

Tkáňový metabolismus a obezita

Jan Kopecký a Pavel Flachs

Oddělení biologie tukové tkáně

Fyziologický ústav Akademie věd České republiky

Vídeňská 1083

142 20 Praha 4

TELEFON: 02-4106 2554

FAX: 02-4106 2599

e-mail: kopecky@biomed.cas.cz

**Návod pro práci s dokumentem v elektronické podobě
Poklepejte myší na toto pole!!!!**

Seznam zkratk

ADD/SREBP1	transkripční faktor
ADP	adenosindifosfát
AMP	adenosinmonofosfát
AMPK	AMP- aktivovaná proteinová kináza
ATP	adenosintrifosfát
RMR	klidový metabolický obrat (z anglického <i>resting metabolic rate</i>)
CEBP	transkripční faktor
DIT	termogeneze indukovaná dietou (z anglického <i>diet-induced thermogenesis</i>)
GLUT 4	glukosový přenašeč
G_s	stimulační G protein (GDP vázající protein)
HDL	lipoproteinové částice s vysokou hustotou
HSL	hormon senzitivní lipáza
LPL	lipoproteinová lipáza
PPAR (α,γ)	transkripční faktory
ROS	volné radikály (z anglického <i>reactive oxygen species</i>)
SREBP1	transkripční faktorr (z anglického <i>sterol response element-binding protein –1</i>)
TNF-α	cytokin - nádor nekrotizující faktor (z anglického <i>tumor necrosis factor</i>)
UCP	odpřahující protein (z anglického <i>uncoupling protein</i>)
VLDL	lipoproteinové částice s velmi nízkou hustotou

Úvod

Množství tuku v těle je určováno poměrem dvou složek energetické bilance, *kalorického příjmu* a *energetického výdeje*. Energetický výdej závisí nejen na svalové práci, ale na všech metabolických dějích, zejména ve svalech, játrech, mozku a tukové tkáni, a také na účinnosti energetické přeměny v tkáních. Energetický výdej za klidových podmínek (v teplotě termoneutrální zóny a v postabsorpčním stavu) je označován jako *klidový metabolický obrat* (RMR). Mírou metabolického obratu je tvorba tepla, která je úměrná spotřebě kyslíku (Tabulka 1). Biochemické pochody, které jsou zvláště významné pro účinnost energetické přeměny a tím i pro hromadění tukové tkáně, začínáme poznávat až v poslední době.

Tab. 1. *Determinanty energetické bilance organismu*

Příjem energie	Výdej energie
Úroveň systémová	
Množství potravy	
Složení potravy	
Vstřebávání v gastrointestinálním traktu	
Úroveň tkáňová a buněčná	
Transport metabolitů do tkání a buněk	Svalová práce
	Svalový třes
	(<i>Třesová termogeneze</i>)
	Metabolická tvorba tepla
	(<i>Netřesová termogeneze</i>)*

* Termín vymezený pro tu část celkové kapacity metabolické formy tepla, která je indukována chladem nebo příjmem potravy.

Metabolické reakce probíhající v kosterní svalovině, mozku a játrech přispívají k RMR podstatně více než metabolismus tukové tkáně (Tabulka 2). Relativní příspěvek různých tkání k celkovému RMR se mění s věkem, v případě mozku dítěte je to až 50 %. U všech novorozenech savců je významným zdrojem termogeneze *hnědá tuková tkáň*. Tato tkáň však u člověka během prvních měsíců života z větší části involuje a u dospělého je přítomna téměř výhradně *bílá tuková tkáň*. Ukazuje se však, že i přes relativně nízký energetický výdej v bílé tukové tkáni mohou metabolické děje v této tkáni ovlivňovat akumulaci triacylglycerolů (a následně také množství tukových buněk) a rozložení tuku těle. Je pravděpodobné, že abnormální biochemické pochody v adipocytech se podílejí na patogenezi obezity, či na druhé straně při vzniku lipodystrofie. Regulační peptidy a různé metabolity vyplavované z tukové tkáně ovlivňují metabolismus dalších tkání a mají důležitou roli při rozvoji metabolického syndromu.

Tab. 2 Relativní podíl různých tkání na RMR u dospělého člověka s normální tělesnou hmotností

Tkáň	Tělesná hmotnost, %	RMR, %
Kosterní sval	40	≤ 30
Srdce	0,4	11
Gastrointestinální trakt	2,0	10
Mozek	2,0	≤ 20
Játra	2,0	≤ 20
Tuková tkáň	20-30*	≤ 5,0

* U mužů 20-25 a u žen 25-30. Pro nízký energetický výdej na jednotku hmotnosti bílé tukové tkáně je zvykem korelovat celkový RMR na „beztukovou tělesnou hmotu“, *lean body mass, LBM*; či také *fat free mass, FFM*. Při srovnávání jedinců lišících se obsahem tukové tkáně je však interpretace takto korigovaných hodnot metabolického obratu sporná, neboť u obézních může být až 10 % RMR příspěvkem metabolismu tukové tkáně.

Cílem této kapitoly je popsat, jakým způsobem se metabolické děje v tukové tkáni, svalech a játrech podílejí na kontrole obsahu a rozložení tělesného tuku. Shrňme soudobé poznatky o biochemických pochodech, které řídí účinnost energetické přeměny a ovlivňují energetický výdej. Ukážeme, jaký význam má metabolismus samotné tukové tkáně a sekreční aktivita tukových buněk. Z velké části budeme vycházet z výsledků pokusů na malých laboratorních zvířatech, zejména na myších a na potkanech.

1. Obecné principy modulační energetického metabolismu a účinnosti energetické přeměny

U teplotokrevných (*homoiotermních*) organismů, t.j. savců a ptáků, je RMR několikanásobně vyšší než je tomu u studenokrevných (*poikilothermních*) živočichů o podobné tělesné hmotnosti. Tento rozdíl odráží vyšší energetické nároky na udržování stálé tělesné teploty u homoiotermů a svědčí o existenci metabolických reakcí, jejichž funkcí je tvorba tepla.

Klíčovým mechanismem biotransformace energie je oxidace substrátů v mitochondriích, která je spojená se syntézou adenosintrifosfátu (ATP). Tento mechanismus, označovaný jako *oxidační fosforylace*, zodpovídá za 80 % RMR. Chemická energie uvolňovaná během oxidace substrátů je nejprve transformována do protonového gradientu na vnitřní mitochondriální membráně. Energie gradientu je hnací silou syntézy ATP (které vzniká fosforylací adenosindifosfátu; ADP) (Obr. 1-A,B). ATP je univerzálním přenašečem energie v buňce. Při odevzdání energie se ATP mění zpět na ADP.

Po dlouhou dobu bylo opomíjeno, že oxidační fosforylace neprobíhá se stoprocentní účinností. Část energie protonového gradientu je totiž uvolňována jako teplo, když se protony navrací do mitochondrií aniž by poháněly syntézu ATP (Obr. 1). Stoupá tak i rychlost oxidace substrátů a spotřeba kyslíku v mitochondriích. Tento mechanismus je zodpovědný až za 25 % spotřeby kyslíku v játrech a za 50 % v kosterním svalu (v klidovém stavu). Většina metabolického tepla se však neuvolňuje v mitochondriích, ale až v reakcích, které spotřebovávají ATP (např. syntézou a degradací bílkovin, cyklováním iontů Na^+ a K^+ , nebo Ca^{2+} přes plazmatickou membránu a dalšími cyklickými ději. Úroveň RMR (a termogeneze) zvyšují hormony štítné žlázy, které stimulují spotřebu kyslíku v řadě tkání. Přitom se uplatňují jak zvýšení permeability mitochondrií pro protony, tak i stimulace metabolických reakcí, které spotřebovávají ATP.

1.1. Mitochondriální odpřahující proteiny

Tvorba tepla v mitochondriích je zprostředkovávána účinkem *odpřahujících proteinů* (*uncoupling proteins*, označovaných UCP) a dalších bílkovin, které zvyšují propustnost membrány pro protony (Obr. 1-D). Dříve se předpokládalo, že existuje pouze jediný typ UCP, který zajišťuje regulovatelnou tvorbu tepla v hnědé tukové tkáni. Od roku 1997 však bylo nalezeno několik dalších genů pro UCP (označovaných UCP2 až UCP5). Protein prvně objevený v hnědém tuku je nyní označován jako UCP1; Tabulka 3). Geny pro nové UCP jsou aktivní v řadě tkání. Pouze v případě UCP1, UCP2 a UCP3 jsou však k dispozici specifické protilátky, které pomohly prokázat i přítomnost příslušných proteinů (Tabulka 3). Všechny bílkoviny z rodiny UCP jsou velmi podobné ATP/ADP přenašeči v mitochondriích. U většiny z nich (včetně tohoto přenašeče) bylo potvrzeno, že zvyšují permeabilitu mitochondrií pro protony – tím *zvyšují termogenezi, urychlují oxidaci substrátů, a snižují syntézu ATP*. Tyto bílkoviny také *inhibují tvorbu volných kyslíkových radikálů* v mitochondriích, protože tvorba radikálů se snižuje při nižším protonovém gradientu na mitochondriální membráně.

Tab. 3 Potencionální bílkovinné “odpřahovače” oxidační fosforylace v mitochondriích

Bílkovina	Tkáň	Buněčný typ
UCP1	Hnědá a bílá tuková tkáň	Adipocyt
UCP2	Slezina, plíce, žaludek	Makrofág
	Bílá tuková tkáň	Adipocyt, preadipocyt
	Pankreas	β -buňka
UCP3	Kosterní sval, srdce	Myocyt
	Hnědá tuková tkáň	Adipocyt
UCP4	Mozek	
UCP5 = BMCP1	Mozek i další tkáně	
ANT	Všechny tkáně	Všechny buňky*

ANT, přenašeč ATP/ADP přes vnitřní mitochondriální membránu, který se vyskytuje se ve třech izoformách u člověka a ve dvou formách u myši; izoformy mají rozdílnou expresi v různých tkáních. Také UCP3 a UCP5 mají několik forem. Všechny uvedené bílkoviny mají molekulovou hmotnost v rozmezí 30-34 kDa, vykazují 40 – 73 % podobnost primární struktury.

*S výjimkou erytrocytů, které neobsahují mitochondrie.

UCP a podobné bílkoviny (Tabulka 3), které umožňují přenos protonů v mitochondriích, plní různé fyziologické funkce v různých tkáních. Stimulace termogeneze a oxidace substrátů těmito bílkovinami v hnědé tukové tkáni a kosterním svalu se pravděpodobně uplatňují při řízení tělesné hmotnosti i v patofyziologii metabolického syndromu. Snížení syntézy ATP vlivem UCP by mohlo ovlivňovat metabolické dráhy, které ATP spotřebovávají, jako jsou lipogeneza v tukové tkáni, játrech a svazech, či vyplavování insulinu z pankreatu. Je pravděpodobné, že některé UCP mají přímý vztah k oxidaci mastných kyselin (např. ve svalu). Snížováním tvorby volných kyslíkových radikálů se UCP2 podílí na schopnosti makrofágů eliminovat infekční agens. Tím, že ovlivňují tvorbu kyslíkových radikálů by se UCP mohly podílet i na řízení apoptózy.

Důležitou otázkou je, do jaké míry se účinnost energetické přeměny v tkáních projevuje na tělesné hmotnosti. Pokusy na myších a potkanech jasně prokazují, že efekt může být podstatný. U laboratorních zvířat stejně jako u lidí vede příjem potravy ke stimulaci energetického obratu (*thermic effect of food*, *TEF*, nebo také *diet-induced thermogenesis*, *DIT*) a tento efekt činí 8-10 % energetického příjmu. Podávání chuťově atraktivní diety (*cafeteria diet*) kontrolním myším vedlo k dvojnásobnému kalorickému příjmu bez patrného nárůstu tělesné hmotnosti, zatímco u geneticky obézních (*ob/ob*) myší se příjem potravy zvýšil jen o polovinu a myši výrazně přibývaly na váze. U *ob/ob* myší chybí leptin a tím i jeho stimulační efekt na termogenezi v tkáních. Rozdíl v efektu diety na tělesnou hmotnost pramenil z aktivace DIT u kontrolních myší a absence DIT u *ob/ob* myší. I u dalších modelů obezity u experimentálních zvířat byl prokázán defekt DIT, často na úrovni hnědého tuku (a UCP1), ale i v dalších tkáních.

1.2. AMP-aktivovaná proteinová kináza

Prakticky všechny klíčové metabolické enzymy mají specifická místa, která mohou být enzymově fosforylována nebo defosforylována proteiny nazývanými kinázy respektive fosfatázy. Takto kovalentně modifikované enzymy mají výrazně pozměněnou aktivitu a mění se tak celkový tok příslušnou metabolickou drahou. Mechanismy řídící tyto modifikace jsou velice komplexní a umožňují jemnou a rychlou regulaci buněčného metabolismu.

AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMPK) je hlavní složkou kinázové kaskády, která se vyskytuje v eukaryotických buňkách a plní funkci „metabolického senzoru“. Aktivita AMPK je závislá na poměru ATP/AMP v cytoplasmě. V případě náhlého poklesu hladiny ATP (a tím nárůstu hladiny AMP) se kináza aktivuje a „přepíná“ buněčný metabolismus z anabolického (spotřebovává se ATP) na katabolický režim (produkce ATP). AMPK je enzym tvořený třemi různými podjednotkami - α , β , γ - podjednotka α obsahuje vazebné místo pro AMP (adenosinmonofosfát) a kinázovou doménu. AMPK kináza fosforyluje pouze proteiny obsahující určité aminokyselinové sekvence. U savců je AMPK zapojena do regulačních mechanismů řídících glukosový transport z krve do buněk, glukoneogenezi, lipogenezi, oxidaci mastných kyselin a lipolýzu v játrech, tukové tkáni, kosterních svazech a v dalších tkáních. AMPK reguluje aktivitu klíčových metabolických enzymů přímo prostřednictvím specifické fosforylace (acetyl-CoA karboxylasa, hormon senzitivní lipáza či glykogen syntáza) nebo nepřímo řízením transkripce z jednotlivých genů (např. acetyl-CoA karboxylasa a syntáza mastných kyselin).

Mnoho studií popisujících regulaci a funkci AMPK kinázové kaskády bylo provedeno na jaterních buňkách. Aktivace AMPK v izolovaných hepatocytech vyvolaná buněčným stresem provázeným vyčerpáním zásob ATP (např. tepelný šok) vede k inhibici lipogeneze a syntézy sterolů a nárůstu mitochondriální oxidace mastných kyselin. Obdobného efektu lze dosáhnout i inkubací hepatocytů s AICAR (5-aminoimidazol-4-karboxyamido-ribosid) – AMP analogem, který specificky aktivuje AMPK kinázu. Aktivovaná AMPK fosforyluje acetyl-CoA-karboxylasu – klíčový enzym biosyntézy mastných kyselin a tak inhibuje jeho aktivitu. Pokles aktivity ACC má za následek snížení hladiny meziproduktu biosyntézy - malonyl-CoA, který blokuje transport mastných kyselin do mitochondrií. Zvýšený transport mastných kyselin do mitochondrií vede k indukci jejich oxidace a k produkci ATP. AMPK kináza však inhibuje lipogenezi i nepřímo potlačením exprese transkripčního faktoru *SREBP1* (z anglického „sterol response element-binding protein-1“) regulujícího syntézu lipogenních enzymů. AMPK kináza má důležité funkce při regulaci lipidového metabolismu také v bílé tukové tkáni, kde obdobnými mechanismy inhibuje lipogenezi. Současně prostřednictvím specifické fosforylace enzymu hormon senzitivní lipázy inhibuje katecholaminy stimulovanou lipolýzu. *In vitro* AMPK snižuje inzulínem stimulovaný příjem glukosy do adipocytů, pravděpodobně inhibicí translokace glukosového přenašeče *GLUT-4*. Opačný efekt na příjem glukosy má aktivace AMPK kinázy ve svalových a srdečních buňkách, kde potencuje efekt inzulínu zvýšením translokace i exprese *GLUT-4*. Vedle zvýšeného příjmu glukosy AMPK také, přes fosforylaci ACC a snížení koncentrace malonyl-CoA, indukuje v myocytech oxidaci mastných kyselin. Aktivita AMPK v kosterním svalu je aktivována svalovou kontrakcí a koreluje s intenzitou svalové práce. V β - buňkách pankreatu je AMPK kináza součástí regulačních mechanismů řídících sekreci inzulínu. Přehled funkcí AMPK v organismu shrnuje obr. 2.

