

JACEK WILCZAK, MICHAŁ JANK

*Katedra Nauk Fizjologicznych
Wydział Medycyny Weterynaryjnej
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa
E-mail: jacek_wilczak@sggw.pl*

FIZJOLOGICZNE I BIOCHEMICZNE MECHANIZMY ZWIĄZANE Z PRZEMIANAMI ENERGETYCZNYMI ZACHODZĄCYMI W CZASIE WYSIŁKU FIZYCZNEGO

WSTĘP

Organizm człowieka, w celu prawidłowego funkcjonowania, wykazuje określone zapotrzebowanie na energię, wynikające z wrodzonego, genetycznie uwarunkowanego tempa procesów metabolicznych, prowadzonego trybu życia, wieku, płci oraz aktualnej masy ciała. Zachowanie zrównoważonego bilansu między ilością energii przyjmowanej z pożywieniem i wykorzystywanej przez organizm jest podstawą zachowania zdrowia – bilans energetyczny w takim przypadku powinien być zerowy. Jeśli nie przekraczamy dziennego zapotrzebowania kalorycznego i cała energia pobrana równa jest energii wydatkowanej, to masa naszego ciała nie zmienia się, co jest stanem pożądanym dla osób dorosłych, które zakończyły już okres wzrostu. Utrzymanie organizmu przy życiu jest związane ze stałymi wydatkami energetycznymi. Składają się na nie podstawowe przemiany metaboliczne takie jak m.in.: podtrzymywanie krążenia krwi i pracy serca, praca mięśni oddechowych, utrzymywanie stałej temperatury ciała, aktywność hormonalna oraz swoje dynamiczne działanie pokarmu (energia niezbędna do trawienia, wchłaniania i metabolizowania składników pokarmowych). Natomiast wydatki energetyczne związane z aktywnością (także umysłową) i wysiłkiem fizycznym są najważniejszym czynnikiem zwiększającym zapotrzebowanie energetyczne organizmu ponad zapotrzebowanie podstawowe. Zmieniający się poziom aktywności

sprawia, że nasze zapotrzebowanie na energię dostarczaną z pokarmem może się znacznie różnić w poszczególnych okresach i jeżeli stosowana dieta nie będzie tego uwzględniała, może dojść do odkładania się tkanki tłuszczowej. Przyczyny powstawania nadwagi i otyłości są jednak bardziej złożone. Powodują ją czynniki genetyczne, niewłaściwe odżywianie, niezdrowy tryb życia – głównie brak ruchu, tempo życia i czynniki generujące stres oraz inne uwarunkowania psychologiczne i społeczne.

Częstość występowania otyłości u dorosłych, definiowanej poprzez wskaźnik BMI > 30 kg/m², gwałtownie wzrosła w ciągu ostatnich pięciu lat na całym świecie, osiągając wartość 30% populacji, podczas gdy kolejne 30% dotknięte jest nadwagą – wskaźnik BMI pomiędzy 25 a 30 kg/m². Otyłość postrzegana jest jako wypadkowa czynników neuroendokrynnych i metabolicznych, które determinowane są poprzez wzajemne oddziaływanie czynników genetycznych i środowiskowych. U większości osób otyłych wystarczy ograniczyć ilość spożywanej energii lub zwiększyć intensywność wysiłku fizycznego, aby zmniejszyć ich masę ciała (HEBEBRANT i HINNEY 2008). Pomimo tak prostej zasady odchudzania, u wielu osób utrata tkanki tłuszczowej nie jest taka łatwa. Za taką sytuację odpowiedzialne mogą być najprawdopodobniej czynniki genetyczne. Szacuje się, że aż 40–60% przypadków otyłości jest

związanych z obciążeniami genetycznymi. Wielu autorów podkreśla także, że istnieje szereg innych czynników, które predysponują daną osobę do rozwoju nadwagi i otyłości. Większość z nich jest jednak zgodnych, że spośród wszystkich czynników najefektyw-

niejszym sposobem utrzymania stałej masy ciała jest utrzymanie prawidłowego bilansu energetycznego, m.in. poprzez zwiększenie wysiłku fizycznego (ELOBEID i ALLISON 2008, GARROW i SUMMERBELL 2008, HUBÁČEK 2009, EGGER i EGGER 2009).

ŹRÓDŁA ENERGII

Większość produktów spożywczych jest źródłem składników odżywczych, których utlenianie dostarcza organizmowi energii. Najwydajniejszym źródłem energii są węglowodany, których metabolizowanie i utlenianie jest stosunkowo szybkie i nie angażuje dużej ilości czynników endogennych. Wynika to z faktu, że związki te magazynowane są w organizmie. W przypadku zwiększonego ich zużycia (jak np. w czasie wysiłku) bądź zmniejszonej podaży (np. w czasie głodzenia) mogą być wykorzystywane bez szkody dla organizmu. Utlenianie (spalanie) biologiczne węglowodanów jest najkorzystniejsze z metabolicznego punktu widzenia, ponieważ stosunek zużytego tlenu do wyprodukowanego dwutlenku węgla jest najkorzystniejszy spośród wszystkich składników pokarmowych. Przyjmuje się, że współczynnik oddechowy

