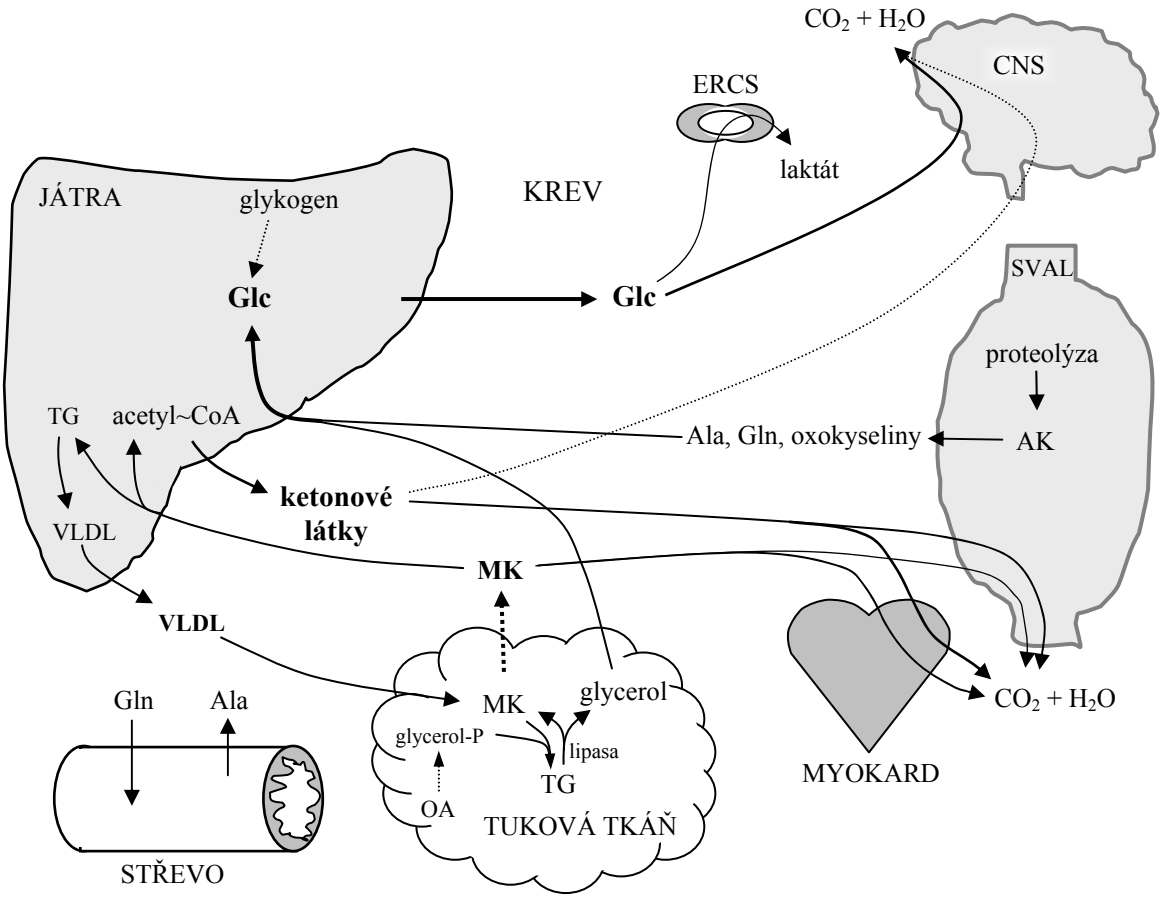
V játrech rovněž probíhá β-oxidace mastných kyselin. Karnitinpalmitoylacyltransferasa, která přenáší acyly do mitochondrií je aktivována glukagonem (cAMP) a také mastnými kyselinami prostřednictvím PPAR-α* (receptor aktivovaný peroxisomovými proliferátory). Současně je inaktivována acetyl-CoA karboxylasa (inhibice syntézy malonyl-CoA → inhibice syntézy mastných kyselin). Podobně jako ve svalu je šetřen pyruvát pro glukoneogenezi.

Z acetyl-CoA vznikají v játrech již první den hladovění částečně ketonové látky. S prodlužující se dobou začínají být využívány svalem, myokardem a CNS jako zdroj energie, aby se ušetřila glukosa a proteiny.

*PPAR-α je transkripční faktor patřící do rodiny nukleárních receptorů. Jeho ligandem je řada nenasycených i nasycených mastných kyselin (syntetickými ligandy jsou např. fibráty používané jako účinná hypolipidemika). Hlavním mechanismem účinku PPAR-α je regulace lipidového metabolismu. Aktivace PPAR-α vede k transkripci genů zapojených do transportu mastných kyselin přes mitochondriální membránu a do oxidace mastných kyselin. PPAR-α se kromě jaterní buňky nachází také v ledvinách a myokardu.