Uvedené nálezy naznačují centrální roli AMPK kinázové kaskády při řízení buněčného metabolismu v závislosti na energetických nárocích organismu. Poznání detailů regulace této signální kaskády by mohlo

přinést mnoho nových a užitečných podmětů pro výzkum vzniku obezity a metabolického syndromu. Poslední výsledky ukazují, že přímý aktivační efekt leptinu (viz dále) na oxidaci mastných kyselin v kosterním svalu je zprostředkován aktivací AMPK kinázy. Účinek dnes široce používaného antidiabetika *metforminu* na metabolismus jater spočívá v inhibici tvorby ATP v mitochondriích a následné aktivaci AMPK kinázy (podrobněji dále). V neposlední řadě je zajímavá i otázka vzájemného vztahu AMPK kinázy a různých UCP, popsanych v předchozí kapitole. Výsledkem odpřažení oxidační fosforylace je pokles ATP (a nárůst AMP) a tím pravděpodobně i aktivace AMPK. Na druhé straně inkubace izolovaných krysích myocytů s aktivátorem AMPK stimulovala expresi UCP3. Je pravděpodobné, že AMPK a UCP se ve svalech, játrech a tukové tkáni spolupodílejí na regulaci glycidového a lipidového metabolismu.

Souhrn 1:

Metabolický obrat závisí na tvorbě ATP, zejména v mitochondriích, a na spotřebě ATP. Účinnost syntézy ATP v mitochondriích regulují mitochondriální odpřahující proteiny (UCP). Nižší účinnost syntézy ATP, nebo rychlejší spotřeba ATP jsou doprovázeny vyšší produkcí tepla, to znamená vyšším energetickým výdejem. Účinnost syntézy a spotřeba ATP se mění pod vlivem potravy nebo chladové zátěže. Klíčovou roli v regulaci metabolismu v závislosti na energetických nárocích buňky hraje AMP aktivovaná proteinová kináza.

2. Tuková tkáň

Tuková tkáň je derivátem mezodermu a zakládá se v období kolem porodu. Diferenciace tukové tkáně vychází z *adipoblastů* (buněk s relativně velkým jádrem a nepatrným množstvím lipidů) odvozených pravděpodobně z krevních kapilár. Tyto buňky proliferují a jsou přítomny po celý život. Jejich dalším vývojem vznikají *preadipocyty* a dále *adipocyty* – oba typy buněk bez proliferačního potenciálu, s intracelulárními tukovými kapénkami. Morfologie a metabolická výbava preadipocytů a adipocytů se liší podle toho, v jakém typu tukové tkáně se nacházejí. Adipocyty s jedinou tukovou kapénkou (*unilokulární* buňky) a menším množstvím mitochondrií jsou dominantním buněčným typem v bílé tukové tkáni. *Multilokulární* adipocyty s větším počtem kapének a četnými mitochondriemi v cytoplazmě jsou charakteristické pro hnědou tukovou tkáň (hnědá barva tkáně je dána vysokým obsahem mitochondriálních cytochromů). Všechny multilokulární buňky jsou opatřeny vlastním nervovým zakončením sympatiku. Naproti tomu jen 3-5 % unilokulárních adipocytů v bílé tukové tkáni nese vlastní nervová zakončení. Tuková tkáň obsahuje i další typy buněk, zejména fibroblasty, nervové buňky, histiocyty, lymfocyty, granulocyty a cévní buňky. Část adipocytů bílého tuku snad vzniká dediferenciací hnědotukových buněk. I některé multilokulární buňky by však mohly vznikat přeměnou unilokulárních buněk vlivem “termogenních” farmak, popsaných dále v textu.

Diferenciace adipocytů a jejich metabolická aktivita jsou určovány řadou *transkripčních faktorů* (intracelulárních bílkovin, které se vážou do promotorových oblastí genů a aktivují nebo inhibují jejich expresi). Mezi nejvýznamnější transkripční faktory v tukových buňkách patří PPAR γ (Obr. 3), na které se váží glitazony (thiazolidindiony). Tyto látky jsou používány jako antidiabetika (viz níže). PPAR γ zvyšuje expresi mnoha genů pro lipogenní enzymy (Obr. 4). Oxidaci lipidů indukuje faktor PPAR α . V diferenciaci adipocytů a indukci lipogenních enzymů se výrazně uplatňují i transkripční faktory ze skupin C/EBP a ADD1/SREBP. Blok funkce uvedených faktorů v pokusech na myších vedl k nedostatečnému rozvoji či úplnému vymizení tukové tkáně.

Hnědá tuková tkáň existuje pouze u savců. Tato tkáň se u člověka (podobně jako u krysy nebo myši) objevuje již před narozením v typických lokalizacích, zejména v podkoží (mezi lopatkami), mezi krčními svaly, v hrudní dutině (okolo thymu a aorty) a perirenálně. U člověka nejsou depa hnědé tukové tkáně tak přesně ohraničena jako u malých savců a obsahují mnoho unilokulárních adipocytů. U malých savců a u hibernujících živočichů jsou výrazná depa hnědého tuku přítomna po celý život a obsah tkáně se zvyšuje během adaptace na chlad. U donošeného lidského novorozence je přítomno asi 30-40 g hnědého tuku. U člověka hnědé tukové tkáně rychle ubývá během prvního roku života, ale tkáň zcela nezaniká. I v osmé dekádě života lze v bílé tukové tkáni najít roztroušené ostrůvky multilokulárních adipocytů. Přítomnost malého množství hnědotukových buněk v typických lokalizacích bílé tukové tkáně u dospělého člověka dokládá exprese genu UCP1, který je typickým znakem adipocytů hnědé tukové tkáně. Bílá tuková tkáň se u člověka zakládá již před narozením, zatímco a u potkana a myši až po porodu. V průběhu života převládá u všech živočišných druhů množství bílé nad obsahem hnědé tukové tkáně (viz Tabulka 2). Podstatou obezity je hromadění bílé tukové tkáně.

2.1. Metabolizmus tukové tkáně a hormonální regulace

Metabolické vlastnosti tukové tkáně se liší v závislosti na převládajícím typu adipocytů (hnědá nebo bílá tkáň) a na anatomickém uložení v těle. Také různé vývojové formy adipocytárních buněk mají charakteristické vlastnosti. Narozdíl od adipocytů mají preadipocyty schopnost metabolizovat steroidy a fagocytovat cizorodé částice *in vitro*. Adipocyty jsou hlavním místem metabolismu lipidů, skladování triacylglycerolů v bílém tuku a termogeneze v hnědé tukové tkáni (Obr.4). Tuková tkáň je také významným parakrinním i endokrinním orgánem (viz níže).

Při vystavení organismu působení chladu nebo při nadměrném příjmu potravy funguje hnědá tuková tkáň jako termogenní orgán. Termogeneze je aktivována noradrenalinem uvolňovaným ze sympatických nervových zakončení na adipocytech. Noradrenalin působí prostřednictvím β -adrenergických receptorů (zejména prostřednictvím β_1 - a β_3 -receptorů). To vede ke stimulaci hormon-senzitivní lipázy (HSL) a uvolnění mastných kyselin z endogenních triacylglycerolů. Mastné kyseliny vstupují do mitochondrií, kde jsou oxidovány. Vzniká tak teplo, protože se protony (které jsou během oxidace substrátů vypuzovány z mitochondrií) navrací účinkem UCP1 zpět do mitochondrií (Obr. 1). Při dlouhodobější stimulaci tkáně jsou oxidovány mastné kyseliny, které jsou uvolňovány z krevních triacylglycerolů účinkem lipoproteinové lipázy (LPL; Obr. 4). Nejvýraznější biochemickou charakteristikou hnědého tuku je vysoký obsah mitochondrií a exprese genu UCP1. Hnědý tuk však obsahuje i další typy UCP.

Bílá tuková tkáň je zásobárnou chemické energie koncentrované v triacylglycerolech. Její hmotnost a metabolické vlastnosti závisí nejen na celkové energetické bilanci, ale i na složení potravy a dalších vlivech (viz níže). Tuková tkáň (Obr. 4) přímo ovlivňuje krevní hladiny mastných kyselin, které jsou z ní vyplavovány. Změny hladin mastných kyselin v krvi pak ovlivňují i syntézu triacylglycerolů v játrech (Obr. 6). Uvolňování mastných kyselin závisí zejména na aktivitě HSL, která je po jídle inhibována inzulínem. Při hladovění se, narozdíl od hnědého tuku i dalších tkání, zvyšuje adrenergní stimulace bílého tuku, zejména vlivem vzestupu krevních hladin noradrenalinu. Je tak aktivována HSL a stoupá vyplavování mastných kyselin do krve. Lipolytický efekt katecholaminů je výraznější v abdominálním než v podkožním tuku. Naproti tomu v tukové tkáni v podkoží je silnější antilipolytický efekt inzulínu.

Vstup mastných kyselin do adipocytů závisí na aktivitě LPL, která extrahuje mastné kyseliny hydrolyzou krevních triacylglycerolů. Aktivita LPL v tukové tkáni je stimulována inzulínem. Obecně se předpokládá, že u člověka je LPL hlavním regulátorem ukládání tuku, a že syntéza mastných kyselin v adipocytech má pro vytváření tukových zásob jen malý význam. Některé studie však ukazují, že u člověka (podobně jako je tomu u hlodavců) může až 40 % celotělové syntézy mastných kyselin probíhat v tukové tkáni. Je-li tomu skutečně tak, má lipogeneze v tukové tkáni nezanedbatelný vliv na akumulaci tělesného tuku. I z praktických důvodů bychom se proto měli o řízení lipogeneze v tukové tkáni dozvědět co nejvíce. Víme, že syntézu mastných kyselin v tukové tkáni i v játrech tlumí tuky v potravě. Obecným trendem při léčbě obezity je snižovat příjem tuků. To sice napomáhá redukovat nadváhu, ale na druhé straně by dieta bez tuků mohla mít i nepříznivý vliv, protože při nízké koncentraci tuků v potravě stoupá syntéza mastných kyselin (v játrech a tukové tkáni). Tím se mění spektrum mastných kyselin v plazmatických triacylglycerolech. Stoupá obsah nasycených na úkor nenasycených mastných kyselin, což by mohlo mít nepříznivý dopad na kardiovaskulární systém.

U zvířat se lipogeneze v tukové tkáni výrazně mění v průběhu těhotenství a laktace. Např. v tukové tkáni potkanů od počátku těhotenství několikanásobně stoupá aktivita syntézy mastných kyselin, těsně před porodem počiná aktivita klesat a během laktace je syntéza v tukové tkáni výrazně inhibována. Pokles lipogeneze v adipocytech je doprovázen vzestupem lipolýzy. Zatím nevíme jak se mění lipogenní aktivita tukové tkáně v průběhu těhotenství u lidí. V analogii se situací u zvířat lze předpokládat výrazné změny lipogeneze v tukové tkáni během těhotenství i po porodu. Je pravděpodobné, že zejména nedostatečný útlum lipogenní aktivity v tukové tkáni po porodu by mohl souviset s menším úbytkem tělesné hmotnosti u některých matek. Příčiny by bylo možné hledat ve vlivu laktace na působení inzulínu v tukové tkáni. V průběhu posledního trimestru těhotenství u matek stoupá lipolytická aktivita katecholaminů a zvyšují se hladiny mastných kyselin v krvi. Tím stoupá tvorba triacylglycerolů a jejich sekrece do krve (v komplexu s VLDL).

Souhrn 2:

U savců existují dva typy tukové tkáně, které se zásadně odlišují svojí funkcí. Zatímco bílá tuková tkáň je místem skladování energetických zásob, hnědá tuková tkáň je termogenním orgánem a místem spalování tuků. Množství obou typů tukové tkáně se výrazně mění v závislosti na věku, energetické bilanci a působením dalších vlivů. Metabolismus tukové tkáně je řízen zejména adrenergními hormony, které stimulují lipolýzu a oxidaci mastných kyselin, a inzulínem, který brzdí lipolýzu a stimuluje ukládání triacylglycerolů v adipocytech. Bílá tuková tkáň se uplatňuje jak při extrakci triacylglycerolů z krevního oběhu po jídle, tak při uvolňování mastných kyselin do krevního oběhu během hladovění. K tvorbě tukových zásob přispívá také syntéza mastných kyselin v adipocytech.

2.2. Změny metabolismu v tukové tkáni při obezitě

Obezita je doprovázena četnými změnami metabolismu tuků a cukrů v tukové tkáni. Charakteristické jsou změny metabolismu glukosy, zejména projevy snížené citlivosti jejího metabolismu k inzulínu. Nevíme, co je podkladem pro asociaci obezity a inzulínové rezistence. Známe ale nepříznivé důsledky, které mají změny metabolismu v hypertrofované tukové tkáni pro celý organismus. V tukové tkáni jsou utlumeny všechny vlivy inzulínu. Vážné oxidace glukosy, protože inzulín nedostatečně stimuluje vstup pyruvátu do Krebsova cyklu. Vzniká tak více laktátu, který je transportován do jater, kde stimuluje glukoneogenezu (Obr. 6). Důsledkem inzulínové rezistence je také pokles tvorby glycerol 3-fosfátu během glykolýzy. Tím chybí mastným kyselinám partner pro jejich reesterifikaci do triacylglycerolů a mastné kyseliny jsou zvýšenou měrou vyplavovány z adipocytů (Obr. 4). Vážne aktivace LPL inzulínem a snižuje se extrakce mastných kyselin z krve. Také lipolýza je inzulínem nedostatečně inhibována, zejména v abdominálním tuku.

Při obezitě se mění odpověď tukové tkáně na katecholaminy. V podkoží klesá jejich lipolytický efekt, protože nad aktivitou β -adrenergních receptorů (které stimulují lipolýzu) převažuje vliv α_2 -adrenergních receptorů (které lipolýzu inhibují). Naproti tomu, v hypertrofované tukové tkáni v břišní dutině lipolytický efekt katecholaminů vzrůstá. To vede při abdominálním typu obezity k masivnímu transportu mastných kyselin a glycerolu portálním systémem do jater a sekundárním změnám, které potencují rozvoj diabetu (Obr. 6). Výsledkem výše uvedených změn je menší „ochota“ tukové tkáně ukládat triacylglyceroly a dále narůstat.

Rezistence adipocytů k inzulinu by proto mohla být adaptivním mechanismem, který zamezuje nadměrnému hromadění tuku v těle.

Z mnoha studií je zřejmé, že rezistence tukové tkáně k inzulinu je jedním z hlavních faktorů, které vedou k systémové rezistenci k inzulinu a k metabolickému syndromu. Při tom je ale množství glukosy extrahované do adipocytů z krve ve srovnání se svačem velmi malé (Obr. 6). To znamená, že systémová rezistence k inzulinu nepramení z nízké úrovně metabolismu glukosy v adipocytech, ale že rezistence i rozvoj metabolického syndromu závisí na aktivním působení tukové tkáně na metabolické pochody jinde v těle. Vznik inzulinové rezistence při obezitě se přičítá zejména vlivům leptinu, TNF α a neesterifikovaných mastných kyselin. Všechny tyto látky jsou z adipocytů hypertrofované tukové tkáně vyplavovány zvýšenou měrou. Leptin však inzulinovou rezistenci nevyvolává – naopak zvyšuje citlivost k inzulinu tím, že indukuje oxidaci lipidů ve svalu a eliminuje efekt jejich toxických metabolitů. TNF α sice antagonizuje efekt inzulinu, ale působení TNF α vyplavovaného z adipocytů je omezené na samotnou tukovou tkáň. I když část TNF α vzniká také ve svačích, inzulinová rezistence nejspíše souvisí se zvýšeným vyplavováním mastných kyselin z tukové tkáně a jejich působením na sval, játra, pankreas a další tkáň (viz níže). Důležitým spojovacím článkem mezi obezitou a nízkou citlivostí k inzulinu by mohl být resistin, který je také vyplavován z adipocytů, ale i z dalších tkání.