węglowodanów zbliżony jest do 1, czyli tyle samo moli tlenu jest potrzebne do utlenienia 1 mola węglowodanów, co powstanie dwutlenku węgla. Z punktu widzenia ilości energii powstającej w procesie utleniania najwydajniejszym energetycznie składnikiem odżywczym są wolne kwasy tłuszczowe. Ich utlenianie wymaga wprawdzie dostarczenie znacznie większej ilości tlenu, ale za to 1 gram wolnych kwasów tłuszczowych dostarcza około 9 kcal energii metabolicznej, czyli nieco ponad 2 razy więcej niż ilość energii powstającej ze spalania 1 grama węglowodanów. Najmniej wydajny energetycznie metabolizm dotyczy białek, ponieważ, aby wykorzystać energię zawartą w wiązaniach białka, organizm musi zużyć duże ilości własnych zapasów energetycznych (HELLER i współaut. 2008).

PRZEMIANY SKŁADNIKÓW ENERGETYCZNYCH

Metabolizm wszystkich substratów energetycznych polega na doprowadzeniu ich do jednego wspólnego ogniwa – acetylo-CoA, który wchodzi następnie w cykl reakcji zwanych cyklem kwasu cytrynowego (cyklem Krebsa lub cyklem kwasów trójkarboksylowych).

Glukoza, znajdująca się w mięśniach szkieletowych, pochodzi z wielu źródeł – jest składnikiem diety, powstaje w wyniku glikogenolizy (rozpadu glikogenu) lub glukoneogenezy (synteza w wyniku przemian m.in. kwasu mlekowego). Zanim możliwe będzie jednak jej uczestniczenie w cyklu Krebsa musi być przekształcona w kwas pirogronowy, który przechodzi z cytoplazmy do mitochondrium, gdzie ulega oksydatywnej dekarboksylacji, w wyniku której powstaje acetylo-CoA. W każdym obrocie cyklu Krebsa generowanych jest 12 cząsteczek ATP – wysokoenergetycznego substratu, zapewniającego pracę mięśni szkieletowych. Łącznie, na

drodze glikolizy tlenowej, z jednego mola glukozy powstaje 38 moli ATP.

Wolne kwasy tłuszczowe przed dostaniem się do mitochondrium ulegają aktywacji poprzez przyłączenie do CoA. Reakcja ta zachodzi na powierzchni mitochondrium, a katalizuje ją enzym o nazwie syntetaza acylo-CoA (tiokinaza). Powstały acylo-CoA wchodzi w reakcję z karnityną przy udziale palmitoilotransferazy karnitynowej I, zlokalizowanej w warstwie wewnętrznej błony zewnętrznej mitochondrium. W wyniku tej reakcji powstaje acylokarnityna, która przedostaje się do wnętrza mitochondrium. W mitochondrium z acylokarnityny tworzony jest ponownie acylo-CoA i wolna karnityna. Reakcję tę katalizuje enzym palmitoilotransferaza karnitynowa II. Acylo-CoA ulega następnie rozkładowi na drodze beta-oksydacji. W procesie tym od acylo-CoA odłączane są reszty dwuwęglowe (acetylowe), które łączone są z CoA w acetylo-CoA. Dopiero w tym momen-

cie acetylo-CoA wchodzi w cykl kwasu cytrynowego. W wyniku utlenienia jednego mola kwasu palmitynowego (kwas tłuszczowy nasycony zawierający 16 węgli) powstaje netto 129 moli ATP. Oznacza to, że w wyniku spalania (utlenienia) cząsteczki długołańcuchowego kwasu tłuszczowego powstaje kilkakrotnie więcej cząsteczek ATP niż w wyniku utlenienia cząsteczki glukozy. Mitochondria nie są jedynym miejscem utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Kwasy o bardzo długich łańcuchach utleniane są w peroksisomach, błoniastych organellach komórkowych, które np. w mięśniach szkieletowych odpowiedzialne są za utlenienie kilkunastu procent kwasów tłuszczowych (HOROWITZ i KLEIN 2000).