Hlavní rysy metabolismu za hladovění

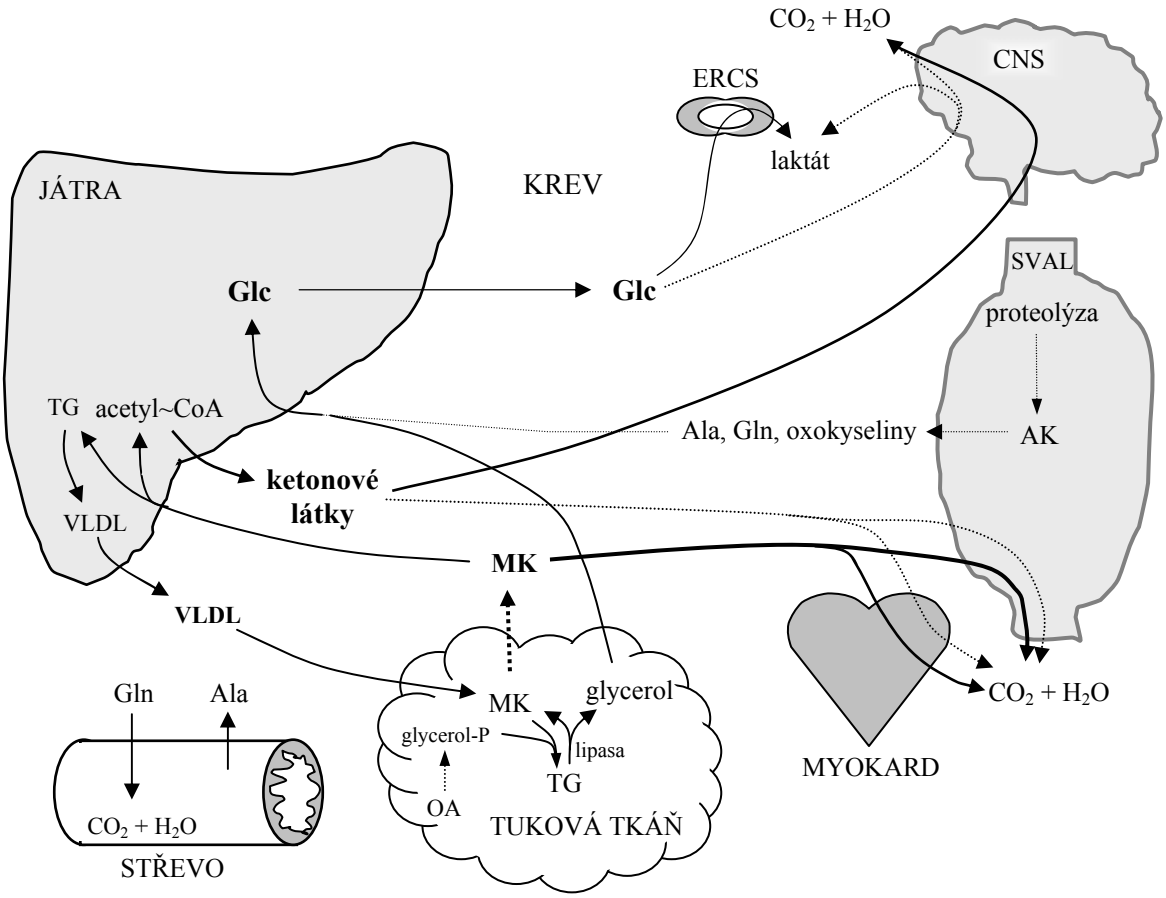
a) Krátkodobé prosté hladovění (12 h – několik dní – až týden)



Při hladovění se prohlubují metabolické rysy charakteristické pro postresorpční fázi. Hlavním požadavkem je udržet hladinu glukosy, při delším hladovění je nutno šetřit též proteiny. Zásoby jaterního glykogenu jsou vyčerpány po cca 24 hodinách. Dodávka glukosy do „závislých" tkání (mozek, erytrocyty) je zajišťována glukoneogenezí. Během prvních tří až pěti dnů hladovění je