Obecně se předpokládá, že oxidační pochody mají v metabolismu bílé tukové tkáně jen malý význam, jak naznačuje nízká oxidační kapacita této tkáně (Tabulka 2). Bylo však zjištěno, že v adipocytech izolovaných z podkožní tukové tkáně u lidí klesala se stoupající hmotností tvorba tepla (a tedy i oxidace substrátů). To naznačuje, že se při hromadění tukové tkáně také uplatňují mitochondrie. Změny oxidační aktivity mitochondrií v adipocytech by mohly souviset s funkcí různých UCP, jejichž exprese v tukové tkáni stoupá při hladovění. Hlavním substrátem pro oxidaci v mitochondriích bílé tukové tkáně je pyruvát (Obrázek 3). Oxidaci mastných kyselin v bílé tukové tkáni u krys aktivuje leptin (zvyšuje transport mastných kyselin do mitochondrií a expresi UCP), který současně brzdí lipogenezu. Zdá se, že v tukových buňkách oxidace lipidů negativně koreluje s lipogenezí (viz níže). Je otázkou, do jaké míry mohou být výše popsané změny lipidového metabolismu v adipocytech faktorem vyvolávajícím obezitu, a do jaké míry důsledkem nadměrného hromadění tuku. Pomocí genových manipulací a dalších experimentálních přístupů teprve začínáme tyto otázky objasňovat.

Souhrn 3:

Při obezitě se mění metabolismus cukrů a tuků v adipocytech, i citlivost tukové tkáně k působení inzulinu a katecholaminů. Důsledkem je zejména zvýšené vyplavování neesterifikovaných mastných kyselin z tukové tkáně do cirkulace. Mastné kyseliny z tukové tkáně navozují systémovou rezistenci k inzulinu. Inzulinová rezistence adipocytů a změny v metabolismu tukové tkáně se tak propagují do dalších tkání a potencují rozvoj metabolického syndromu.

2.3. Sekreční funkce tukové tkáně

Bílá tuková tkáň není jen orgánem skladování energie a důležitým článkem energetického metabolismu. Je též sekrečním orgánem, ze kterého je vyplavováno překvapivě mnoho různých látek s mocnými regulačními účinky na samotnou tukovou tkáň ale i jinde v těle. Patří mezi ně *volné mastné kyseliny* (Obr. 4.). Mastné kyseliny vyplavované z tukové tkáně jsou primárně energetickým substrátem pro další tkáň, ale regulují v různých tkáních také metabolické děje, expresi genů a citlivost k inzulínu (viz níže a Obr. 6).

Tuková tkáň je hlavním zdrojem *leptinu*, regulačního peptidu jehož sekrece koreluje s množstvím tkáně a klesá při hladovění. Centrálními mechanismy přes hypothalamická centra leptin tlumí příjem potravy a zvyšuje metabolický obrát (stimulace sympatiku). Leptin také přímo působí na buňky periferních tkání, prostřednictvím specifických receptorů na jejich povrchu. Absence leptinu či defekt leptinového receptoru v tkáních vyvolá obezitu u zvířat i u člověka. Globální metabolický efekt leptinu odráží vliv tohoto hormonu na expresi genů lipidového metabolismu ve svalu, játrech i tukové tkáni. Stoupá oxidace lipidů, snižuje se syntéza mastných kyselin a zvyšuje jejich extrakce tukovou tkání. Tím klesá obsah triacylglycerolů a lipotoxicita (indukovaná akumulací ceramidů a hexosaminů, viz níže) ve svalech, játrech, pankreatu a dalších tkáních. Stoupá citlivost tkání k inzulínu a vyplavuje se méně inzulínu z pankreatu. Ve svalu, ale možná i v tukové tkáni leptin ovlivňuje metabolismus prostřednictvím regulační dráhy závislé na aktivitě enzymu AMPK (viz výše). Velkým zklamáním bylo, že podávání leptinu brzdilo příjem potravy u laboratorních zvířat, ale ne u člověka s normální leptinovou signalizací.

V roce 2001 byl objeven nový regulační peptid, *resistin*, který je secernován bílou tukovou tkání. Objev vycházel ze zkoumání genů, jejichž exprese klesala vlivem glitazonů na buněčnou linii adipocytů. Resistin brzdí stimulační efekt inzulínu na transport glukosy do adipocytů a zřejmě i do dalších buněk. Vysoké hladiny resistinu byly detekovány v krvi obézních myší. Resistin by mohl být důležitým faktorem pro asociaci obezity s diabetem. Negativní vliv glitazonů na sekreci resistinu také částečně objasňuje antidiabetický účinek těchto látek (viz níže). Poslední práce ukazují, že resistin není secernován pouze tukovou tkání, ale např. také buňkami kostní dřeně.

Z adipocytů je také vyplavován *tumor necrosis factor- α* (TNF α), který snižuje citlivost tkání k inzulínu (změnou fosforylace inzulínového receptoru), a další peptidy (*interleukin-6*, *angiotenzinogen* a *inhibitor aktivátoru-1 plazminogenu*), které mají vztah k aterosogenezi a krevnímu tlaku. Angiotenzinogen navíc působí lokálně a stimuluje lipogenezi v tukové tkáni. V preadipocytech dochází ke konverzi androgenů na *estrogeny* a tuková tkáň je tak důležitým zdrojem estrogenů u mužů a jediným zdrojem u žen po menopauze. Nadměrné hromadění tukové tkáně proto může navodit feminizaci mužských pacientů. Z tukové tkáně je také uvolňován *vazebný protein pro retinol*, který přenáší retinol krví.

Specifickou úlohu má tuková tkáň i v metabolismu hormonů štítné žlázy. Jak v bílé tak hnědé tukové tkáni působí několik typů enzymů, které se účastní aktivace thyroxinu jeho konverzí na *trijodthyronin*, který má ve srovnání s thyroxinem mnohonásobně vyšší biologický efekt. Tuková tkáň také přispívá k inaktivaci a degradaci thyroïdních hormonů. Všechny tyto metabolické funkce tukové tkáně jsou velmi aktivní u novorozenců. Zejména hnědá tuková tkáň, jejíž obsah je v novorozeneckém období relativně vysoký i u lidí, velmi aktivně metabolizuje thyroxin na trijodthyronin. Trijodthyronin působí lokálně a indukuje diferenciaci adipocytů (a expresi UCP). V pokusech na krysách bylo prokázáno, že trijodthyronin je také vyplavován z hnědé tukové tkáně do krve a tento export stoupá při stimulaci hnědé tukové tkáně. U krys vystavených

působení chladu tak více než polovina všeho trijodthyroninu v krvi pochází z hnědé tukové tkáně. U novorozenců by proto trijodthyroninu z hnědé tukové tkáně mohl stimulovat RMR. U krys bylo také prokázáno, že export trijodthyroninu z hnědého tuku klesá při hladovění. Při hladovění také stoupají krevní hladiny *reverzního trijodthyroninu*, který je původem z jater a tlumí metabolický obrat v mnoha tkáních.

Tuková tkáň produkuje několik proteinů alternativní komplementové kaskády, která je součástí nespecifické, neadaptivní imunitní obrany. *Adipsin* (identický s komplementovým faktorem D) je adipocyty sekretovaná serinová proteáza. U obézních hlodavců je exprese tohoto proteinu potlačena, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou koncentrací inzulínu a glukokortikoidů v krvi. Mezi bílkoviny vyplavované z adipocytů se řadí *acylation stimulating protein* (AST). Tato látka je produktem tří faktorů exportovaných z adipocytů (B, C3 - složek komplementu a *adipsinu*). AST zvyšuje transport mastných kyselin do adipocytů a lokálním způsobem stimuluje syntézu triacylglycerolů v tukové tkáni.

Souhrn 4:

Z tukové tkáně jsou vyplavovány neesterifikované mastné kyseliny a několik biologicky aktivních peptidů. Tyto peptidy spolu s mastnými kyselinami působí jako regulátory metabolismu v mnoha tkáních, včetně samotné tukové tkáně. Mezi nejvýznamnější peptidy secernované do cirkulace patří leptin, který ovlivňuje genovou expresi a metabolismus řady tkání, i činnost hypothalamu. Defekt leptinové signalizace navozuje obezitu. Fyziologickou úlohou leptinu je stimulovat oxidaci mastných kyselin a eliminovat tak jejich toxicitu při vytváření tukových zásob a potencevat efekt inzulínu na metabolismus glukózy. Další regulační peptidy vyplavované z tuku mají vztah k inzulínové rezistenci, aterogenezi a krevnímu tlaku. V tukové tkáni jsou metabolizovány steroidní hormony a hormony štítné žlázy. Tuková tkáň produkuje také několik proteinů alternativní komplementové kaskády.

2.4. Efekt genetické ablace tukové tkáně

Pokusy na experimentálních zvířatech umožňují lépe charakterizovat funkci různých bílkovin, metabolických drah, regulačních mechanismů i celých tkání. Mnoho nových poznatků přinesly zejména pokusy na myších. Výhodou těchto pokusů je, že příbuzenským křížením byla vyvinuta řada *inbredních* myších kmenů, z nichž každý má unikátní a homogenní genom (více jak 99 % homozygoti) a tím i reprodukovatelné vlastnosti. U řady kmenů geneticky manipulovaných myší se také podařilo specificky indukovat nebo narušit expresi určitého genu (tzv. transgenní nebo *knockout* myši).

Na mnoha různých myších modelech byl studován význam hnědé a bílé tukové tkáně. Ukázalo se, že ablace větší části (70 %) hnědého tuku vedla k mírnému poklesu tělesné teploty v chladu a indukovala obezitu. Specifická inaktivace genu UCP1 (viz Tabulka 4) měla také za následek výrazné podchlazení zvířat při snížení teploty okolí, ale překvapivě nevedla k obezitě. Tyto pokusy prokázaly význam termogeneze v hnědém tuku pro udržování stálé tělesné teploty. Naznačily také, že defektní funkce UCP1 v hnědém tuku může být z hlediska dlouhodobé energetické bilance a udržování stálé tělesné hmotnosti kompenzována stimulací energetického výdeje v jiných tkáních, pravděpodobně ve svalu. Zdá se, že udržování stálé tělesné hmotnosti je pro

organizmus důležitější než zachovávání konstantní teploty těla. Dalšími projevy tohoto obecného principu jsou i snižování tělesné teploty při zimním spánku (hibernaci) u různých savců, nebo při nedostatku potravy u myší (viz níže).

Genetická ablace bílé tukové tkáně u myší vedla k hypertriglyceridémii, hyperglykémii, steatóze jater a k rezistenci k inzulinu. U lipodystrofických zvířat byla mnohonásobně zvýšena hladina inzulinu a naopak snížena koncentrace leptinu v krvi. Stoupala tělesná hmotnost (díky ukládání tuku v játrech a svalích) i kalorický příjem. Hladovění vyvolalo u lipodystrofických myší mnohem výraznější snížení tělesné teploty a metabolického obratu než u myší kontrolních. Většina změn u lipodystrofických myší, včetně steatózy jater (ale ne tendence ke snížení tělesné teploty), vymizela po injekcích leptinu, nebo po chirurgické implantaci tukové tkáně. Tyto pokusy ukázaly, že: (1) stejně jako nadbytek, tak i absence tukové tkáně vede k diabetu; (2) bílá tuková tkáň je hlavním zdrojem leptinu v organizmu; a (3) že existuje doposud neobjasněná signální dráha mezi tukovou tkání a centrálními regulačními centry, která se podílí na nastavení úrovně metabolického obratu a tělesné teploty. Diabetogenní účinek nedostatku tukové tkáně pravděpodobně spočívá v nedostatečné kapacitě rezervoáru pro ukládání mastných kyselin v adipocytech. Mastné kyseliny se pak zvýšenou měrou ukládají ve svalích, játrech a dalších tkáních, kde interferují s metabolismem glukosy podobně jako při diabetu vyvolaném nadváhou. Ukládání lipidů v pankreatu vede nejprve k vzestupu produkce inzulinu a následně až k apoptóze a vymizení inzulinové sekrece. Leptin za normálních okolností snižuje obsah triacylglycerolů v tkáních tím, že zvyšuje jejich oxidaci a indukuje redistribuci mastných kyselin do tukové tkáně. Je také zřejmé, že rezistence k inzulinu vyvolaná nedostatkem leptinu nemůže být kompenzována snížením krevních hladin resistinu, který je také secernován adipocyty a je antagonistou efektu inzulinu na transport glukosy do buněk (viz výše). Obdobný význam pro neutralizaci „toxických“ vlivů mastných kyselin jako u myší má evidentně tuková tkáň i u lidí. Také u lidí je generalizovaná lipodystrofie (vyvolaná geneticky nebo farmakologicky, např. při léčbě AIDS) doprovázena diabetem.

Souhrn 5:

Pokusy na laboratorních hlodavcích naznačují, že udržování stálé tělesné hmotnosti je pro organizmus důležitější než zachovávání konstantní teploty těla. Nadměrné snížení obsahu tukové tkáně vyvolává podobné systémové změny jako její nadbytek – zejména diabetes, protože se hromadí mastné kyseliny ve svaly, játrech, pankreatu a dalších tkáních a indukují tak rezistenci k inzulinu.

2.5. Genetický podklad obezity

Až 50 % dispozic k obezitě závisí na vrozených faktorech. U lidí a laboratorních zvířat bylo nalezeno více než 200 genů, nebo větších chromozomálních úseků, které mají vztah k obezitě.

Relativně nejpřesnější poznatky o funkci genů lze získat metodami genového inženýrství v pokusech prováděných zejména na inbredních myších kmenech. Tímto způsobem byl zkoumán i efekt ablace celé tukové tkáně na organizmus, či vliv některých transkripčních faktorů na diferenciaci adipocytů. S cílem objasnit význam různých metabolických drah v adipocytech pro hromadění tukové tkáně byla vyvinuta řada dalších modelů (Tabulka 4).

Tab. 4. *Myší modely s cílenou genetickou modifikací metabolismu adipocytů*

Modifikovaný gen	Tuková tkáň	Fenotyp
<u>Indukce genu</u>		
β_1 -AR	(B), H	Rezistence k obezitě
Glut-4		Obezita
Agouti	B, H	Hyperinzulinémie indukuje obezitu
UCP1	B, (H)	Rezistence k obezitě
hu α_2 -AR/ β_3 -AR-KO	B, H	Vysokotuková dieta indukuje obezitu
HSL	B, H	Úbytek tuku, zmenšování adipocytů
AGT	B, H	Obezita
<u>Inaktivace genu</u>		
PKA	H	Rezistence k obezitě
UCP1	H	Defekt termogeneze
PPAR γ	B, H	Rezistence k obezitě
Dgat	B, H	Rezistence k obezitě
GLUT4	B	Rezistence k inzulínu
G _s	B	Obezita*
β_3 -AR	B, H	Normální hmotnost nebo obezita**
HSL	B, H	Hypertrofie adipocytů

ATT, angiotenzinogen; β_1 -AR, β_1 -adrenergní receptor; hu α_2 -AR/ β_3 -AR-KO, exprese lidského α_2 -adrenergního receptoru v myši s blokem genu pro β_3 -receptor; Dgat, acyl CoA:diacylglycerol transferáza; GLUT4, izoforma 4 glukosového přenašeče; G_s, stimulační forma G-proteinu; PKA, RII β podjednotka protein kinázy A. B, bílá tuková tkáň; H, hnědá tuková tkáň. *Obezita vzniká jenom při přenosu genu od matky, informace od otce je blokována *imprintingem*. **V závislosti na genetickém pozadí. U myši s indukcí β_1 -AR a blokem PKA je rezistence k obezitě výsledkem nadprodukce UCP1 v hnědém tuku.