Zasoby substratów energetycznych w ustroju człowieka pozwalają na pokrycie strat energii wynikających z różnej intensywności wysiłku fizycznego lub tempa przemiany materii, generowanego np. przez takie czynniki jak temperatura otoczenia czy stan psychiczny. Glukoza i wolne kwasy tłuszczowe, znajdujące się we krwi, stanowią jedynie nieznaczny odsetek całkowitej puli węglowodanów i tłuszczów. Związki te zużywane są przez tkanki nieprzerwanie i ich metabolizowanie jest zależne od wielu czynników. Zwiększony wydatek energetyczny w czasie wysiłku fizycznego powoduje zwiększone ich zużycie przez pracujące mięśnie. Oznacza to, że musi istnieć ciągły dopływ obu tych związków do krwi obwodowej. Magazynowaną formą glukozy jest glikogen, zaś wolnych kwasów tłuszczowych triacyloglicerole. Wykorzystanie zarówno glikogenu, jak i triacylogliceroli podlega precyzyjnej regulacji. Zawartość glikogenu w jednym gramie mięśni jest wielokrotnie niższa niż zawartość tego wielocukru w jednym gramie wątroby. Ponieważ jednak masa mięśni ustroju przewyższa z kolei wielokrotnie masę wątroby, całkowita ilość glikogenu zmagazynowanego w mięśniach jest około trzykrotnie wyższa od ilości glikogenu zmagazynowanego w wątrobie. Należy tu podkreślić, że zawartość glikogenu w mięśniach zależy od typu mięśnia. Włókna typu I (włókna wolno kurczące się, o metabolizmie tlenowym) zawierają mniej tego związku niż włókna typu IIA (włókna szybko kurczące się, o metabolizmie tlenowo-glikolitycznym) oraz włókna typu IIX (włókna szybko kurczące się, typowo glikolityczne).

Rozkład glikogenu mięśniowego z uwolnieniem glukozy (glikogenoliza) zachodzi

dzięki działaniu fosforylasy, a właściwie jej aktywnej formy. Za zwiększenie aktywności fosforylasy A w mięśniu odpowiedzialne są głównie dwa czynniki: adrenalina oraz jony wapnia. Adrenalina wiąże się z receptorem błonowym (receptor beta-adrenergiczny) i powoduje aktywację cykazy adenylanowej, enzymu zwiększającego syntezę cyklicznego AMP w komórkach mięśniowych. Cykliczny AMP zwiększa aktywność fosforylasy A, a tym samym aktywuje glikogenolizę. Jony wapnia uwolnione z siateczki sarkoplazmatycznej w czasie aktywności skurczowej wiążą się z kalmoduliną. Kompleks ten zwiększa aktywność fosforylasy A. Końcowym produktem glikogenolizy jest glukoza-1-fosforan, dla którego błona komórki mięśniowej jest nieprzepuszczalna. Komórka mięśniowa nie zawiera enzymu odszczepiającego resztę fosforanową od cząsteczki glukozy. Oznacza to, że glikogen mięśniowy może być wykorzystany tylko w komórce, w której jest zmagazynowany. Innymi słowy, glikogen znajdujący się w komórkach mięśniowych nie może być źródłem glukozy dla innych komórek mięśniowych ani też dla tkanek pozamięśniowych. Proces syntezy glikogenu (glikogeneza) nie jest prostym odwróceniem procesu glikogenolizy. Synteza glikogenu zachodzi dzięki działaniu syntazy glikogenowej. Aktywność tego enzymu zwiększa insulina, natomiast adrenalina hamuje. Hamowanie to zachodzi równocześnie ze zwiększeniem aktywności fosforylasy A. Za oba procesy odpowiedzialny jest wzrost poziomu cAMP w miocytach. Taki układ regulacyjny zapewnia sprawny rozkład glikogenu i zapobiega wykorzystywaniu uwolnionej glukozy (glukoza-1-fosforanu) do ponownej syntezy cząsteczki glikogenu (HOROWITZ i KLEIN 2000).

Rozkład glikogenu w wątrobie aktywowany jest również przez fosforylase A. Aktywność tego enzymu w wątrobie zwiększają: glukagon, adrenalina i noradrenalina. Noradrenalina wywiera znacznie słabsze działanie niż adrenalina. Hormony te aktywują glikogenolizę w wątrobie przez zwiększenie syntezy cAMP. Należy tu podkreślić, że w wątrobie aminy katecholowe działają nie tylko za pośrednictwem receptora typu beta, ale również za pośrednictwem receptora adrenergicznego typu alfa. W tym drugim przypadku ma miejsce uwolnienie jonów wapnia z mitochondriów i zwiększenie aktywności fosforylasy A przez kompleks jony wapnia/kalmodulina. W przeciwieństwie do mięśni, wątroba zawiera glukoza-6-fosfatazę. Enzym

ten umożliwia produkcję wolnej glukozy w wątrobie. W okresie poabsorpcyjnym (tzn. w okresie po strawieniu i wchłonięciu pokarmu) wątroba jest głównym producentem glukozy na potrzeby całego ustroju. Wątroba wytwarza glukozę nie tylko w wyniku rozkładu glikogenu zmagazynowanego w tym narządzie, lecz również przez syntezę *de novo*. Proces ten nazywa się glukoneogenezą. Substratami do syntezy glukozy są aminokwasy glukogenne, glicerol, pirogronian oraz mleczan. Glukoneogenezę w wątrobie zwiększają glikokortykosteroidy oraz glukagon natomiast insulina hamuje ten proces (MONDAZZI i ARCELLI 2009).