odbouráváno až 75 g proteinů denně. Alanin, glutamin a 2-oxokyseliny uvolněné ze svalu jsou vychytávány játry.
Pokračuje odbourávání lipidů v bílé tukové tkáni, transport mastných kyselin krví a utilizace mastných kyselin svaly, srdcem a játry.
Nedávno bylo popsáno, že 60 % mastných kyselin uvolněných při hladovění z tukové tkáně je vychytáno játry a znovu reesterifikováno do triacylglycerolů. Ty se stávají součástí VLDL a jsou krví transportovány zpět do tukových buněk. Tento proces se nazývá **cyklus triacylglycerolu a mastných kyselin**. Jeho smyslem je zajistit dostatečnou hladinu mastných kyselin v krvi i za cenu, že jejich uvolnění z tukové tkáně bude nadbytečně vysoké. Glycerol pro syntézu triacylglycerolů se v játrech i tukové tkáni syntetizuje procesem tzv. **glycerogeneze**, což je zkrácená dráha glukoneogeneze z oxalacetátu, která končí dihydroxyacetonfosfátem a jeho redukcí na glycerolfosfát.
Nedostatek oxalacetátu v játrech (je využíván pro glukoneogenezi) zvyšuje syntézu ketonových látek. Utilizace ketonových látek svalem a myokardem ve srovnání s postresorpční fází stoupá.

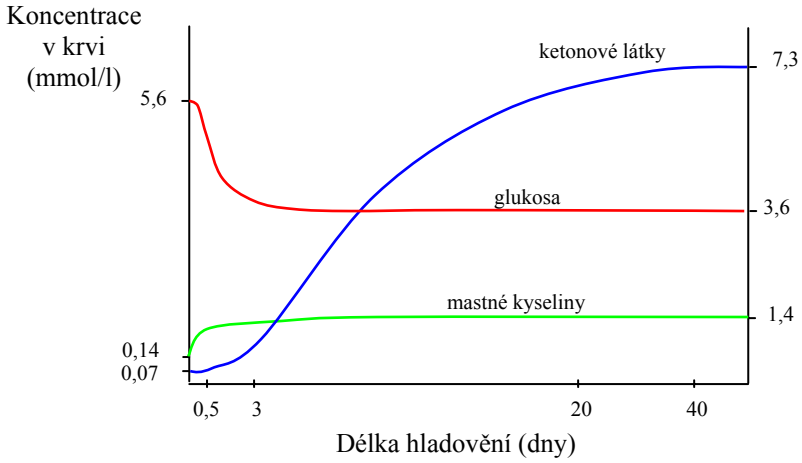
b) Dlouhodobé prosté hladovění (více než dva – tři týdny)



S prodlužující se délkou hladovění se výrazně zvyšuje syntéza ketonových látek. Důsledkem je acidóza organismu. Aby se snížila spotřeba glukosy a proteinů, stoupá využití ketonových látek CNS, zatímco kosterní svaly a myokard využívají převážně mastné kyseliny. Proteolýza ve svalu klesá.
Při hladovění delším než dva týdny se ketonové látky stávají hlavním palivem pro CNS. Podíl glukosy na energetickém metabolismu klesá na méně než 10 %.

V játrech je acidóza kompenzována zvýšenou syntézou glutaminu na úkor močoviny (viz též seminář acidobazické rovnováhy).
Ledviny zvyšují syntézu enzymů glukoneogeneze, včetně glukosa-6-fosfatasy a kolem 50 % glukoneogeneze je zajišťováno ledvinami. Ledviny rovněž kompenzují acidosu, která je vyvolána vysokou produkcí ketonových látek. Glutamin uvolňovaný ze svalů je vychytáván ledvinami a v buňkách ledvinných tubulů je glutaminasou a glutamátdehydrogenasou přeměňován na 2-oxoglutarát a amoniak. Amoniak přestupuje do moče a váže na sebe protony pocházející z disociace ketonových látek, přeměňuje se na NH_4^+ a tímto způsobem odvádí z těla protony (viz též seminář acidobazické rovnováhy).

Relativní změny metabolických parametrů během prostého hladovění



Obezita

Je charakterizována nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem. Při jejím vzniku hraje důležitou roli přejídání, nízká pohybová aktivita a též genetická predispozice. Je rizikovým faktorem diabetu, hypertenze, osteoartritidy, kardiovaskulárních a dalších chorob. Typickým klinickým nálezem při obezitě je zvýšená hladina mastných kyselin, cholesterolu a triacylglycerolů. Za kriterium obezity se považuje zvýšení BMI o více než 20 %. Podle kritérií WHO (1985) je obezita definována jako zvýšení BMI nad 30,0 (u mužů) a nad 28,6 (u žen); definice byla dále zpřesněna tak, že hodnota BMI nad 25 je označována jako nadváha, hodnota BMI nad 30 jako obezita. Dalším kritériem je poměr obvodu těla v pase a kolem boků: normální hodnoty u mužů < 0,95 a u žen < 0,85.
V současné době se za validnější indikátor obezity považuje pouze obvod pasu: norma muži < 94 cm, ženy < 80 cm. Je-li obvod pasu u mužů > 94 cm a u žen > 80 cm existuje mírné riziko vzniku diabetu a kardiovaskulárních chorob, při obvodu > 102 cm a u žen > 88 cm se jedná o obezitu s již výrazným rizikem vzniku výše uvedených chorob. Limity jsou však různé u různých etnických skupin.
Obezita je jednou z komponent **metabolického syndromu** – souboru klinických, biochemických a hormonálních abnormalit, které vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulinu.