K *hypertrofii adipocytů a hromadění tukové tkáně* vedly zásahy, které zvyšovaly lipogenezu (indukce genu agouti, GLUT4, nebo angiotenzinogen) nebo potlačovaly lipolýzu (indukce α_2 - a současná eliminace β_3 -adrenergního receptoru, či blok G_s) v adipocytech. Také inaktivace HSL indukovala hypertrofii adipocytů, ale ne obezitu ani kompletní vymizení lipolytické aktivity. *Rezistenci k obezitě* způsobovaly zásahy omezující lipogenezu v adipocytech bílé tukové tkáně (částečná eliminace PPAR γ anebo acyl CoA:diacylglycerol transferázy), nebo zásahy, které stimulovaly termogenezi v hnědém tuku (indukce β_1 -adrenoreceptoru, nebo blok protein kinázy A – za obou stavů klesá hladina UCP1 v adipocytech). Také exprese UCP1 v bílé tukové tkáni brzdila vznik obezity (Obr. 5), aktivací oxidace a inhibicí syntézy mastných kyselin v adipocytech. Metabolismus mastných kyselin je pravděpodobně ovlivněn snížením nabídky ATP při odpáření oxidací fosforylace (Obr. 4) a následnou aktivací regulačního enzymu AMPK (viz výše). Podobným mechanismem by mohly snižovat

nadváhu UCP a jim podobné bílkoviny v adipocytech, které fyziologicky zvyšují propustnost mitochondrií pro protony (Tabulka 3). Rezistenci k obezitě nebylo u žádného z uvedených modelů (Tabulka 4) možné vysvětlit nižším příjmem potravy. Ve všech případech bylo množství tuku ovlivněno pouze za podmínek vyvolávajících jeho hromadění (např. vlivem genetického pozadí, nebo krmení vysokotukovou dietou). Obsah tuku se vlivem genetické manipulace neměnil za normálních podmínek chovu, kdy se váha geneticky pozměněných zvířat nelišila od kontrol (viz Obr. 5). Navodit podobný efekt cíleným působením farmak na tukovou tkáň by bylo ideální cestou pro léčbu nadváhy.

Souhrn 6:

K rozvoji obezity přispívají velkou měrou genetické faktory. Tělesná hmotnost je přitom ovlivňována mnoha geny a jen výjimečně se při patologickém hromadění tuku projeví izolovaně defekt jediného z těchto genů. Relativně velký počet genů, které mají vztah k obezitě, ovlivňuje metabolismus tukové tkáně. To ukazuje na mimořádný význam metabolických pochodů v samotné tukové tkáni pro řízení obsahu tuku v těle.

2.6. Ovlivňování metabolismu tukové tkáně farmaky a dietou

Účinnost farmakologické a dietetické léčby by stoupla, kdyby bylo možné zasáhnout současně různé metabolické pochody, které se podílejí na hromadění tělesného tuku. Důležitým cílem léčebných zásahů je metabolismus samotné tukové tkáně. S výjimkou relativně specifických genových manipulací ale dosud neexistuje spolehlivá cesta, jak metabolismus tukové tkáně cíleně ovlivnit. Řada exogenních a endogenních látek však zasahuje do metabolismu tukové tkáně nespecifickým způsobem. V následujících odstavcích shrneme vliv látek přijímaných s potravou a také působení některých léků. Vlivy energetické bilance a hormonů na metabolismus tukové tkáně již byly zmíněny výše.

Metabolismus tukové tkáně i proliferace adipoblastů závisejí na složení diety, zejména na obsahu cukrů, triacylglycerolů a typu mastných kyselin. Vyšší *nabídka cukrů* stimuluje syntézu mastných kyselin v adipocytech i hepatocytech. Za fyziologických podmínek k tomu tak poprvé v životě dochází u novorozence během přechodu z mléčné na tuhou stravu, která má oproti mléku vyšší obsah cukrů a nižší obsah lipidů. Hlavní význam pro stimulaci lipogeneze má pravděpodobně inzulin, jehož hladiny po přechodu na tuhou stravu stoupají. Zvýšený *obsah lipidů* v potravě vede naopak k *inhibici syntézy mastných kyselin* v adipocytech i hepatocytech. Přesto dochází k expanzi tukové tkáně. Akumulace triacylglycerolů v tukové tkáni je výsledkem vyššího transportu mastných kyselin z triacylglycerolů v krvi do buněk. Tuková tkáň narůstá hyperplazií tukových buněk (kterou více stimulují nasycené než *nenasycené mastné kyseliny*) a hypertrofií adipocytů. Mastné kyseliny inhibují svoji vlastní syntézu, pravděpodobně prostřednictvím transkripčního faktoru SREBP1, který je induktorem lipogenních genů. Výraznější inhibiční vliv mají nenasycené než nasycené mastné kyseliny. Nenasycené mastné kyseliny mají také další efekty, např. stimulují oxidaci lipidů ve svazech, játrech a zřejmě i v bílé tukové tkáni, a to prostřednictvím transkripčního faktoru PPAR α). Oxidace probíhá v peroxisomech a mitochondriích. V mitochondriích stoupá exprese odpřahujících proteinů. Metabolické efekty jsou výraznější u *omega-3*

polynenasycených mastných kyselin než u kyselin ze skupiny *omega-6* (také označované jako *n-3* a *n-6* mastné kyseliny, skupiny se liší polohou dvojných vazeb v molekule). Nejvýraznějšími celkovými projevy příjmu *n-3* polynenasycených mastných kyselin, prokázanými v klinických i populačních studiích, jsou snížení hladin triacylglycerolů v krvi a snížení rizika kardiovaskulárního onemocnění. Tento vliv mají *omega-3* polynenasycené mastné kyseliny zejména v kombinaci s redukčním dietním režimem. Vyšší dávky těchto látek v pokusech na laboratorních zvířatech snižovaly ukládání tukové tkáně v břiše. Zatímco zdrojem *omega-3* polynenasycených kyselin jsou mořské ryby (ale také např. vlašské ořechy a lněný olej), *omega-6* polynenasycené kyseliny jsou obsaženy v běžně používaných rostlinných olejích. Využití *omega-3* polynenasycených kyselin v léčebných režimech při obezitě a metabolickém syndromu si zaslouží dalšího zkoumání (koncentrát *omega-3* polynenasycených kyselin s názvem Omega 3 Forte pro klinické využití je dodáván na trh např. českou firmou SVUS Pharma; norskou firmou Hydro Pronova Biocare pod názvem OMACOR; <http://www.pronova.hydro.com>; a pod názvem Bio-Marine Plus dánskou firmou Pharma Nord; <http://www.pharmanord.com>). Nejlevnějším a vydatným zdrojem *omega-3* polynenasycených kyselin jsou však bezpochyby mořské ryby.

Dosud málo probádanou látkou s redukčním účinkem na tělesnou hmotnost je *konjugovaná kyselina linolová* (CLA, existuje v několika izomerech), která se v nízkých koncentracích nachází v hovězím masu a mléčných výrobcích. CLA je aktivačním ligandem transkripčního faktoru PPAR α . V pokusech na myších krmných dietou s CLA došlo k drastickému snížení obsahu tukové tkáně, díky stimulaci RMR. Stoupla exprese UCP2 v bílé a hnědé tukové tkáni. Důsledky silné redukce bílé tukové tkáně byly podobné jako při její genetické ablaci (viz výše), objevily se jaterní steatóza, hyperinzulinémie a diabetes. Tyto příznaky bylo možné zvrátit injekcemi leptinu.

Mezi farmaka užívaná doposud k léčbě obezity a diabetu s přímým působením na metabolismus tukové tkáně se řadí látky, které stimulují metabolickou tvorbu tepla. Doposud nejúčinnější farmakologickou léčbou obezity bylo podávání 2,4-dinitrofenolu, odpráhovače oxidační fosforylace (Obr. 1), který byl v období kolem roku 1930 naordinován v USA nejméně sto tisícům pacientů. Jen malé předávkování touto látkou však vedlo k srdečním selháním a dalším komplikacím, a eventuálně i k úmrtím. Od léčby obezity 2,4-dinitrofenolem proto bylo brzy opuštěno.

Mezi termogenní farmaka patří *efedrin*, *kofein*, *sibutramin* a *dexfenfluramin* (poslední lék byl stažen z distribuce v roce 1997). Tyto látky buď inhibují cAMP fosfodiesterázu (efedrin a kofein) nebo zpětné vychytávání serotoninu v nervových zakončeních (sibutramin a dexfenfluramin) a ovlivňují tak činnost regulačních center v hypothalamu. Působí ale také na periferii, kde stimulují netřesovou termogenezi. Část termogenního efektu by mohla souviset se stimulací hnědé tukové tkáně. K redukci tukové tkáně by však mohla přispívat i inhibice lipogeneze, podobně, jak k tomu dochází i při hladovění. Od roku 1984 jsou při léčbě obezity testovány látky ze skupiny *agonistů β_3 -adrenergických receptorů*. Tyto látky zvyšují RMR a silně redukují obezitu u zvířat zejména stimulací termogeneze v hnědé tukové tkáni. Jejich podání indukuje diferenciaci hnědotukových preadipocytů a možná i konverzi části adipocytů bílého tuku na multilokulární buňky s vysokým obsahem mitochondrií, UCP1 a UCP3. Dosavadní testování v klinických studiích však výrazný redukční efekt na obezitu u člověka neprokázalo.

Nejnovějšími a účinnými léky používanými jako antidiabetika jsou *thiazolidindiony*, označované též jako *glitazony*. Tyto látky zvyšují citlivost k inzulínu ve všech tkáních a snižují glykémii i hladiny krevních lipidů. Glitazony ovlivňují genovou expresi, protože se vážou na transkripční faktor PPAR γ a zvyšují jeho aktivitu.

Faktor PPAR γ stimuluje transkripci genů a syntézu řady enzymů a regulačních bílkovin v adipocytech, ale i v makrofázích a dalších buňkách (Obr. 3). Hlavním místem zásahu glitazonů do metabolismu jsou zřejmě adipocyty. Mechanismus antidiabetického působení není zcela jasný, neboť aktivace PPAR γ vazbou thiazolidindionů vede paradoxně k indukci lipogenních genů a hyperplazii tukové tkáně. Hyperplazie indukovaná glitazony však stimuluje vychytávání triacylglycerolů z krve, protože hyperplazie je spojená s výrazným nárůstem počtu malých adipocytárních buněk a je také doprovázena vzestupem aktivity LPL a oxidace mastných kyselin v adipocytech. Malé adipocyty secernují méně TNF α (který navozuje rezistenci k inzulinu) a mohou účinněji vychytávat triacylglyceroly než adipocyty většího průměru. Glitazony tak působí proti dyslipidémii, která potencuje inzulinovou rezistenci. Důsledkem kompenzací dislipidémie je zřejmě i pokles glukoneogeneze v játrech. Je známo, že riziko diabetu pozitivně koreluje s průměrem adipocytů v podkožní tukové tkáni, nezávisle na celkovém množství tělesného tuku. Glitazony také v adipocytech tlumí sekreci resistinu, který antagonizuje vliv inzulinu na transport glukosy do buněk. Nejvýznamnějšími antiabetiky ze skupiny glitazonů jsou *troglitazon* (Rezulin, USA), *rosiglitazon* (Avandia, Evropa; u nás distribuovaný firmou SmithKline Beecham) a *pioglitazon* (Actos, Japonsko). V roce 2000 byl troglitazon pro potencionální hepatotoxicitu stažen v USA z trhu. Vzhledem k potenciálním rizikům léčebného využití glitazonů, pramenících z ovlivňování genové exprese v mnoha tkáních (Obr. 3), bude asi vývoj dalších farmak směřovat k látkám se specifickým efektem na adipocyty.

Podobným způsobem jako glitazony účinkují i *deriváty vitaminu A* (retinoidy), které se hromadí zejména v játrech ale také v adipocytech. Prostřednictvím specifických receptorů (Obr. 3) retinoidy ovlivňují genovou expresi v epiteliálních a mezenchymálních tkáních. V tukové tkáni stimulují diferenciaci adipocytů a indukují geny UCP1 a UCP2. Případné klinické využití retinoidů však vyžaduje další výzkum všech efektů těchto látek. Metabolismus adipocytů také ovlivňuje kyselina nikotinová (*niacin*). Tato látka potlačuje lipolýzu a uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně, následně klesá syntéza VLDL v játrech. Primárně však kyselina nikotinová zřejmě působí na játra (viz níže).

Souhrn 7:

Protože obsah tuku v těle závisí ve značné míře na metabolismu samotné tukové tkáně, lze také množství tuku ovlivňovat dietetiky a farmaky, která mění metabolismus adipocytů. Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny z mořských ryb, které antagonizují rozvoj kardiovaskulárních komplikací při metabolickém syndromu, snižují akumulaci tuků a mění metabolismus adipocytů. Také farmaka pro redukci nadváhy, jako jsou efedrin, kofein, sibutramin, dexfenfluramin a agonisté β_3 -adrenergických receptorů zasahují do metabolismu tukové tkáně. Výše uvedené látky ovlivňují nejen metabolismus tukové tkáně, ale působí i v dalších tkáních. Relativně specifické ovlivnění tukové tkáně působením glitazonů (thiazolidindionů) je podkladem příznivého vlivu těchto látek na dislipidémii a citlivost k inzulinu.

3. Kosterní sval

Kosterní sval se významně podílí na celkové tělesné hmotnosti i RMR (Tabulka 2). Až 50 % rozdílů v RMR mezi různými jedinci závisí na klidovém metabolismu svalů. Tyto rozdíly ovlivňují dispozici k obezitě. Během pohybové aktivity se metabolický obrát ve svalu prudce zvyšuje, až na 95 % celkového energetického výdeje organismu. Hlavními energetickými zdroji pro sval jsou glukosa přijímaná z krve nebo uvolňovaná z glykogenu, mastné kyseliny a ketonové látky (Obr. 6). Kosterní svaly jsou největším rezervoárem glykogenu v těle. Glykogen může být rychle přeměňován na glukosa-6-fosfát, který je dále anaerobně odbouráván na laktát a ten přechází krví do jater. Svaly se spolu s játry významně podílejí na kontrole glykémie. Svaly však nejsou glukoneogenním orgánem, protože nemohou exportovat glukosu do krve (nemají také receptory pro glukagon, který aktivuje vyplavování glukosy z jater). Svalová tkáň obsahuje *intramyocelulární* (lipidy v myocytech) a *extramyocelulární* (lipidy lokalizované pravděpodobně v adipocytech mezi svalovými vlákny) triacylglyceroly, které jsou detekovatelné pomocí ^1H magnetické rezonance. Svaly jsou také nejvýznamnějším místem metabolismu aminokyselin a v případě negativní energetické bilance i hlavním zdrojem proteinů v těle. Kosterní svaly obsahují dva typy svalových vláken s odlišnými funkcemi a metabolickými vlastnostmi. Zatímco *glykolytická* vlákna (tzv. vlákna typu II) jsou nezbytná zejména pro krátkodobý a intenzivní svalový výkon probíhající z velké části anaerobně, *oxidativní vlákna* (tzv. vlákna typu I) zajišťují zejména dlouhotrvající svalovou práci. Hlavním energetickým zdrojem pro glykolytická vlákna je glukosa zatímco pro oxidativní svalová vlákna jsou to mastné kyseliny a ketolátky.