W czasie trwania wysiłku fizycznego produkcja glukozy przez wątrobę odpowiada zużyciu tego cukru, aż do momentu wyczerpania glikogenu wątrobowego. Mechanizmy,

które sygnalizują szybkość zużycia glukozy w mięśniach oraz dostosowujące produkcję glukozy w wątrobie do zapotrzebowania na nią, zapewniają normoglikemię nawet w czasie długotrwałego wysiłku. Glikogenolizę w wątrobie zwiększają aminy katecholowe (katecholaminy) i glukagon, zaś glukoneogenezę zwiększają glikokortykosteroidy oraz glukagon, natomiast insulina hamuje oba te procesy. Produkcja glukozy jest więc regulowana przez stosunek stężenia hormonów zwiększających jej produkcję do stężenia insuliny we krwi. Wykazano, że najważniejszą rolę odgrywa stosunek stężenia glukagonu do stężenia insuliny. Czujnikami informującymi o wykorzystaniu glukozy w mięśniu (przy stałym jej stężeniu we krwi) są najprawdopodobniej metaboreceptory znajdujące się w mięśniach.

REGULACJA LIPOLIZY I LIPOGENEZY

Podstawową funkcją lipidów tkankowych i osoczowych jest dostarczanie energii w bardzo skoncentrowanej formie – 1 gram tłuszczu dostarcza organizmowi ok. 9,0 kcal (33,7 kJ) energii. Dopiero niedawno zaczęto zwracać uwagę na inne, istotne funkcje lipidów, ze szczególnym uwzględnieniem roli wolnych kwasów tłuszczowych.

Proces rozkładu i trawienia związków tłuszczowych (lipoliza) jest możliwy dzięki obecności lipaz, głównie lipazy trzustkowej, hydrolizującej triacyloglicerole do wolnych kwasów tłuszczowych i acyloglicerolu. Mniejsze znaczenie w trawieniu tłuszczu odgrywa lipaza ślinowa i lipaza soku żołądkowego – ich znaczenie wzrasta w przypadkach niewydolności trzustki. Estry cholesterylu (postać pokarmowego cholesterolu) są natomiast hydrolizowane przy udziale hydrolazy estru cholesterylu. Wchłanianie składników tłuszczowych musi być poprzedzone ich emulgacją w obecności soli kwasów żółciowych, lecytyny oraz acylogliceroli i powstaniem struktur zwanych micelami. Sprzęgnięte w ten sposób składniki tłuszczowe na drodze dyfuzji biernej wchodzą do komórek nabłonka błony śluzowej jelita. Tutaj, w zależności od długości łańcucha, kwasy tłuszczowe przechodzą bezpośrednio do krwi żyły wrotnej w postaci niezestryfikowanej (długość łańcucha węglowego: C10-C12), albo ulegają estryfikacji i sprzęganiu z białkami, estrami cholesterylu, fosfolipidami i innymi składnikami

lipidowymi do chylomikronów i w takiej postaci opuszczają komórki nabłonka i wnikają do naczyń chłonnych. Taka forma transportu w organizmie jest bardzo istotna w dystrybucji wszelkich pochodzących z diety składników o charakterze litofilnym, m.in. witamin tłuszczu rozpuszczalnych czy polifenolowych związków roślinnych i ich metabolitów. Dalszy metabolizm kwasów tłuszczowych polega na przekształceniu chylomikronów w lipoproteiny, a te rozprawdzają wolne kwasy tłuszczowe po całym organizmie: są wykorzystywane jako źródło energii głównie przez serce, ale mogą być wykorzystywane także przez mózg. Wewnątrzmitochondrialne przemiany kwasów tłuszczowych, biosynteza i utlenianie, mimo wielu wspólnych elementów w nich uczestniczących, są oddzielnymi procesami, przez co możliwa jest indywidualna kontrola każdego z tych procesów w celu zintegrowania ich z aktualnymi potrzebami komórki. Wolne kwasy tłuszczowe w żywej komórce stanowią integralną część błony komórkowej decydując o jej płynności.

Kwasy tłuszczowe są syntetyzowane w większości tkanek zwierząt (wątroba, nerki, mózg, płuca, gruczoł sutkowy, tkanka tłuszczowa) z acetylo-CoA, przy udziale wielu kofaktorów: jonów magnezu, NADPH, ATP, biotyny, jonów węglanowych. Nienasycone kwasy tłuszczowe powstają poprzez przemiany kwasu palmitynowego (16:0), który ulega wydłużeniu do kwasu stearynowego

(18:0), ten następnie jest przekształcany do jednonienasyconego kwasu olejowego (18:1). Jednakże, w odróżnieniu od roślin, zwierzęta mają ograniczoną zdolność desaturacji i wydłużania (elongacji) łańcucha węglowego kwasów tłuszczowych. Stąd też konieczne jest przyjmowanie wraz z dietą niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, NNKT. Ilość podwójnych wiązań w cząsteczce kwasu tłuszczowego determinuje jego aktywność biologiczną, ale także wskazuje na chemiczną niestabilność; podwójne wiązanie w znaczący sposób osłabia wiązanie C-C. Do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, którym przypisuje się szerokie spektrum możliwych oddziaływań na komórkę, zalicza się kwasy jedno- i wielonienasycone należące głównie do rodzin n-3, n-6 i n-9.