Tuková tkáň

Tuková tkáň je složena nejen z tukových buněk, ale zahrnuje makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Tuková tkáň je největší endokrinně aktivní orgán těla. Tvoří a secernuje adipokiny – jako jsou hormony (leptin, resistin, angiotensinogen), cytokiny, enzymy, prostacykliny, růstové

faktory, faktory komplementu, které spolupůsobí při regulaci chuti k jídlu, výdeji tělesné energie (termogeneze) a citlivosti na inzulin, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolizaci steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání.
Při ukládání lipidů do adipocytů dochází k jejich zvětšování. Schopnost tukových buněk zvětšit svoji velikost je však limitována. Jestliže dosáhne maximální velikosti, začne se dělit. Předpokládá se, že při obezitě dochází ke vzrůstu velikosti i počtu tukových buněk. Již vytvořené tukové buňky zůstávají zachovány. Takže, jestliže obézní jedinec sníží svou váhu, počet tukových buněk zůstane nezměněn.

Ektopická akumulace tuků

Za fyziologických podmínek je pro ukládání zásobních triacylglycerolů určena tuková tkáň, která v organismu plní roli zásobárny energie. Ektopickou akumulací tuku rozumíme ukládání lipidů mimo tukovou tkáň, v nichž nadbytečný obsah tuků vede k funkčnímu a morfologickému poškození. Ektopická akumulace tuku byla jednoznačně prokázána například v kosterním svalu, kardiomyocytech či v jaterní tkáni, v nichž je asociována s inzulinovou rezistencí, a řada autorů se domnívá, že je dokonce její hlavní příčinou.

Molekuly, které ovlivňují obezitu

Lidský **leptin** je bílkovina o 167 aminokyselinách, je produktem obézního genu (ob) na 7. chromosomu a je produkován zejména tukovými buňkami. Množství leptinu cirkulující v krvi je přímo úměrné množství tukové tkáně. Jeho cílovým orgánem je hypothalamus, pro který představuje signál pocitu sytosti.
Na leptin-deficitních myších se dodáním leptinu dosáhne snížení příjmu potravy. Bylo také zjištěno, že jeden z nejtypičtějších a nejznámějších myších modelů chorobné obezity ob/ob myš nese nulovou mutaci genu pro leptin (ob genu). Obezita těchto myší je tedy přímým důsledkem chybění leptinu a jeho podávání ji zcela vyléčí především díky potlačení nadměrného příjmu potravy.
Zjistilo se však, že u obézních lidí jsou naopak hladiny leptinu zvýšeny proporcionálně k obsahu tuku v organismu a jeho podávání pacientům s obezitou k redukci hmotnosti nevede. Pokles hmotnosti snižuje i koncentrace leptinu. Pacienti s extrémně sníženým obsahem tuku v organismu (např. vysoce trénování vytrvalostní sportovci, pacientky s mentální anorexií a s podvýživou z různých příčin apod.) mají hladiny leptinu velmi nízké až neměřitelné.
Leptin lze tedy skutečně považovat za periferní signál informující centrum sytosti v hypothalamu o stavu energetických zásob organismu. Fyziologickou úlohou leptinu je stimulovat expresi genů pro metabolismus lipidů ve svalu, játrech a tukové tkáni**.**
Počáteční naděje na využití leptinu v humánní medicíně v léčbě obezity se nesplnily: k obezitě vede deficit leptinu, ale u obézních lidí bývá paradoxně nadbytek, nikoli nedostatek tohoto hormonu – součástí syndromu obezity je rezistence k leptinu.
Adiponektin je polypeptidový hormon, který je secernován adipocyty (více z subkutánního než viscerálního tuku). Z hormonů secernovaných tukovou tkání je kvantitativně nejobsažnější. Cirkuluje v krvi v relativně vysokých koncentracích (až 1000krát vyšších než například inzulin) a jeho hladiny jsou na rozdíl od leptinu sníženy u pacientů s obezitou a také s aterosklerózou. Jeho podávání zvyšuje v experimentu oxidaci tuků, zlepšuje citlivost na působení inzulinu. Byly popsány dva typů jeho receptorů, které se nacházejí kosterních svalech myokardu a CNS. Klinické studie s podáváním adiponektinu však zatím nejsou k dispozici.