3.1. Metabolismus svalu a hormonální regulace

V klidu je pro sval hlavním energetickým zdrojem glukosa. Její zásoby v organismu vystačí zhruba na 24 hodin. Již po několikahodinovém hladovění začínají svaly přednostně získávat energii oxidací mastných kyselin. Snížení inzulínemie vede k poklesu transportu glukosy do svalu (především přes glukosový přenašeč GLUT 4, který je regulován inzulínem). Současně dochází k mobilizaci mastných kyselin z tukové tkáně a jejich transportu do svalu, kde stoupá jejich oxidace. Po jídle se situace rychle mění: inzulín vyplavovaný z pankreatu stimuluje příjem glukosy, a tím i glykolýzu, oxidaci pyruvátu a přeměnění glukosy na zásobní glykogen (Obr. 6). Oxidace mastných kyselin prudce klesá. Také při svalové práci o velké intenzitě jsou přednostně mobilizovány energetické zásoby glykogenu ve svalech a asi až po dvou hodinách se začínají oxidovat mastné kyseliny. Při práci s nižší intenzitou jsou však mastné kyseliny hlavním zdrojem energie po celou dobu výkonu. Přednostně jsou oxidovány mastné kyseliny uvolňované z endogenních triacylglycerolů v myocytech. Až 25 % glycerolu v krvi pochází z lipolýzy ve svalech (převážná část glycerolu v krvi je původem z tukové tkáně). Na rozdíl od tukové tkáně není lipolýza ve svalech inhibována inzulínem. Klíčovou úlohu v řízení lipidového metabolismu ve svalu i dalších tkáních (Obr. 4) má LPL, která je vázána na endotel kapilár. Expresa a regulace LPL se v různých tkáních liší. Za hladovění vlivem poklesu hladin inzulínu klesá aktivita LPL ve svalu a stoupá aktivita tohoto enzymu v tukové tkáni. Po jídle se tento stav obrací. Adrenalin stimuluje aktivitu LPL a oxidaci mastných kyselin ve svalu a inhibuje LPL v bílé tukové tkáni. Aktivita LPL se liší i podle typu svalových vláken, je vyšší v oxidativních než v glykolytických vláknech a v oxidativních vláknech aktivitu LPL zvyšuje

trénink. To umožňuje spalovat během svalového výkonu zvýšenou měrou lipidy a používat je jako zdroj energie pro svalové kontrakce.

Souhrn 8:

Metabolismus svalů přispívá v klidu i během pracovního výkonu velkou měrou k celkovému energetickému výdeji. Vzájemný poměr mezi oxidací cukrů a tuků ve svaích se mění v závislosti na příjmu potravy, svalové práci a intenzitě pracovního výkonu. Mastné kyseliny jsou oxidovány při hladovění a dlouhodobém pracovním výkonu, zatímco po jídle a během intenzivního krátkodobého výkonu je hlavním zdrojem energie pro sval glukosa.

3.2. Sval, obezita a inzulínová rezistence

Obezita vede k inzulínové rezistenci. Rozvoj systémové rezistence k inzulínu je výsledkem řady meziorgánových interakcí – zejména mezi tukovou tkání a svaím (Obr. 6). Při vzniku inzulínové rezistence se asi uplatňuje TNF α vznikající přímo ve svalu a látky vyplavované z tukové tkáně: resistin a zejména *neesterifikované mastné kyseliny* (ale ne TNF α secernovaný adipocyty, protože TNF α není z tukové tkáně uvolňován do krve). Na základě substrátové kompetice mastné kyseliny inhibují vstup pyruvátu do Krebsova cyklu a tím i spotřebu glukosy v myocytech (zatímco v játrech stimulují mastné kyseliny glukoneogenezu – tento komplexní efekt mastných kyselin, jehož výsledkem je vzestup glykémie, bývá označován jako *Randle cycle*). Podle posledních nálezů mastné kyseliny inhibují vstup glukosy do svalových buněk i přímým působením na transportér glukosy (GLUT4) přes buněčnou membránu. Při diabetu typu 2 je utilizace glukosy ve svalu navíc tlumena i nižší účinností fosforylace glukosy, neboť fosforylace je nezbytná pro další metabolismus tohoto cukru v buňce. Nedostatečná utilizace glukosy ve svaích při diabetu se přímo projevuje na celotělovém metabolismu glukosy. Obezitu a diabetes také doprovází snížení transportu mastných kyselin do svalu a jejich nižší oxidace v myocytech. Příčina této změny není jasná a mohla by se v ní uplatňovat i LPL, jejíž aktivita ve svalu je za normálních okolností stimulována inzulínem. Nízké spalování lipidů ve svalu by mohlo být jedním z vyvolávajících faktorů obezity, protože nízká aktivita oxidace mastných kyselin ve svalu přetrvává i po redukci nadváhy, a protože oxidační aktivita svalu podmiňuje z velké části rozdíly RMR mezi různými jedinci (viz výše). Je pravděpodobné, že jedním z faktorů, které ovlivňují oxidaci mastných kyselin ve svalových buňkách je UCP3 (a podobné bílkoviny; viz Tabulka 3). Bylo prokázáno, že UCP3 stimuluje jak AMPK tak glycidový metabolismus svalových buněk. Zvýšená nabídka i nižší oxidace mastných kyselin vedou k vyššímu ukládání triacylglycerolů a diacylglycerolů, což dále „zhoršuje“ metabolismus myocytů a zvyšuje rezistenci k inzulínu. Při obezitě stoupá jak obsah *intramyocelulárních* tak *extramyocelulárních* triacylglycerolů, ale rezistence k inzulínu koreluje pouze s obsahem prvního typu triacylglycerolů ve svaích. Toxicky působí zejména ceramidy, které vnikají anaerobní přeměnou lipidů a hexosaminy, produkty glycidového metabolismu vznikající při nahromadění mastných kyselin v tkáni (viz níže). Leptin, vyplavovaný z tukové tkáně, zvyšuje přes aktivaci AMPK oxidaci lipidů ve svalu a omezuje tak ukládání triacylglycerolů v myocytech.

Podle dalších poznatků se při rozvoji inzulínové rezistence uplatňuje i samotná glukosa, která se při obezitě a zejména při diabetu zvýšenou měrou tvoří v játrech. Ve svalu glukosa brzdí spalování mastných kyselin, protože stimuluje tvorbu malonyl-CoA, který inhibuje transport mastných kyselin do místa jejich oxidace - mitochondrií. Svalová buňka tak přednostně spaluje glukosu a mastné kyseliny může ukládat v podobě triacylglycerolů.

Souhrn 9:

Inzulínová rezistence ve svalu vzniká při obezitě zejména působením mastných kyselin vyplavovaných zvýšenou měrou z hypertrofované tukové tkáně. Zvýšení glykémie inhibuje oxidaci mastných kyselin v myocytech. Snížená oxidace mastných kyselin ve svalu často doprovází obezitu a přispívá k propagaci metabolického syndromu.

3.3. Úloha LPL a UCP3 ve svalu

Mezi kandidátní geny obezity a metabolického syndromu, které jsou aktivní v kosterním svalu a srdci, patří zejména LPL a UCP3. Pro podrobnější studium funkce LPL a UCP3 byla vyvinuta řada modelů myší s cílenou genetickou manipulací genů těchto bílkovin (Tabulka 5).

Tab. 5. *Myší modely s genetickou modifikací metabolismu kosterního a srdečního svalu*

Genová modifikace	Tkáň	Fenotyp
<u>Indukce genu</u>		
LPL	KS, SS	Myopatie
LPL	KS	Rezistence k obezitě
UCP3	KS, SS	↓TH, rezistence k obezitě
UCP1	KS, SS	↓TH, rezistence k obezitě
LPL*	KS	↓ TG a HDL v plasmě ↑ syntéza MK v SS a B
LPL*	SS	↑ syntéza MK v KS a B
<u>Inaktivace genu</u>		
LPL	Více tkání	Úmrtí novorozenců
UCP3	Více tkání	↓ ATP/ADP poměr v KS
GLUT4	KS	Inzulínová rezistence

* Expres LPL z transgenu v myších s blokem endogenní LPL ve všech tkáních; GLUT4, izoforma 4 glukosového přenašeče; B, bílá tuková tkáň; KS, kosterní sval; SS, srdeční sval; TH, tělesná hmotnost; TG, triacylglyceroly; MK, mastné kyseliny.

LPL je nezbytná pro hydrolyzu triacylglycerolů v krevních kapilárách a extrakci mastných kyselin do buněk, s výjimkou hepatocytů. U transgenních myši s nadprodukcí či blokem LPL závisel projev genetické manipulace na místě a velikosti indukce LPL, a také na aktivitě LPL v celém organismu. Vysoká indukce LPL probíhající současně v kosterním a srdečním svalu vyvolávala myopatii doprovázenou zvýšeným obsahem mitochondrií v myocytech. Menší nadprodukce LPL v kosterních svalech se projevila rezistencí k obezitě (při krmení zvířat vysokotukovou dietou), ale u zvířat na standardní dietě neměla tato genetická manipulace žádný vliv na tělesnou hmotnost. Úplný blok LPL v tkáních nebyl slučitelný se životem pro extrémní lipémii a cirkulační selhání. Byla-li však za těchto podmínek LPL indukována pouze v srdci nebo pouze v kosterním svalu, zvířata přežívala a nebyly patrně žádné změny tukové či svalové tkáně. Tkáňový obsah polynenasycených mastných kyselin (pocházejících výhradně z potravy) byl však snížen až o 90 % a tento úbytek byl nahrazen nasycenými mastnými kyselinami vznikajícími *in situ* (v tukové tkáni nebo ve svalu. Při eliminaci LPL aktivity ve všech tkáních s výjimkou srdečního svalu došlo ke snížení hladin triacylglycerolů v krvi. Je zřejmé, že: (1) oxidační kapacita samotného srdce je dost vysoká, aby mohla udržovat normální hladiny krevních lipidů; (2) stimulaci LPL v kosterním svalu lze vyvolat rezistencí k obezitě; a (3) syntéza mastných kyselin v kosterním svalu a tukové tkáni pravděpodobně významně přispívá k lipogenezi v celém organismu. Může tak tomu být i u člověka, protože u pacientů s deficiencí LPL (hyperlipoproteinémií typu I) dochází k výraznému zvýšení endogenní syntézy mastných kyselin.

Až 50 % spotřeby kyslíku, která probíhá ve svalu za klidových podmínek (RMR) je důsledkem zkratování protonového gradientu v mitochondriích, na kterém se podílejí UCP3, translokátor adeninových nukleotidů a možná i další bílkoviny (Tabulka 3). Změny exprese UCP3 v kosterním svalu, které naznačují vliv UCP3 na oxidační kapacitu tkáně, již byly prokázány v mnoha studiích u lidí při obezitě, diabetu a při svalové aktivitě. U lidí i u zvířat byla prokázána asociace UCP3 s oxidací mastných kyselin zejména při hladovění, které je doprovázeno vzestupem mastných kyselin v krvi a indukcí UCP3 ve svalu. Expresi UCP3 v kosterním svalu také zvyšuje leptin, který ve svalu stimuluje oxidaci mastných kyselin prostřednictvím AMPK (viz výše). Bylo proto překvapivé, že genetická inaktivace UCP3 nevyvolala obezitu. Snížení energetického výdeje ve svalu bylo patrně kompenzováno jeho zvýšením v jiných tkáních. Podle očekávání ale došlo ke zvýšení syntézy ATP v mitochondriích a vzestupu poměru ATP/ADP v myocytech. Ani eliminace UCP2, který se nachází ve více tkáních (Tabulka 2), překvapivě nevedla k zvýšenému hromadění tuku v těle (Tabulka 5). Nadprodukce transgenního UCP3 nebo UCP1 v kosterním svalu (Tabulka 5) se však projevila snížením tělesné hmotnosti, rezistencí k obezitě, hyperfagií a zvýšením RMR.

Souhrn 10:

Hladiny krevních lipidů z části závisí na extrakci lipidů působením LPL ve svalech. Extrakce lipidů a jejich oxidace ve svalech výrazně ovlivňují celkovou energetickou bilanci. Stimulaci těchto dějů lze brzdit akumulací tělesného tuku. V kontrole energetického metabolismu a rychlosti oxidace mastných kyselin ve svalech se uplatňují UCP, ale význam těchto bílkovin v řízení energetického metabolismu svalů není zcela objasněn.

3.4. Ovlivnění svalového metabolismu dietou a farmaky

Z pokusů na zvířatech je zřejmé, že perspektivou pro léčbu obezity by mohla být jak specifická indukce LPL, tak UCP3 ve svalu. Možnosti pro farmakologické ovlivňování LPL a UCP3 již existují. Aktivitu LPL v srdci potkanů specificky stimuloval *cilostazol* (inhibitor fosfodiesterázy typu III). Tato látka zároveň snižovala hladinu trigacylglycerolů a zvyšovala koncentraci HDL cholesterolu v plazmě. Expresi UCP3 v kosterní svalovině stimulují *fibráty* (hypolipidemika s dobře prokázaným stimulačním efektem na oxidaci lipidů v játrech) a mastné kyseliny. UCP3 se objevuje v kosterním svalu až po porodu, po indukci vlivem lipidů z mateřského mléka. Exprese UCP3 ve svalu stoupá vlivem vysokotukové diety i v dospělosti, nebo při hladovění. Indukce genu UCP3 probíhá prostřednictvím vazby fibrátů a mastných kyselin na transkripční faktor PPAR α .

4. Játbra

Játbra jsou ústředním metabolickým orgánem organismu. Anatomické umístění jater umožňuje, aby se do nich živiny dostávaly portální žilou přímo z gastrointestinálního traktu. Játbra udržují krevní hladiny energetických substrátů pro mozek, sval a další tkáně. Játbra jsou také nejvýznamnějším glykogenním orgánem. Glykémie odráží vliv inzulínu, adrenalinu, glukagonu, leptinu a dalších látek na metabolismus cukrů v játrech a sekreci glukosy do krve. Hepatocyty jsou (na rozdíl od myocytů a adipocytů) volně prostupné pro glukosu a transport glukosy do jaterních buněk není závislý na inzulínu. Játbra snižují nároky na oxidační kapacitu svalů, protože metabolizují laktát uvolňovaný ze svalu (a v menší míře i z tukové tkáně, viz Obr. 6) na glukosu. Játbra vytvářejí a odbourávají triacylglyceroly, lipoproteiny a cholesterol. Játbra za normálních okolností váží až 40 % inzulínu produkovaného pankreatem a mají ještě další významné funkce (zejména v metabolismu aminokyselin a při detoxikaci biologicky aktivních látek).

4.1. Metabolismus jater a hormonální regulace

Játbra se zásadním způsobem podílejí na udržování glykémie i na metabolismu lipidů. Díky stimulaci hepatocytů glukagonem dochází během hladovění k *vyplavování glukosy z jater*. Během stresu stoupá uvolňování jaterní glukosy do krve i vlivem adrenalinu, jako příprava na zvýšení energetických nároků organismu. Zpočátku slouží jako zdroj glukosy převážně glykogen, při déle trvajícím hladovění stoupá glukoneogeneze. Protože živočichové nemají schopnost přetvářet mastné kyseliny přímo na glukosu, glukoneogeneze vychází z aminokyselin, glycerolu a laktátu transportovaných do jater z tukové tkáně a svalu (Obr. 6). Zároveň tedy dochází k mobilizaci tukových zásob – uvolňování mastných kyselin z tukové tkáně (Obr. 6). Při delším hladovění dojde v játrech k vyčerpání zásob oxalacetátu (intermediátu při syntéze glukosy), a proto přestává být acetyl-CoA (produkt oxidace mastných kyselin) odbouráván v citrátovém cyklu. Z acetyl-CoA za těchto podmínek vznikají ketolátky (acetoacetát, aceton a D-3-hydroxybutyrát). Ketolátky jsou při hladovění energetickým substrátem pro sval (Obr. 6) i mozek. K *transportu glukosy do jater* dochází po jídle. Glukosa je v hepatocytech metabolizována na glukosa-6-fosfát, který může být přeměněn na glukosa-1-fosfát a dále na glykogen (ke stimulaci tvorby jaterního glykogenu dochází vlivem samotné glukosy). Glukosa-6-fosfát může být také přeměňován na acetyl-CoA, který je intermediátem při syntéze mastných kyselin, fosfolipidů a cholesterolu (až 80 % všeho cholesterolu v těle vzniká v játrech). Glukosa-6-fosfát je též odbouráván pentózovým cyklem za vzniku NADPH potřebného pro syntetické metabolické dráhy, včetně syntézy mastných kyselin.