Tkanka tłuszczowa zbudowana jest z komórek tłuszczowych oraz licznych naczyń włosowatych, które odpowiedzialne są za pobieranie z komórek tłuszczowych materiałów zapasowych (w momencie braku innych składników energetycznych) oraz ich odkładanie w momencie, kiedy istnieje ich nadmiar w płynach organizmu. Zapasy triacylogliceroli (trójglicerydów) w tkance tłuszczowej ulegają ciągłej lipolizie i reestryfikacji. Oba procesy przebiegają odmiennymi szlakami, wykorzystując odmienne mechanizmy, natomiast stopień nierównowagi tych procesów powoduje zwiększanie lub zmniejszanie się puli wolnych kwasów tłuszczowych, co w konsekwencji jest odpowiedzialne za ilość całkowitej tkanki tłuszczowej. Istnieje wiele czynników żywieniowych, metabolicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych regulujących przemianę składników lipidowych w tkance tłuszczowej, zarówno na poziomie lipolizy, jak i lipogenezy. Dodatkowo, ponieważ wolne kwasy tłuszczowe są istotnymi czynnikami regulatorowymi dla np. komórek wątroby, mięśni, mózgu, gruczołów mlecznych, czynniki działające w tkance tłuszczowej i regulujące wpływ z niej wolnych kwasów tłuszczowych wywierają silny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu. Jednym z podstawowych czynników regulujących proces utrzymania równowagi między lipolizą a lipogenezą w tkance tłuszczowej jest aktywność enzymu, lipazy zależnej od hormonów, która hydrolizuje triacyloglicerole do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Glicerol, jako składnik mało wykorzystywany przez samą tkankę tłuszczową (niska aktywność enzymu kinazy glicerolowej), trafia do innych tkanek organizmu, natomiast

powstałe w wyniku lipolizy kwasy tłuszczowe mogą ulegać reestryfikacji z powrotem w tkance tłuszczowej do triacylogliceroli. Gdy szybkość reestryfikacji kwasów tłuszczowych jest niewystarczająca, wówczas może dochodzić do nagromadzenia w osoczu wolnych kwasów tłuszczowych związanych z albuminami, przez co stanowią istotny czynnik energetyczny dla pozostałych tkanek organizmu, a ich wysokie stężenie w osoczu może być czynnikiem regulującym apetyt. Dlatego też wszystkie czynniki przyspieszające lipolizę, a hamujące lipogenezę w konsekwencji przyczynią się do zmniejszenia łaknienia oraz zmniejszenia rozmiarów tkanki tłuszczowej. Czynnikiem, który odpowiedzialny jest w dużej mierze za poziom wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu jest stężenie glukozy. Przy zwiększeniu zużycia glukozy przez tkankę tłuszczową zmniejsza się wypływ z niej wolnych kwasów tłuszczowych. Pomimo tego utrzymuje się uwalnianie glicerolu. Sugeruje to, że hamujący wpływ glukozy na uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych nie jest spowodowany zmniejszeniem lipolizy, a jedynie zakłóceniem zwrotnego mechanizmu regulującego ilość wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Lipogeneza jest zatem regulowana przede wszystkim przez ogólny stan odżywienia organizmu i zaopatrzenia tkanek w składniki energetyczne. Szybkość lipogenezy jest duża u osób na diecie wysokowęglowodanowej, natomiast mała u osób w stanie głodu, będących na diecie wysokobiałkowej i wysokotłuszczowej i przy braku insuliny (osoby cierpiące na cukrzycę typu I). Biochemiczny mechanizm zmniejszonej lipogenezy polega przede wszystkim na małym stężeniu dostępnego pirogronianu wytworzonego z glukozy, przez co zmniejsza się aktywność kluczowego enzymu w syntezie malonylo-CoA, karboksylazy CoA (MCCALL i RAJ 2009).

Czynnikiem, który obecnie uważany jest za jeden z głównych w regulacji lipolizy i lipogenezy jest insulina, której rola w tkance tłuszczowej polega na hamowaniu aktywności lipazy wrażliwej na hormony, przez co hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej do osocza, wzmacnia lipogenezę i syntezę acyloglicerolu oraz nasila utlenianie glukozy do dwutlenku węgla (SHAW i współaut. 2010). Obecnie uważa się, że tkanka tłuszczowa jest głównym miejscem działania insuliny *in vivo*. Ma to podstawowe znaczenie u osób chorych na cukrzycę zarówno typu I, jak i II. Dodatkowo, w przypadku cukrzycy typu II, reduk-

cja ilości węglowodanów w diecie przynosi zaskakująco dobre rezultaty w pobudzaniu lipogenezy i uwrażliwianiu komórek tkanki tłuszczowej na insulinę. Natomiast w przypadku osób zdrowych, z prawidłowo „ustawionym” programem żywieniowym, słuszne jest powiedzenie, że „tłuszcze spalają się w ogniu węglowodanów”.

W odróżnieniu od insuliny, istnieją inne hormony przyspieszające uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, jednocześnie przyspieszając jej redukcję. Wśród nich najistotniejsze wydają się być adrenalina, noradrenalina, glukagon, hormon wzrostu, wazopresyna oraz, przede wszystkim, glikokortykoidy i hormony tarczycy. Wszystkie one aktywują lipazę wrażliwą na hormony (STALLKNECHT i współaut. 1995).