Resistin je další polypeptidový hormon secernovaný adipocyty. Podle původní hypotézy měl vyvolávat resistenci k inzulinu. V současné době jsou názory na jeho účinky kontroverzní.

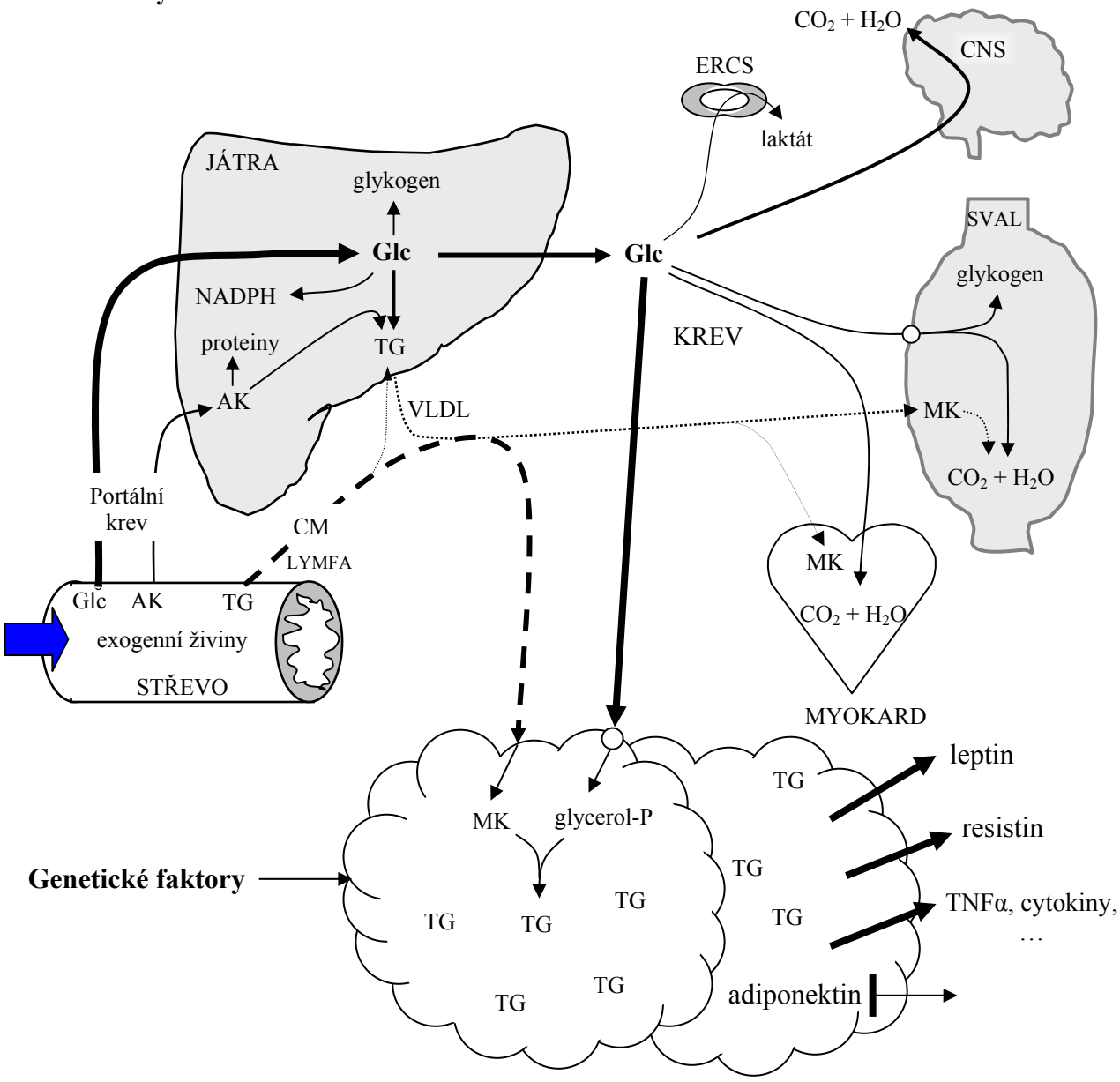
Visfatin je nedávno popsaný polypeptid produkovaný viscerální tukovou tkání. Má účinky podobné inzulinu. Snižuje plazmatické hladiny glukosy a podobně jako inzulin indukuje fosforylaci signálních molekul na dráze inzulinového receptoru. Předpokládá se, že takto zvyšuje citlivost tkání k inzulinu a podílí se tak na obraně vůči inzulinové resitenci.