Játbra jsou nejvýznamnějším místem *syntézy mastných kyselin* v těle, i když se na tomto ději podílejí i další tkáně. Pod vlivem inzulínu jsou mastné kyseliny (vzniklé *de novo*, nebo extrahované játry z krve - viz níže) vestavovány do triacylglycerolů. Ty jsou exportovány z jater ve formě VLDL. *Vstup mastných kyselin* do hepatocytů závisí na aktivitě jaterní LPL, která uvolňuje mastné kyseliny vázané v triacylglycerolech lipoproteinů a chylomikronů. Hydrolýzou VLDL vznikají LDL, které jsou hlavní formou přenosu cholesterolu krví. Pro transport cholesterolu z tkání do jater je nejdůležitější vazba cholesterolu na HDL. Uvolňování mastných kyselin a cholesterolu z jejich vazby na HDL závisí na aktivitě jaterní lipázy (není identická s LPL). Blok jaterní lipázy u myši vede k akumulaci HDL v plazmě, zatímco nadprodukce tohoto enzymu je doprovázena snížením hladin HDL i cholesterolu v krvi. Po vstupu do jater mohou být mastné kyseliny a cholesterol buď oxidovány, nebo recirkulovány. Oxidace mastných kyselin, která probíhá v peroxisomech a

mitochondriích, je stimulována prostřednictvím transkripčního faktoru PPAR α . Na rozdíl od faktoru PPAR γ , jehož obsah je nejvyšší v tukové tkáni (Obr. 3), se PPAR α nachází zejména v játrech a dalších orgánech s vysokou kapacitou pro oxidaci mastných kyselin (v srdci, kosterním svalu a ledvinách). Blok PPAR α u transgenních myší vyvolává hyperlipidémii, jaterní steatózu a obezitu. Oxidace mastných kyselin také klesá, když stoupá jejich syntéza. Inhibice je zprostředkována vlivem malonyl-CoA, který blokuje vstup mastných kyselin do mitochondrií. Tento mechanismus se uplatňuje nejen ve svalu, ale i v tukové tkáni.

4.2. Játra a obezita

Při obezitě (Obr. 6) játra komplexně reagují na zvýšenou nabídku mastných kyselin z tukové tkáně: (1) stoupá glukoneogeneza, klesá glykogenolýza a zvyšuje se tak obsah glykogenu; (2) zvyšuje se lipogeneze; (3) zvyšuje se vyplavování glukosy a lipoproteinů (VLDL); (4) snižuje se vychytávání VLDL (pro nižší aktivitu LPL); (5) snižuje se vazba inzulínu na hepatocyty a jeho degradace; a (6) je narušen metabolismus cholesterolu. Všechny tyto změny akcentují rozvoj metabolického syndromu. Volné mastné kyseliny plní funkci metabolického substrátu i signální molekuly a jsou zřejmě hlavním induktorem uvedených změn.

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 (Obr. 6) a chrání tím játra před přílišnou akumulací triacylglycerolů. Podobně jako ve svazech tak leptin brání hromadění toxických metabolitů triacylglycerolů zabraňuje inzulínové rezistenci hepatocytů. Zároveň leptin aktivuje glykogenolýzu v hepatocytech a brzdí tak nadměrnou akumulaci jaterního glykogenu. I přes hyperleptinémii obézních pacientů však probíhá mobilizace jejich jaterního glykogenu relativně pomalu. Analogická situace byla popsána u obézních potkanů s defektním leptinovým receptorem v tkáních. Ani pod vlivem dlouhotrvajícího hladu tato zvířata nedokáží mobilizovat veškeré zásoby glykogenu v játrech.

Souhrn 11:

Játra jsou ústředním orgánem homeostázy krevních hladin energetických substrátů. Toxickým působením mastných kyselin akumulovaných v hepatocytech při obezitě se zvyšuje glukoneogeneza a vyplavování glukosy z jater do krve. Klesá vychytávání VLDL v játrech. Stoupá jaterní lipogeneze a vyplavování VLDL z jater do krve. Důsledkem těchto změn jsou dislipidémie a hyperglykémie. Toxický efekt mastných kyselin tlumí leptin, který indukuje oxidaci mastných kyselin v hepatocytech.

4.3. Metabolické dopady anatomického uložení jater a úloha hexosaminů

Pro pochopení kontroly glycidového a lipidového metabolismu a vzhledem k patofyziologii obezity jsou zvláště významné tři různé aspekty jaterního metabolismu: (1) postavení jater v intermediárním metabolismu dané anatomickým uložením tohoto orgánu; (2) specifická signalizace o příjmu glukosy játry, která nezávisí na inzulínu; a (3) existence nového intracelulárního senzoru koncentrace glukosy, který se nachází v hepatocytech a dalších buňkách.

Důležitým faktorem při vzniku metabolického syndromu je *přímý transport volných mastných kyselin z tukové tkáně v břišní dutině do jater*. Dochází k němu napojením viscerálního tuku na játra prostřednictvím portální žíly. Díky této anatomické komunikaci a specifickým metabolickým vlastnostem tukové tkáně

v různých anatomických lokalizacích je výskyt metabolického syndromu mnohem častější při hromadění abdominálního tuku, než při nárůstu tukové tkáně v podkoží. Napojení jater na portální oběh však může mít i další dopady. Zvýšená hladina mastných kyselin v portálním oběhu neovlivňuje jenom metabolismus v játrech, ale stimuluje i vzestup krevních hladin noradrenalinu a kortikoidů, což prohlubuje inzulinovou rezistenci.

Příjem glukosy játry je o 70 % vyšší, když je glukosa injikována do portální žily než do periferní cirkulace. Glukosa absorbovaná ze střeva se tak dostává přímo do jater. Bylo prokázáno, že portální infuze glukosy myšim vyvolala hypoglykémii a zvýšila utilizaci glukosy v srdci, kosterním svalu a v hnědé tukové tkáni, bez toho, že by se měnila hladina inzulinu v krvi. Efekt byl závislý na glukosovém přenašeči GLUT2 v játrech a bylo jej možné zablokovat somatostatinem. Tímto způsobem by játra mohla *signalizovat informaci o množství cukru absorbovaném z potravy* kosternímu svalu a dalším tkáním přímo, procesem nezávislým na inzulinu. Mechanismus tohoto efektu je dosud nejasný.

Jedním z klíčových intermediátů glykolýzy je fruktosa-6-fosfát, jehož další metabolismus závisí na stavu energetického metabolismu. Tento cukr může být degradován za vzniku ATP, přeměněn zpět v glukosu, nebo použit pro tvorbu *hexosaminů*. Hexosaminy, na které se přeměňuje asi 1-3 % glukosy přijaté potravou, ovlivňují lokálně cukerný a lipidový metabolismus. Hexosaminy snižují uvolňování glukosy z glykogenu, vyplavování glukosy do krve a podporují tak akumulaci glykogenu v buňkách. Hexosaminy také stimulují lipogenezi a produkci leptinu v bílém tuku a kosterním svalu. Syntéza hexosaminů pravděpodobně simuluje efekt zvýšené hladiny glukosy v buňce a slouží na úrovni jednotlivých buněk *jako senzor sytosti*. Protože syntéza hexosaminů probíhá v mnoha tkáních včetně jater, svalu a bílého tuku, uvažuje se o jejím univerzálním uplatnění v kontrole energetického metabolismu. Zvýšená tvorba hexosaminů by také mohla přispívat k *toxickému efektu mastných kyselin a triacylglycerolů* akumulovaných v játrech a ve svalu při obezitě a vysvětlovat *toxicitu glukosy* (např. v β -buňkách pankreatu). Akumulace mastných kyselin v buňkách totiž inhibuje glykolýzu a zvyšuje tak nabídku fruktosa-6-fosfátu pro syntézu hexosaminů. Na úrovni tvorby hexosaminů tak dochází k potenciaci nepříznivého efektu dvou klíčových metabolitů, jejichž hladina stoupá při obezitě a metabolickém syndromu, t.j. volných mastných kyselin a glukosy.

Příkladem negativního působení hexosaminů jsou transgenní myši s nadprodukcí hexosaminu v játrech. Tyto myši mají v mládí nižší hladinu glukosy, inzulinu a vyšší hladinu triacylglycerolů a volných mastných kyselin v krvi, hromadí glykogen v játrech a vykazují normální odpověď na inzulin. U starších myši se však objevuje obezita, glukosová intolerance a inzulinová resistance. Tento experimentální model tak ilustruje vliv stárnutí na rozvoj metabolického syndromu, podobně, jako je tomu u lidských pacientů. Je zřejmé, že účinná strategie léčby metabolického syndromu musí zahrnovat i ovlivnění tvorby hexosaminů v různých tkáních.

Souhrn 12:

Napojení jater na portální oběh umožňuje přímý transport živin absorbovaných z gastrointestinálního traktu, a také metabolitů uvolňovaných z viscerálního tuku, do hepatocytů. Díky tomuto anatomickému uspořádání vede hromadění abdominálního tuku k akumulaci mastných kyselin v játrech (a poškozuje jaterní metabolismus). „Hepatoportální senzor“ signalizuje organizmu množství glukosy absorbované ze střeva nezávisle na glykémii v systémovém oběhu. Toxický efekt akumulace mastných kyselin i glukosy

souvisí s indukcí tvorby hexozaminů v hepatocytech (ale i dalších buňkách). Hexozaminy působí na buněčné úrovni jako senzor citosti a indukují anabolický metabolismus. Nadměrná tvorba hexozaminů však vede k inzulinové rezistenci a dislipidémii.

4.4. Ovlivnění jaterního metabolismu dietou a farmaky

Metabolismus lipidů v játrech (podobně jako v tukové tkáni), silně ovlivňují *masné kyseliny* přijímané potravou, prostřednictvím transkripčních faktorů PPAR α (který stimuluje oxidaci mastných kyselin v mitochondriích a peroxisomech) a SREBP1 (který inhibuje syntézu mastných kyselin). Nejvýraznější efekt mají omega-3 polynenasycené mastné kyseliny. Prostřednictvím vazby na PPAR α působí i látky ze skupiny *fibrátů*, používané jako hypolipidemika. Tyto látky indukují aktivitu LPL a zvyšují příjem VLDL jaterní tkání. Fibráty snižují produkci VLDL v játrech a aktivují syntézu HDL tím, že snižují syntézu apolipoproteinů. Fibráty také aktivují transport mastných kyselin do mitochondrií a stimuluje oxidaci mastných kyselin v játrech i ve svazech. Tlumí zánětlivou reakci cévní stěny při ateroskleróze vlivem na endoteliální buňky, monocyty a makrofágy. Několik studií s laboratorními hlodavci poukázalo na preventivní a léčebné účinky podávání fenofibrátů při obezitě indukované vysokotukovou dietou. Široce používaným antidiabetikem s vlivem na metabolismus jater a dalších tkání je *metformin*. Mechanismus účinku spočívá v inhibici respiračního řetězce a tvorby ATP v mitochondriích. Pokles ATP v hepatocytech aktivuje AMPK a tím inhibuje lipogenezi, glukoneogenezi a vyplavování glukosy z jater, zatímco utilizace glukosy v periferních tkáních stoupá. V mimojaterních tkáních stoupá glykolýza a tvorba laktátu. Častým nežádoucím účinkem léčby metforminem je acidóza z hromadění kyseliny mléčné. U myši má aplikace metforminu za následek úbytek tukové tkáně, pravděpodobně prostřednictvím inhibice syntézy mastných kyselin v adipocytech. Důvodem by mohl být nedostatek ATP a aktivace AMPK, podobně jako je tomu u myši s indukcí UCP1 v bílé tukové tkáni. U *ob/ob* myši klesala akumulace triacylglycerolů v játrech. Metformin přitom inhiboval expresi TNF α , který prostřednictvím transkripčního faktoru SREBP1 stimuluje lipogenezi (viz výše). Produkci cholesterolu v játrech brzdí *statiny*, které působí jako inhibitory klíčového enzymu syntézy cholesterolu (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktázy). Jako hypolipidemikum je používán také *niacin* (kyselina nikotinová), která brzdí syntézu VLDL, cholesterolu a triacylglycerolů v játrech. V játrech je tato látka také degradována. Až po saturaci tohoto mechanismu při vyšších dávkách působí niacin i na další tkáně (potlačuje lipolýzu v adipocytech). Niacin může působit hepatotoxicky.

Souhrn 13:

Metabolismus lipidů, glukosy i cholesterolu v játrech lze modulovat některými dietetiky a farmaky. Ovlivněním jaterního metabolismu lze z části vysvětlit hypolipidemický efekt omega-3 polynenasycených mastných kyselin, fibrátů a niacinu. Metformin tlumí lipogenezi a glukoneogenezi v hepatocytech a vyplavování glukosy do krve. Syntézu cholesterolu v hepatocytech snižují statiny.

Literatura

1. **Auwerx, J.:** PPAR γ , the ultimate thrifty gene. *Diabetologia*, 42, 1999, s. 1033-1049.
2. **Belzung, F., Raclot, T., Groscolas, R.:** Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets. *Am. J. Physiol*, 264, 1993, s. R1111-R1118.
3. **Brauner, P., Flachs, P. a Kopecký, P.:** Odpráhující proteiny a metabolický syndrom. *Postgraduální medicína* 4, 2002, s. 426-430.
4. **Burcelin, R., Dolci, W., Thorens, B.:** Portal glucose infusion in the mouse induces hypoglycemia: evidence that the hepatportal glucose sensor stimulates glucose utilization. *Diabetes*, 49, 2000, s. 1635-1642.
5. **Eckel, R. H.:** Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*, 340, 1992, s. 1452-1453.
6. **Esterbauer, H., Schneitler, C., Oberkofler, H., et al.:** A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nature Genetics*, 28, 2001, s. 178-183.
7. **Chascione, C., Elwyn, D. H., Davila, M., et al.:** Effect of carbohydrate intake on de novo lipogenesis in human adipose tissue. *Am. J. Physiol.*, 253, 1987, s. E664-E669.
8. **Kopecký, J., Hodný, Z., Rossmeisl, M., et al.:** Reduction of dietary obesity in the aP2-*Ucp* transgenic mice: physiology and adipose tissue distribution. *Am. J. Physiol.*, 270, 1996, s. E768-E775.
9. **Minikoshi, Y., Kim, Y., Peroni, O. D., et al.:** Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415, 2002, s. 339-343
10. **Oberkofler, H., Liu, Y. M., Esterbauer, H., et al.:** Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia*, 41, 1998, s. 940-946.
11. **Porter, R. K., Brand, M. D.:** Body mass dependence of H⁺ leak in mitochondria and its relevance to metabolic rate. *Nature*, 362, 1993, s. 628-630.
12. **Price, P. T., Nelson, C. M., Larke, S. D.:** Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr. Opin. Lipid.*, 11, 2000, s. 3-7.
13. **Rankinen, T., Perusse L., Weisnagel S. J., et al.:** The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes. Res.*, 10, 2001, s. 196-243
14. **Ricquier, D., Bouillaud, F.:** The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J.*, 345, 2000, s. 161-179.

15. **Rossmeisl, M., Syrový, I., Baumruk, F., et al.:** Decreased fatty acid synthesis due to mitochondrial uncoupling in adipose tissue. *FASEB J.*, 14, 2000, s. 1793-1800.
16. **Saha, A. K., Laybutt, D. R., Dean, D., et al.:** Cytosolic citrate and malonyl-CoA regulation in rat muscle in vivo. *Am. J. Physiol* , 276, 1999, s. E1030-E1037.
17. **Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat,S., et al.:** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409, 2001, s. 307-312.
18. **Tataranni, P.A., Ravussin, E.:** Variability in metabolic rate: biological sites of regulation. *Int. J. Obes.*, 19, 1995, s. S102-S105.
19. **Unger, R.H., Zhou, Y.T., Orci, L.:** Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 96, 1999, s. 2327-2332.
20. **Veerababu, G., Tang, J., Hoffman, R. T., et al.:** Overexpression of glutamine: fructose-6-phosphate amidotransferase in the liver of transgenic mice results in enhanced glycogen storage, hyperlipidemia, obesity, and impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 49, 2000, s. 2070-2078.
21. **Weyer, C., Foley, J. E., Bogardus, C., et al.:** Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* ,43, 2000, s. 1498-1506.
22. **Winder, W. W., Hardie, G.:** AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in Type 2 diabetes. *Am. J. Physiol.*, 277, 1999, s. E1-10.
23. **Yu, S., Gavrilova, O., Chen, H., et al.:** Paternal versus maternal transmission of a stimulatory G-protein alpha subunit knockout produces opposite effects on energy metabolism. *J. Clin. Invest.*, 105, 2000, s. 615-623.