W utrzymaniu równowagi między lipolizą a lipogenezą istotną rolę ogrywa także prawidłowe krążenie limfy, przesącza płynu międzykomórkowego, która rozprowadza po całym organizmie m.in. składniki lipidowe. Zatory limfy wpływają na miejscowe hamowanie lipolizy.

Tkanka tłuszczowa nie jest głównym miejscem, gdzie powstają triacyloglicerole (lipogeneza). Jest jedynie miejscem, gdzie są one magazynowane. Głównym miejscem lipogenezy jest wątroba. Natomiast zespół czynników metabolicznych i żywieniowych ma istotne znaczenie na uwalnianie zapasów składników wysokoenergetycznych z tkanki tłuszczowej. Stąd tak ważna jest prawidłowo zbilansowana dieta, zawierająca przede wszystkim odpowiednią ilość węglowodanów złożonych oraz tłuszczu o prawidłowym składzie. Chcąc przywrócić równowagę między lipolizą a lipogenezą w całym organizmie ważne są wielonienasycone kwasy tłuszczowe, które, krążąc w krążeniu ogólnym, stanowią naturalny mechanizm regulujący wbudowywanie nowych triacylogliceroli w tkankę tłuszczową.

Jednakże najistotniejszym czynnikiem, który reguluje szybkość lipolizy jest aktywność fizyczna. Oprócz okresów głodzenia organizmu, to intensywność wysiłku fizycznego w największym stopniu reguluje fizjologiczne mechanizmy kontrolujące równowagę między lipolizą a lipogenezą.

INSULINOOPORNOŚĆ

Zaawansowane badania nad insulinoopornością prowadzone są od ponad 20 lat, od kąd postawiono hipotezę o istnieniu związku między zjawiskiem oporności tkanek na insulinę a zaburzeniami w metabolizmie składników pokarmowych, czego końcowym efektem jest otyłość i rozwój takich chorób jak cukrzyca typu II. Insulinooporność polega na zaburzeniu równowagi metabolizmu glukozy, ze względu na zachwianie wrażliwości tkanek organizmu na insulinę, mimo prawidłowego lub nawet podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Czynnikiem podwyższającym ryzyko wystąpienia oporności na insulinę są złe nawyki żywieniowe, nieprawidłowa dieta, utrzymujący się niski poziom aktywności fizycznej, czynniki genetyczne i środowiskowe, a także choroby nabyte, często z grupy chorób określanych mianem cywilizacyjnych. W większości przypadków, aby doszło do wystąpienia insulinooporności, musi dojść do współdziałania kilku lub wszystkich wymienionych wyżej czynników (HANLEY i współaut. 2002). W chwili obecnej rozróżnia się 3 typy insulinooporności: przedreceptorową, receptorową

i poreceptorową. Istotną kwestią jest też to, iż oporność na insulinę może rozwinąć się zarówno na podłożu nieprawidłowej pracy i ilości receptorów insulinowych, jak i obniżenia reaktywności komórek docelowych, wskutek nadmiernego ich pobudzania insuliną, będącego efektem nieprawidłowej pracy komórek B trzustki. Dodatkowym czynnikiem upośledzającym prawidłowe działanie receptorów insulinowych może być obecność we krwi przeciwciał skierowanych przeciwko tym receptorom.

W przypadku wpływu otyłości na rozwój insulinooporności najwięcej uwagi naukowców zwraca tzw. męski typ otyłości, czyli otyłość brzuszna. Nadmierny przyrost trzewnej tkanki tłuszczowej prowadzi do powstania trwałych odczynów zapalnych wskutek nadmiernego wydzielania m.in. $\text{TNF}\alpha$ i rezystyny. Te z kolei, powodują zakłócenia w przekazywaniu informacji do receptorów insulinowych. Ponadto, dodatkowe obciążenie narządów w obrębie jamy brzusznej wpływa na upośledzenie ich pracy, a zwiększone zapotrzebowanie na tlen i magazynowanie energii w zbędnych komórkach tłuszczo-

wych doprowadza do nasilenia stresu oksydacyjnego i wymuszenia sekrecji insuliny, czego konsekwencją są zaburzenia procesów metabolicznych. Inne substancje wydzielane przez brzuszną tkankę tłuszczową: hormony, metabolity, adipokiny, działają stymulująco na rozwój oporności komórek na działanie insuliny. Otyłość może być również związana z występowaniem chorób o podłożu genetycznym, np. związanych z wytwarzaniem zmutowanej laminy – obserwuje się wtedy również skrajne przypadki insulinooporności (MAŁECKI 2006; STADLBAUER i współaut. 2009). Do chwili obecnej nie zaprzeczono hipotezie, iż problem otyłości może mieć początek w tych samych uwarunkowaniach genetycznych co insulinooporność.