Tumor nekrosis faktor-alfa (TNFα) je produkován také adipocyty. Jeho hladina je vyšší u obézních a klesá po poklesu hmotnosti. Je dále významně produkován i monocyty a játry. V poslední době se zdá, že je významným faktorem ovlivňujícím zvýšení lipolýzy.

Metabolismus při obezitě

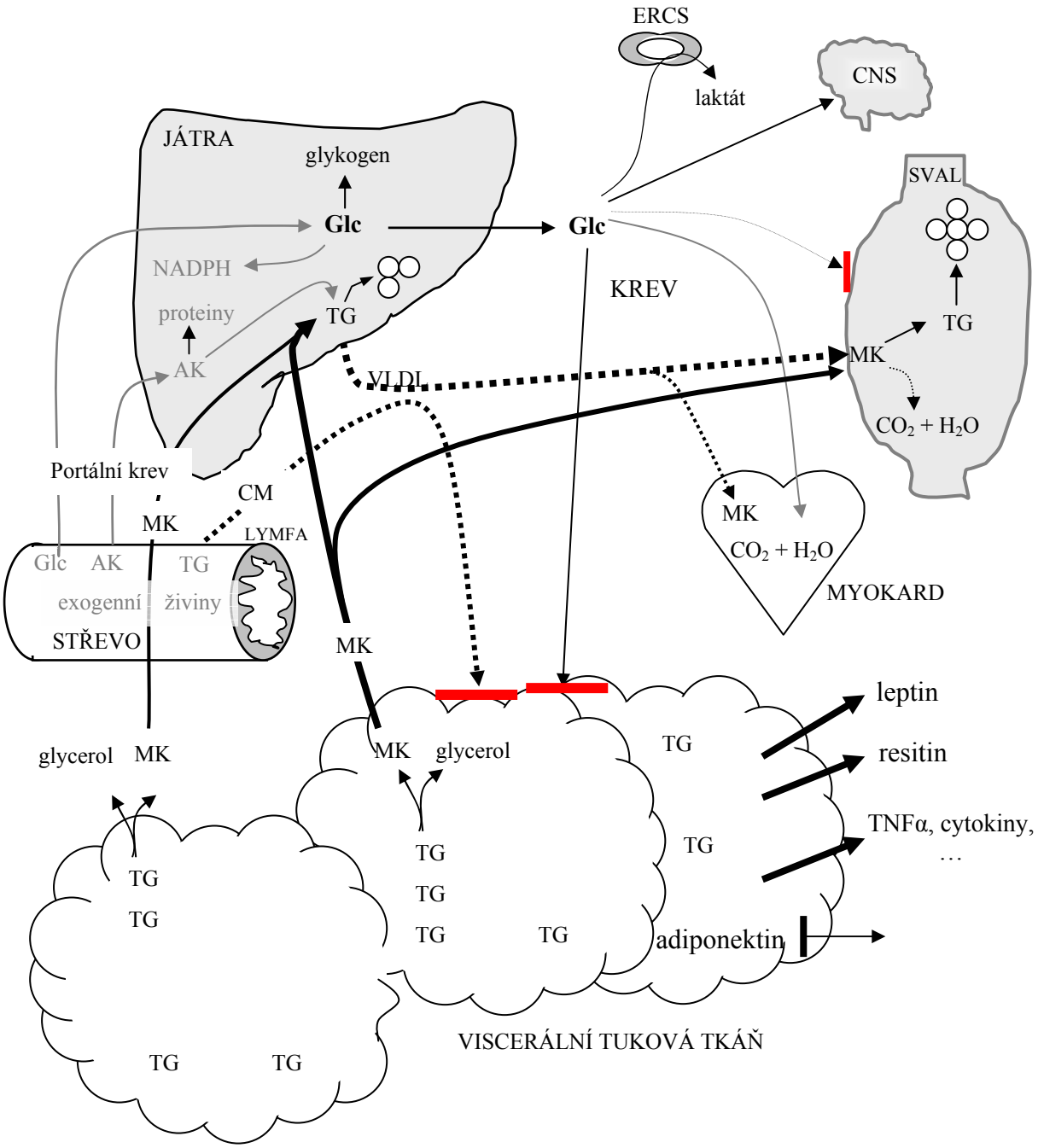
Obezita je porucha v regulaci tělesné hmotnosti charakterizovaná akumulací přebytků tuků. Je spojena s zvýšeným počtem a/nebo zvětšenou velikostí adipocytů, které jsou převážně lokalizovány v abdominální oblasti (viscerální tuk). Důsledkem je zvýšené uvolňování hormonů, které jsou produkovány tukovou tkání. Jedná se především o leptin, resistin, adipsin, TNFα a další různé cytokiny. Současně adipocyty snižují produkci adiponektinu, který se zdá, že normálně zvyšuje odpověď na inzulin.