Texty k obrázkům

Obr. 1 *Energetické přeměna a tvorba tepla v mitochondriích*

Podle chemiosmotického principu *oxidační fosforylace* (Mitchell 1961) je hnací silou syntézy ATP v mitochondriích transmembránový protonový gradient, který vzniká během oxidace substrátů *respiračním řetězcem* na vnitřní mitochondriální membráně (A). Enzymové komplexy respiračního řetězce „pumpují“ protony ven z mitochondrií. Energie gradientu může být využita během zpětného toku protonů přes mitochondriální ATP syntázu mitochondrií (B) pro syntézu ATP (fosforylaci ADP). Oxidací substrátů vznikají také volné kyslíkové radikály (ROS, *reactive oxygen species*), v závislosti na velikosti protonového gradientu. Samotná membrána má velmi nízkou pasivní propustnost pro protony. Je-li propustnost zvýšena působením chemických látek (*odpřahovačů* oxidační fosforylace, jako je 2,4-dinitrofenol; C), nebo membránovými bílkovinami (D), jako jsou *odpřahující proteiny* (UCP; viz Tabulka 3), vzniká teplo a snižuje se syntéza ATP. Transport protonů přes UCP je stimulován mastnými kyselinami, koenzymem Q a superoxidem, a je inhibován purinovými nukleotidy. Hladina mastných kyselin a nukleotidů v buňkách se mění v závislosti na hormonální stimulaci a metabolickém stavu buněk.

Obr.2 *Role AMP-aktivované proteinové kinázy při regulaci tkáňového metabolismu*

AMPK (AMP-aktivovaná proteinová kináza) je hlavní složkou signální kaskády tzv. metabolického senzoru. Aktivita AMPK je závislá na poměru ATP/AMP v cytoplazmě. Při poklesu hladiny ATP (a tím nárůstu AMP) ovlivňuje metabolismus buňky tak, aby se snížila spotřeba ATP a současně zvýšila jeho produkce. Efekt AMPK na lipidový a glycidový metabolismus závisí na typu tkáně. Ve svalových buňkách AMPK stimuluje příjem a utilizaci glukosy, v adipocytech AMPK naopak příjem glukosy snižuje. V adipocytech vede aktivace AMPK k inhibici lipogeneze i lipolýzy (procesů závislých na ATP) a zvýšení mitochondriální oxidace mastných kyselin (tvorba ATP).

Obr. 3 *Transkripční faktor PPAR γ indukuje expresi genů a zprostředkovává efekty thiazolidindionů*

Expres mnoha genů v adipocytech, zejména genů pro lipogenní enzymy (Obrázek 3), je indukována transkripčním faktorem PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*). PPAR γ nasedá na specifickou sekvenci v genových promotorech, v dimeru s receptorem RXR (*retinoid X receptor*), nebo i v dimeru s jiným typem „příbuzného“ receptoru (pro vitamin D, trijodthyronin, kyselinu retinovou, nebo steroidy). Oba receptory v heterodimeru PPAR γ /RXR reagují s *koaktivátory* (PGC-1, SRC1 = CBP), které mají různou aktivitu v bílé a hnědé tukové tkáni. Heterodimer PPAR γ /RXR aktivuje transkripci až po vazbě specifických nízkomolekulárních ligandů. Jako endogenní ligandy PPAR γ by mohly působit některé mastné kyseliny a prostaglandiny. Nejvýznamnějšími exogenními ligandy PPAR γ jsou glitazony (thiazolidindiony, TZD). Protože PPAR γ existují i v jiných buňkách než v adipocytech, mají glitazony řadu efektů v různých tkáních. V adipocytech je v relativně malém množství přítomen i PPAR α , který indukuje expresi genů potřebných pro oxidaci mastných kyselin v peroxisomech a mitochondriích. PPAR α je aktivován vazbou mastných kyselin nebo látek ze skupiny fibrátů, neváže glitazony a je obsažen zejména v hepatocytech a myocytech.

Obr. 4 *Metabolismus adipocytů*

V bílé i hnědé tukové tkáni se při ukládání *triacylglycerolů* (TG) uplatňuje lipoproteinová lipáza (LPL) uvolňovaná z adipocytů do krevních kapilár. Tento enzym odštěpuje mastné kyseliny (MK) z TG vázaných na VLDL. Uvolněné MK vstupují do adipocytu, kde jsou během syntézy TG esterifikovány s glycerol 3-fosfátem (G-3-P), nebo mono- a diacyl glyceroly. Vstup MK a tím i lipogeneze jsou řízeny prostřednictvím AST (*acylation stimulating protein*). Část MK pro esterifikaci vzniká i *de novo* syntézou MK v adipocytech. Syntéza a esterifikace MK spotřebovávají ATP. K *úbytku* TG dochází v bílé tukové tkáni při hladovění, kdy jsou TG hydrolyzovány účinkem hormon-senzitivní lipázy (HSL) a MK jsou vyplavovány do krve (stejně jako glycerol, který může být konvertován na G-3-P pouze v játrech; viz Obr. 6). Až přes polovinu MK uvolněných z TG je však do TG zabudována zpět, v průběhu reesterifikace MK přímo v adipocytech. K reesterifikaci MK dochází také v játrech. Hydrolyza TG a reesterifikace MK představují “prázdný” metabolický cyklus, který uvolňuje teplo, protože reesterifikace spotřebovává ATP. Cyklus je stimulován hormony štítné žlázy. V průběhu hladovění zůstává v krevním řečišti i část MK uvolněných účinkem LPL v tukové tkáni – tím se dále zvyšuje nabídka MK pro jejich oxidaci v jiných tkáních. V hnědé tukové tkáni dochází k aktivaci HSL v chladu, nebo při nadměrném kalorickém příjmu. Zvýšená hladina MK pak stimuluje transport protonů přes UCP1 a tím i oxidaci MK v mitochondriích. Uvolňuje se teplo bez syntézy ATP (viz Obr. 1). V bílém tuku je hlavním substrátem pro oxidaci v mitochondriích pyruvát, který je produktem štěpení glukosy. Glykolýzou také vzniká glukosa-3-fosfát a ATP. Oxidace pyruvátu v mitochondriích v bílé tukové tkáni je doprovázena syntézou ATP. Ale i v této tkáni by mohly UCP (zejména UCP2; viz Tabulka 3) aktivovat termogenezi a snižovat tvorbu ATP. V obrázku jsou vyznačeny efekty hormonů. Leptin také stimuluje expresi UCP1 a UCP2.

Obr. 5 *Vliv transgenního UCP1 v bílém tuku na obezitu vyvolanou vysokotukovou dietou*

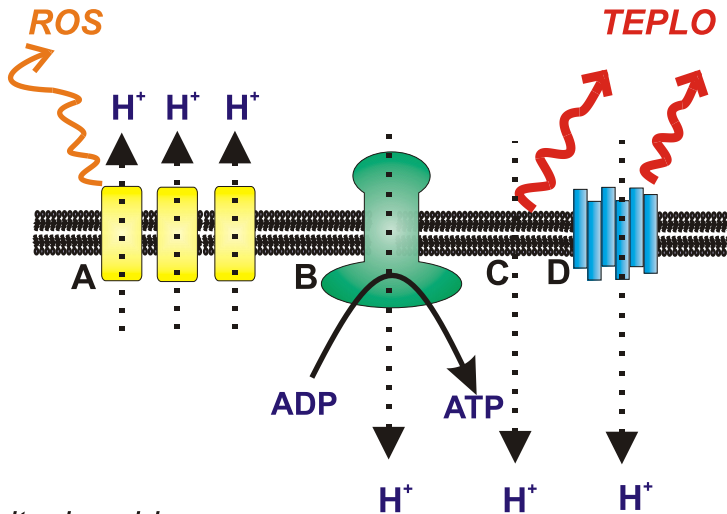
Kontrolní (+/+) a transgenní (tg/+) myši s ektopickým UCP1 v bílé tukové tkáni byly od odstavu krmeny standardní laboratorní dietou (Stand.), nebo od třech měsíců věku (týden 0) vysokotukovou dietou (Tuk). Myši krmené standardní dietou přibývaly na váze bez ohledu na genotyp, zatímco váhový přírůstek indukovaný vysokotukovou dietou byl výrazně nižší u transgenních než u kontrolních myši (podle Kopecký a spol., 1996).

Obr. 6 *Integrace hlavních metabolických drah v játrech, bílé tukové tkáni a kosterním svalu za fyziologických podmínek a při obezitě*

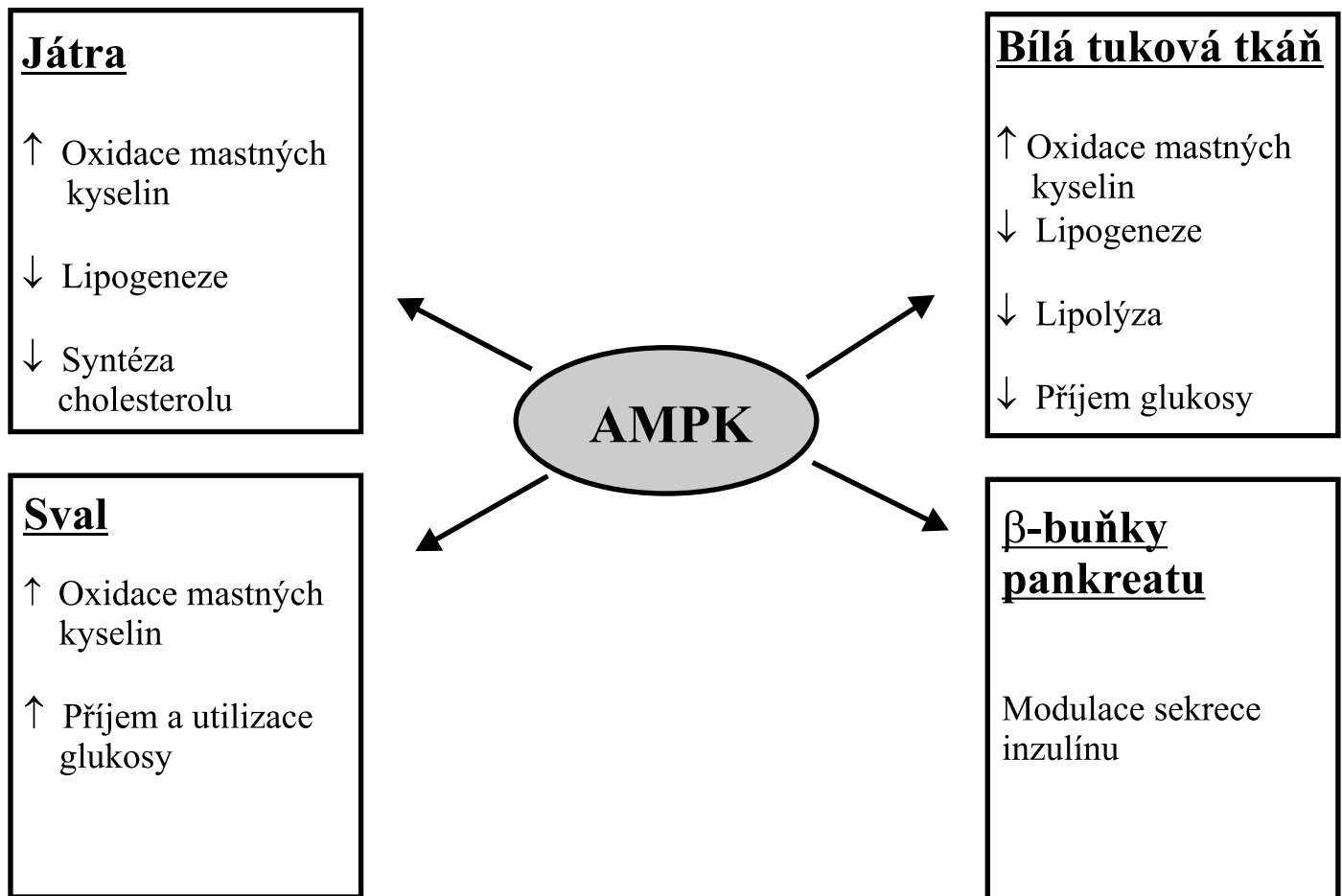
Biochemické pochody v různých tkáních probíhají ve vzájemných interakcích zprostředkovaných metabolity (glukosou, ketolátkami, laktátem, glycerolem a mastnými kyselinami) a dalšími faktory (leptinem, adiposinem, resistinem a $\text{TNF}\alpha$) vyplavovanými z tkání. Metabolické dráhy jsou ovlivňovány centrálními neurohormonálními regulacemi (aktivitou adrenergního systému, pankreatu, kůry nadledvin, štítné žlázy), které zpětně reagují na změny hladin metabolitů (glukosy) v krvi. Výsledkem všech těchto interakcí je specifické nastavení celkové úrovně metabolismu a spotřeby jednotlivých substrátů (*fuel partitioning*) v různých buněčných typech a tkáních. Za fyziologických podmínek (*obrázek vlevo*) jsou vyznačeny efekty glukagonu, inzulinu a leptinu na metabolismus. Při obezitě (*obrázek vpravo*) se rychlost metabolických toků mění. Transport mastných kyselin krví a do tkání je znázorněn jen schematicky. Z větší části probíhá ve formě triacylglycerolů vázaných v chylomikronech (transport z gastrointestinálního traktu do tkání) a v lipoproteinech (transport mezi játry, svaalem a tukovou tkání) a vstup této frakce mastných kyselin do tkání je umožněn až po jejich hydrolýze vlivem LPL (viz Obrázek 1). Volné mastné kyseliny vyplavované z tukové tkáně jsou vázány na sérové bílkoviny (především albumin) a transportovány do jater a svalů.

cytoplazma

Obr. 1 - popis



mitochondrie

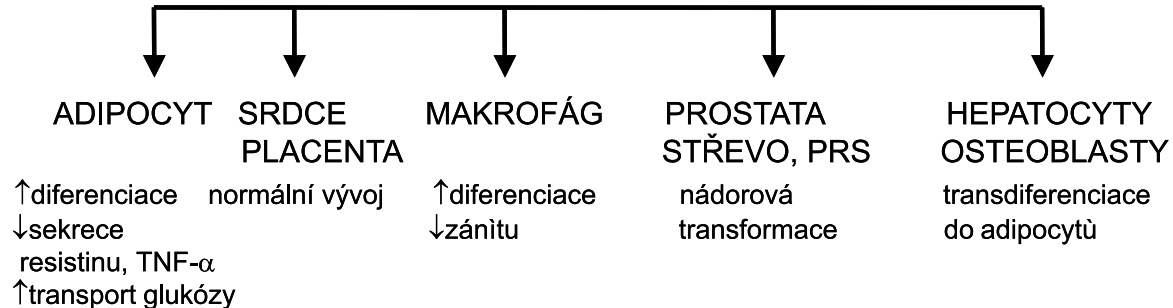
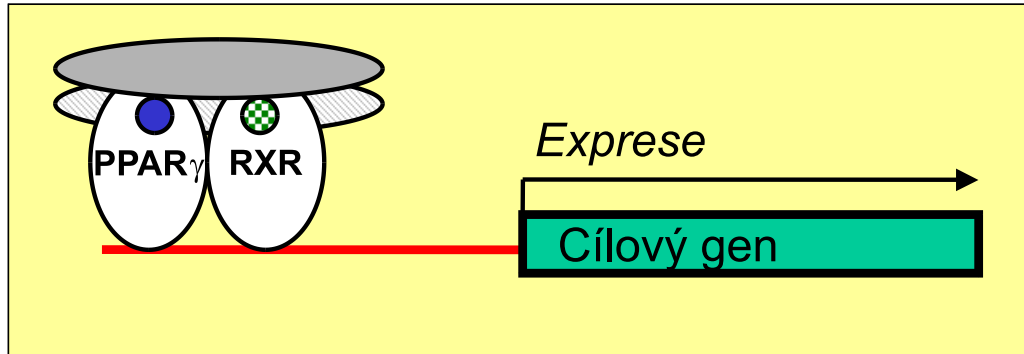