Zjawisko toksyczności glukozy ma szczególne znaczenie w komórkach tkanek niezależnych od działania glukozy. Glukotoksyczność ma miejsce w warunkach hiperglikemii i wiąże się z nasileniem procesów metabolicznych. W warunkach fizjologicznych toksycznemu działaniu glukozy zapobiega zachowanie homeostazy stężenia glukozy w organizmie. W przebiegu zaburzeń metabolicznych zbyt duże stężenia glukozy powodują obciążenie komórek glukozą, a ponadto wpływają na zwiększoną produkcję wolnych rodników na drodze fosforylacji oksydacyjnej i glikolizy. Toksyczne działanie glukozy objawia się w wielu aspektach na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i ogólnoustrojowym. Czynnikiem, który jako jeden z nielicznych może zniwelować toksyczność glukozy jest wysiłek fizyczny.

Długotrwała ekspozycja komórek na podwyższone stężenia glukozy, wywołane współlistniejącą z insulinoopornością hiperglikemią, może zapoczątkować zwiększenie udziału nieprawidłowych lub niekorzystnych sposobów wykorzystywania glukozy przez te komórki, na drodze szlaku pentozofosforanowego i szlaku syntezy heksozoamin. Podczas szlaku heksozoamin dochodzi do połączenia sześciowęglowych cząsteczek cukrów z jedną lub więcej grupami aminowymi w miejscu występowania grup hydroksylowych węglowodanów. Efekty tworzenia się cząsteczek heksozoamin zostały bardzo dobrze poznane i opisane na podstawie wpływu nadmiaru glukozy na komórki mięśnia sercowego (kardiomiocyty). W warunkach normalnych, glukoza przetransportowana do wnętrza komórki ulega przemianie do glukozy-6-fosforanu. Glukozy-6-fosforan zostaje zmagazynowany w formie glikogenu lub przekształcony w pro-

cesie glikolizy w pirogronian. Pirogronian następnie przekształcony zostaje w wydalaną na zewnątrz komórki mleczanę lub włączony do mitochondrialnego cyklu kwasu cytrynowego. Produkty cyklu kwasu cytrynowego biorą następnie udział w reakcjach fosforylacji oksydacyjnej. W warunkach patologicznego wzrostu ilości glukozy we krwi, część powstającego glukozy-6-fosforanu może zostać skierowana na drogę biosyntezy heksozoamin. N-acetyloglukozamina, jedna z powstających heksozoamin, w wyższych niż normalne stężeniach wywiera niekorzystny wpływ na funkcjonowanie komórek.

W warunkach dostarczania do komórek zrównoważonych ilości kwasów tłuszczowych są one wykorzystywane do niezbędnych procesów życiowych. Wzrost podaży powoduje zwiększenie wykorzystania przez komórki mechanizmów kompensujących skutki wzmożonego metabolizmu tłuszczów, m.in. β -oksydacji zależną od wielu hormonów, np. leptyny i adiponektyny. W miarę ich zwiększonego wydzielania może dojść do leptynooporności i niewydolności procesów broniących przed wzrostem stężeń kwasów tłuszczowych. W takiej sytuacji stały wzrost stężeń kwasów tłuszczowych powoduje szereg zaburzeń w szlakach metabolicznych.

Nadmiar transportowanych kwasów tłuszczowych powoduje uruchomienie wielu różnych szlaków metabolicznych. Kwasy tłuszczowe przenikają do wnętrza komórek za pośrednictwem swoistych transporterów kwasów tłuszczowych (ang. fatty acids transporting proteins, FATP). Po wnikięciu nadmiaru kwasów tłuszczowych dochodzi do nagromadzenia się w komórce acetylo-CoA, co może skutkować dalszymi przemianami prowadzącymi do powstania dużych ilości tiacylogliceroli. Acetylo-CoA wpływa dodatkowo na tworzenie nadmiernych ilości ceramidów oraz aktywację DAG. Ceramidy odpowiedzialne są za uszkodzenie mitochondriów komórkowych, natomiast wzrost aktywności DAG stymuluje PKC. Obydwa te mechanizmy mogą ostatecznie doprowadzić do indukcji apoptozy i w konsekwencji do niewydolności narządów

Glikogen obecny w wątrobie pełni przede wszystkim rolę magazynu energii dla komórek układu nerwowego i komórek krwi. W szczególnych przypadkach może on być zużywany również dla potrzeb mięśni, ale dzieje się tak w przypadku długotrwałego i bardzo intensywnego wysiłku fizycznego. Niezmiernie ważna jest zatem odbudowa

zapasów glikogenu w hepatocytach. W tym czasie nie zaleca się spożywania wysokotłuszczowych produktów. Nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych zaburza bowiem wnikanie glukozy do komórek, zatem brak jest substratu do syntezy glikogenu, a nieprzetransportowana do komórek i krążąca w krwioobiegu glukoza jest bezpośrednią przyczyną hiperглиkemii. Ponadto, obecność wolnych kwasów tłuszczowych wpływa stymulująco na proces glikogenolizy w komórkach wątrobowych. Hamowana zostaje również aktywność insuliny, prowadząca do magazynowania energii w formie glikogenu. Natomiast wzmożony transport lipidów do wnętrza hepatocytów powoduje otylenie komórek, co w skraj-

nych przypadkach prowadzi nawet do ich patologicznego powiększenia. Nadmierny metabolizm kwasów tłuszczowych powoduje zakwaszenie (ketozę) organizmu i upośledza dalsze etapy gospodarki węglowodanowo-tłuszczowej.