Vznik obezity



Obezita je doprovázena četnými změnami metabolismu tuků a cukrů v tukové a následně i dalších tkáních. Charakteristické jsou zejména projevy snížené citlivosti metabolismu k inzulinu – tedy navození **inzulinové resistence**. Není známo, co je podkladem pro asociaci obezity a inzulinové rezistence a v poslední době je to předmětem velmi intenzivního výzkumu. Předpokládá se role mastných kyselin nebo některého z působků secernovaných tukovou tkání (je diskutován vliv TNFα).

Metabolismus při obezitě



Inzulinová resistence způsobí, že v tukové tkáni jsou utlumeny všechny vlivy inzulinu. Důsledky jsou:

- Zvýšená aktivita hormon-senzitivní lipasy. Jako důsledek stoupá hladina mastných kyselin v krvi.
- LPL v tukové tkáni není aktivována inzulinem a snižuje se tak vychytání mastných kyselin z krve. Tuková tkáň ztrácí schopnost ukládat další triacylglyceroly a dále narůstat.
- Přebytečné mastné kyseliny jsou transportovány do jater a do svalu, kde jsou z nich syntetizovány triacylglyceroly. V játrech jsou triacylglyceroly zabudovány do VLDL společně s cholesterolem a transportovány zpět do krve. V krvi se tak zvyšuje hladina cholesterolu a triacylglycerolů. Triacylglyceroly mají rovněž tendenci se v játrech a v kosterním svalu ukládat (ektopická akumulace tuků).
- Vysoká hladina mastných kyselin v krvi přispívá k inzulinové resistenci ve svalu a v játrech. Příjem glukosy a její oxidace v těchto tkáních jsou sníženy.
- V játrech stoupá glukoneogeneze, klesá glykogenolýza a zvyšuje se tak obsah glykogenu – tyto změny jsou pravděpodobně indukovány volnými mastnými kyselinami.
- Mění se odpověď tukové tkáně na katecholaminy. V hypertrofované tukové tkáni v břišní dutině vzrůstá lipolytický efekt katecholaminů. To vede při abdominálním typu obezity k masivnímu transportu mastných kyselin a glycerolu portálním systémem do jater a k dalším sekundárním změnám.

Zpočátku je množství inzulinu produkované pankreatem dostatečné, aby byla udržována kontrola nad hladinou glukosy v krvi. Takto mnozí obézní lidé mají normální hladinu glukosy, avšak vykazují známky inzulinové resistence v periferních tkáních a mají vyšší hladiny inzulinu. Později se kapacita pankreatu produkovat inzulin snižuje, což vede ke zvýšené hladině glukosy v krvi a snížené glukosové toleranci.

Hyperinzulinemie stimuluje účinky sympatiku a vede k zadržování sodíku a vody, následné vasokonstrikci, která zvyšuje krevní tlak.

Nepříznivý odraz obezity na metabolismus jater je v mnoha směrech tlumen leptinem. Leptin, který je z hypertrofované tukové tkáně vyplavován zvýšenou měrou, zvyšuje β-oxidaci mastných kyselin v hepatocytech a chrání tím játra před přílišnou akumulací triacylglycerolů. Podobně působí i ve svalech. Zároveň leptin aktivuje glykogenolýzu v hepatocytech a brzdí tak nadměrnou akumulaci jaterního glykogenu. I přes hyperleptinemii obézních pacientů však probíhá mobilizace jejich jaterního glykogenu relativně pomalu.

Mezi trávicím traktem a mozkem, ale i mezi tukovými buňkami, kolují normálně signály, informující centrální nervový systém o stavu zásob živin. Tyto informace zprostředkovává vedle leptinu celá řada hormonů a látek, tuto schopnost má dokonce i cukr či některé lipidy. U správně fungujícího organismu by k obezitě nemělo dojít. Tj. jakmile se v organismu doplní zásoby energie, buňky by měly vyslat signál do mozku, kde vznikne pocit sytosti a mozek odvolá stav pohotovosti, takže člověk změní své chování a přestane shánět potravu. Podle nejnovějších výzkumů se obézní lidé stávají vůči leptinu rezistentní. Čím více obézní nabírají na váze, tím více leptinu jejich organismus produkuje. Ale hypothalamus na něj reaguje se stále nižší odezvou. Organismus si zvyká na stále vyšší hladiny leptinu, až je začne pokládat za normální. Může se pak stát, že i když je hladina leptinu v krvi vysoká, sebemenší pokles hladiny tohoto hormonu vyhodnotí hypothalamus chybně jako nedostatek živin a člověk se začne chovat, jako by měl hlad.