● TZD, mastné kyseliny, prostaglandiny

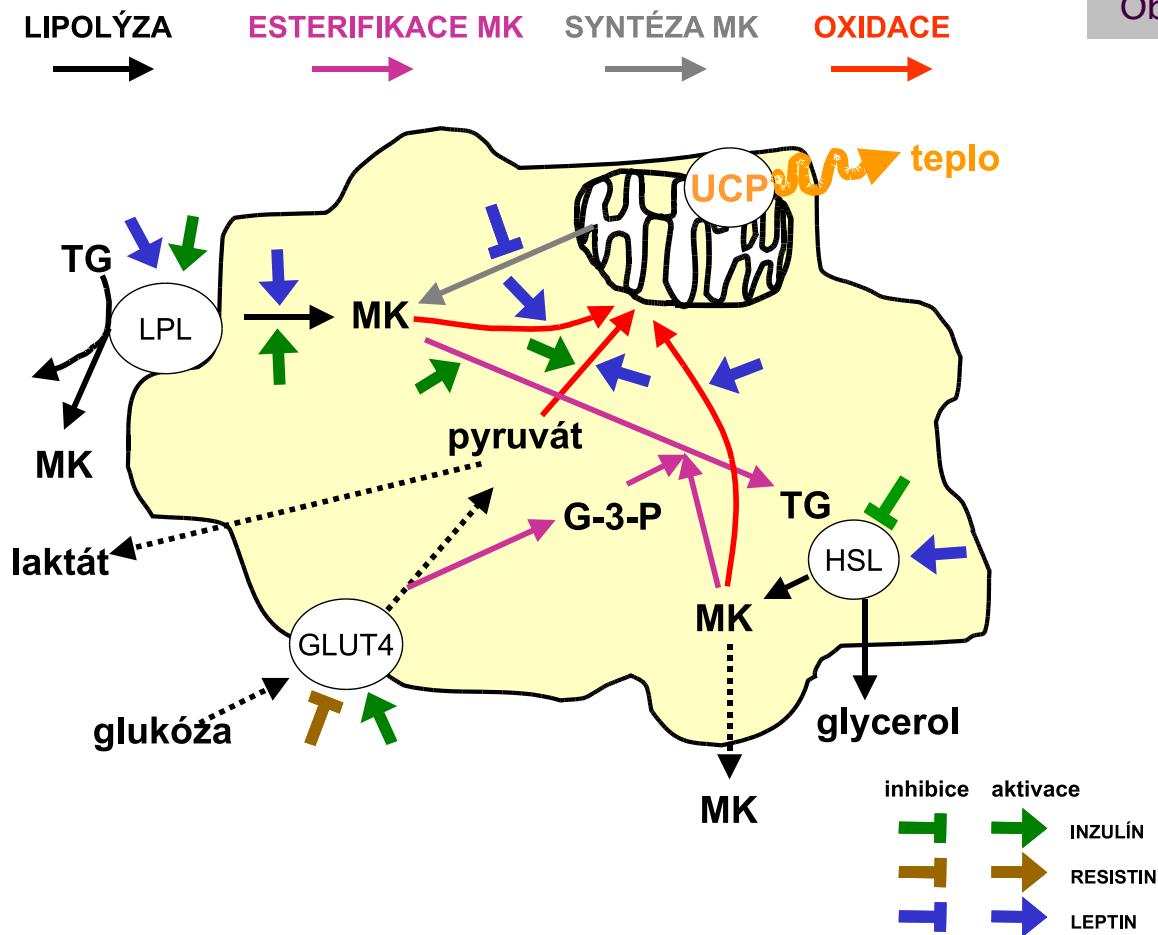
● kyselina 9-cis retinová

PGC-1

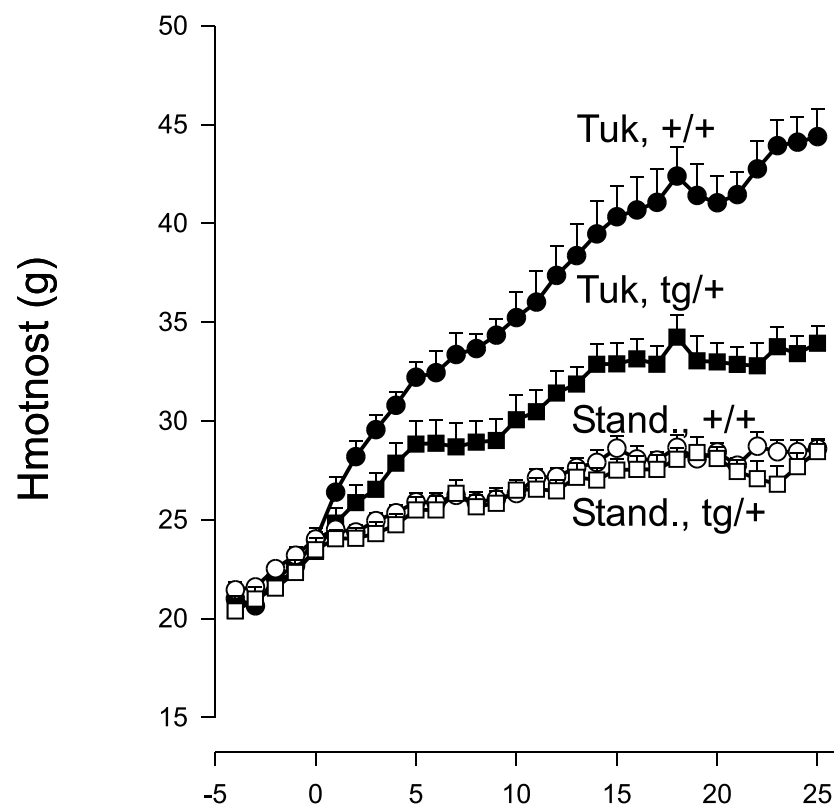
SRC-1, CBP



Obr. 4 - popis



Obr. 5 - popis

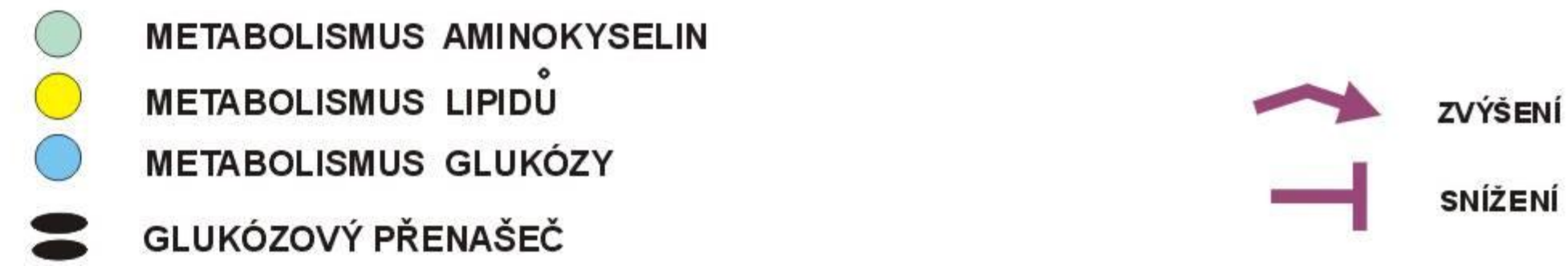
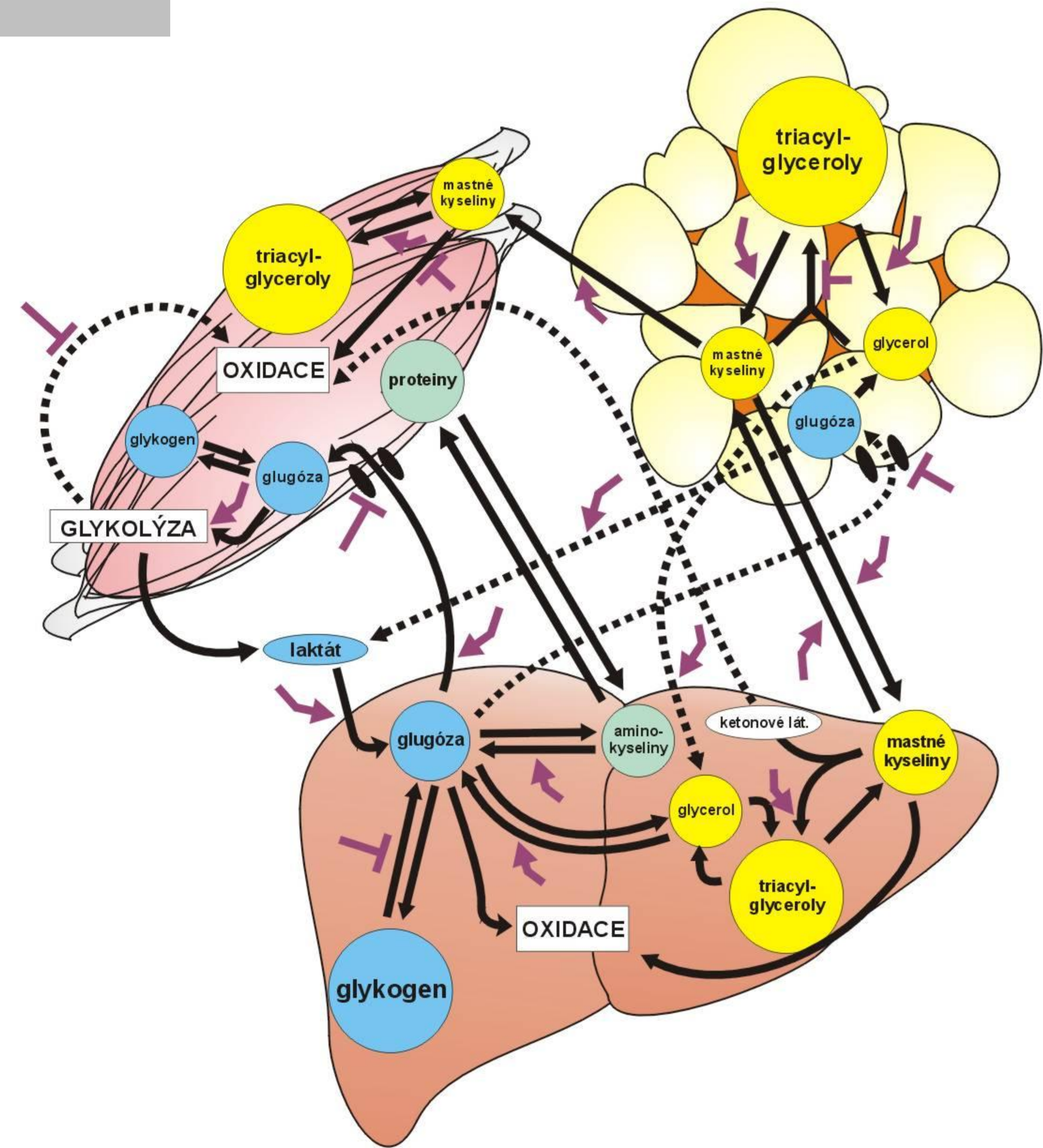
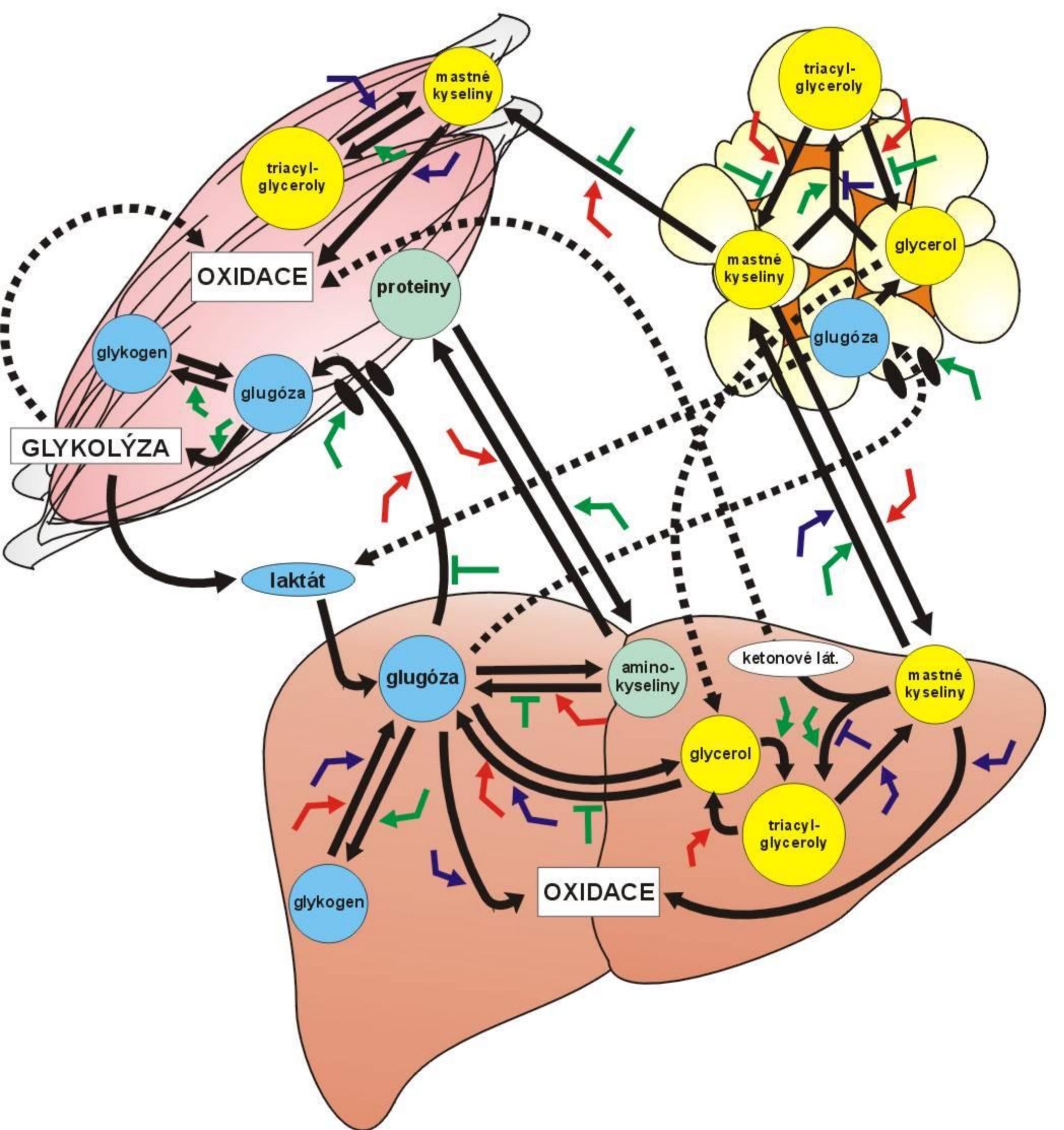


Týdny od počátku krmení dvěma různými dietami

FYZIOLOGICKÉ PODMÍNKY

Obr. 6 - popisek

OBEZITA



Klávesa

F5

Ctrl + +

Ctrl + -

Ctrl + 3

Akce

zobrazí Obsah dokumentu

zvětší zobrazovanou velikost – lupa



zmenší zobrazovanou velikost – obrácená lupa

zobrazí celou šíři aktuální stránky

- Poklepáním na název příslušné kapitoly v obsahu dokumentu se zobrazí požadovaná stránka.

- V textu jsou křížové odkazy na jednotlivé tabulky, obrázky a popisky k obrázkům.

- Poklepáním myši na ta barevně orámovan slova se zobrazí příslušný odkaz.

Zpět do textu se vrátíte pomocí tlačítka  - symbolu šipky- na liště programu, která se zobrazí (nebo schová) po stisknutí klávesy F8 . Program si pamatuje několik kroků nazpět – vícenásobné stisknutí  . Analogicky pro procházení historií zobrazení se používá i tlačítko 