Zjawisko insulinooporności jest bezpośrednio związane ze stosowaniem nieprawidłowo zbilansowanej diety, przy jednoczesnym braku aktywności fizycznej. Pracujące komórki mięśni w bezpośredni sposób zwiększają wrażliwość komórek na insulinę, a zwiększone zapotrzebowanie na energię zwiększa tempo przemian metabolicznych w tkance wątrobowej i tłuszczowej.

PODSUMOWANIE

Zestawienie ze sobą aktywności fizycznej oraz prawidłowo zbilansowanej diety wydają się jedynymi najpoważniejszymi czynnikami kontrolującymi masę ciała człowieka. Mimo

zaangażowania w rozwój otyłości czynników epigenetycznych i genetycznych wydaje się, że ogrywają one jedynie pośrednią rolę w kontroli masy ciała.

PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS INVOLVED IN ENERGY TURNOVER DURING PHYSICAL ACTIVITY

Summary

The human body requires for proper functioning clearly-defined amount of energy which depends on inherited genetic-based rate of metabolism, lifestyle, age, sex and current bodyweight. The balance between the amount of energy ingested with food and used by organism is the basis of health status and in order to preserve proper condition the energy balance should equal to zero. If the daily caloric requirement is not exceeded, the energy intake is equal to energy expenditure and our bodyweight does not change we achieved the status desired for healthy adults. The energy expenditure in adults could be divided into two categories. One is energy required for basal metabolic processes such as: blood circulation, heart function, thermoregulation, endocrinal activity and specific dynamic food action (energy required for digestion, absorption and me-

tabolism of food ingredients). The second category is energy required for physical activity and exercise which contributes to largest increase in body energy requirement. Increase in energy expenditure is not only related to increased physical activity but also to intense mental work. These changes in activity should be reflected in the amount of energy supplied with the food in order to prevent undernutrition or overfeeding. The latter could lead to overweight and obesity although their direct causes are complex. An important role in etiology of obesity play genetic factors, improper nutrition, unhealthy lifestyle with low level of physical activity, stress and some psychological and social issues. That is why the physical activity remains one of the most effective means of maintaining the constant bodyweight and proper energy balance.

LITERATURA

- EGGER G., EGGER S., 2009. *Weight management - Facts and fallacies*. Aust. Fam. Physician. 38, 921-923.
- ELOBEID M. A., ALLISON D. B., 2008. *Putative environmental-endocrine disruptions and obesity: a review*. Curr Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 15, 403-408.
- GARROW J. S., SUMMERBELL C. D., 2008. *Meta-analysis: Effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects*. Eur. J. Clin. Nutr. 49, 1-10.
- HANLEY A. J. G., STERN M. P., WILLIAMS K., HAFFNER S. M., 2002. *Insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease*. Diabetes Care.
- HEBE BRAND J., HINNEY A., 2008. *Environmental and genetic risk factors in obesity*. Child Adolesc. Psychiatric Clin. 18, 83-94.

- HELLER S, WORONA L, CONSUELO A., 2008. *Nutritional Therapy for glycogen storage diseases. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 47, 15–21.
- HOROWITZ J., KLEIN S., 2000. *Lipid metabolism during endurance exercise. Am. J. Clin. Nutr.* 72, 558–563.
- HUBÁČEK J. A. 2009. *Eat less and exercise more – is it really enough to knock down the obesity pandemic? Physiol. Res.* 5, 1–6.
- MAŁECKI M. T., 2006. *Otyłość – insulinooporność – cukrzyca typu 2. Kardiologia Polska.*
- MCCALL A, RAJ R., 2009. *Exercise for prevention of obesity and diabetes in children and adolescents. Clin. Sports Med.* 28, 393–421.
- MONDAZZI L, ARCELLI E. 2009. *Glycemic index in sport nutrition. J. Am. Coll. Nutr.* 28, 455–463.
- SHAW C. S., CLARK J., WAGENMAKERS A. J., 2010. *The effect of exercise and nutrition on intramuscular fat metabolism and insulin sensitivity. Annu. Rev. Nutr.* 21, 13–34.
- STADLBAUER K., BRUNMAIR B., SZÖCS Z., KREBS M., LUGER A., FÜRNSINN C., 2009. *The effects of amino acids on glucose metabolism of isolated rat skeletal muscle are independent of insulin and the mTOR/S6K pathway. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 7, 254–259.
- STALLKNECHT B., SIMONSEN L., BÜLOW J., VINTEN J., GALBO H., 1995. *Effect of training on epinephrine-stimulated lipolysis determined by microdialysis in human adipose tissue. Am. J. Physiol.* 269, 1059–1066.