Změny metabolismu při prostém stresu

(fyzická aktivace, psychický stres, zkouška z biochemie, chlad…)

Hormony této fáze jsou katecholaminy. Katecholaminy zvyšují hladinu cAMP při působení na β-adrenergní receptory a hladinu Ca^{2+} při působení na α_1-adrenergní receptory. Kosterní sval a adipocyty mají hlavně β-receptory, játra α_1-receptory.

Metabolické účinky katecholaminů

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym	Druhý posel
Adipocyty	Lipolýza ↑↑↑	Hormon-senzitivní lipasa	cAMP
	Utilizace TG ↓	Lipoproteinová lipasa	?
Játra	Glykolýza ↓	Fosfofruktokinasa	cAMP
	Glukoneogeneze ↑	Fruktosa-1,6-bisfosfatasa	cAMP
	Syntéza glykogenu ↓↓	Glykogensyntasa	Ca^{2+}, cAMP
	Glykogenolýza ↑↑↑	Glykogenfosforylasa	Ca^{2+}, cAMP
	Syntéza MK ↓	Acetyl-CoA-karboxylasa	cAMP
Kosterní sval	Glykolýza ↑↑↑	Fosfofruktokinasa	cAMP
	Syntéza glykogenu ↓↓	Glykogensynthasa	cAMP
	Glykogenolýza ↑↑↑	Glykogenfosforylasa	cAMP
	Utilizace TG ↓	Lipoproteinová lipasa	?

Účinky katecholaminů nastupují během několika sekund jako součást „flight and fight“ odpovědi. Nejdůležitější je mobilizace lipidových a glykogenových zásob pro využití ve svalu. Zatímco glykolýza v játrech je katecholaminy inhibována, ve svalu je aktivována. Katecholaminy mají účinky antagonistické vůči inzulinu. Za běžných podmínek nejsou významnými regulátory glykémie, jejich účinek však je potencován hypoglykemií. Proto se při hypoglykemických stavech projevují vždy příznaky aktivace sympatiku (tachykardie, pocení, slinění).

Glukokortikoidy jsou uvolňovány při chronickém stresu. Glukokortikoidy působí převážně synergicky s katecholaminy, v jejich účinku je však podstatný rozdíl. Zatímco adrenalin působí prostřednictvím druhých poslů cAMP a Ca^{2+}, glukokortikoidy působí jako regulátory genu a mění tak rychlost syntézy enzymů. Proto se účinek glukortikoidů objevuje po několika hodinách až dnech.

Glukokortikoidy připravují organismus na účinek adrenalinu. Stimulují syntézu hormon-senzitivní lipasy, podporují proteolýzu a indukují fosfoenolkarboxykinasu v játrech. Zvýšením dostupnosti glukosy podporují syntézu glykogenu.

Účinky glukokortikoidů

Tkáň	Ovlivněná dráha	Ovlivněný enzym
Tuková tkáň	Lipolýza ↑	Hormon-senzitivní lipasa
Kosterní sval	Proteolýza ↑	?
Játra	Glukoneogeneze	Fosfoenolkarboxykinasa

Změny metabolismu za metabolického stresu

(trauma, sepse, vážná nemoc)

Adaptace na metabolický stres je ovlivněna kromě stresových hormonů i neuroendokrinními působky a cytokiny souvisejícími s poškozením organismu. Je zvýšená hladina kortisolu, glukagonu, katecholaminů a růstového hormonu. Metabolismus je dále ovlivněn TNFα a interleukinem-1. Tyto cytokiny indukují zvýšení teploty a další metabolické změny. Je zvýšen bazální metabolismus, glukosa a mastné kyseliny v krvi. Interleukin-1 stimuluje syntézu reaktantů akutní fáze. TNFα potlačuje syntézu TG v adipocytech, inhibuje lipoproteinovou lipasu, stimuluje lipolýzu, inhibuje uvolňování inzulinu a vyvolává inzulinovou resistenci. Prakticky se nezvyšuje ketogeneze. Metabolismus proteinů byl popsán v kapitole 5.

Hlavní rozdíly metabolismu při prostém a stresovém hladovění

	Hladovění	
	prosté	**za metabolického stresu**
Hormony	Glukagon	Glukagon, adrenalin, kortisol, cytokiny
Lipolýza	++	++++
Ketogeneze	+++	+
Proteolýza	++	++++
Glukoneogeneze	++	++++
Dusíková bilance	−	−−