

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Kyselina palmitoolejová a její úloha v organismu

Michaela Zubatá

Bakalářská práce

2019

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2018/2019

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Michaela Zubatá**  
Osobní číslo: **C16305**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Kyselina palmitoolejová a její úloha v organismu**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Seznamte se s významem kyseliny palmitoolejové v lidském organismu, uveďte její biosyntézu, metabolismus, funkci v organismu jako lipokinu, se zaměřením na vztah k zánětu, ateroskleróze a poškození cévní stěny. Provedte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **MUDr. Vladimíra Nováková Mužáková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

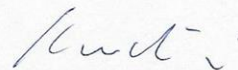
Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 28. 6. 2019

.....  
Michaela Zubatá

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a připomínky při zpracování bakalářské práce. Poděkovat bych chtěla také své rodině a příteli za veškerou podporu v průběhu studia.

## **Anotace**

Kyselina palmitoolejová patří mezi mononenasyčené mastné kyseliny. Vzniká desaturací kyseliny palmitové za katalýzy stearyl- CoA desaturásou 1. V nedávné době byla označena jako lipokin, který se uvolňuje z tukové tkáně a působí na vzdálené orgány. Kyselina palmitoolejová zlepšuje metabolismus glukózy, zvyšuje citlivost na inzulín a je spojena s nižším výskytem diabetu. Má významnou úlohu v prevenci apoptózy  $\beta$ -buněk pankreatu. Byla popsána jako mastná kyselina se silným protizánětlivým účinkem, která snižuje expresi a uvolňování prozánětlivých faktorů. Tato práce se zabývá metabolismem a funkcí kyseliny palmitoolejové při zánětu, ateroskleróze, inzulínové rezistenci a při poškození cévní stěny.

## **Klíčová slova**

Kyselina palmitoolejová, zánět, ateroskleróza, inzulínová rezistence

## **Title**

Palmitoleic acid and its role in the organism

## **Annotation**

Palmitoleic acid is a monounsaturated fatty acid. It is formed by desaturation of palmit acid under stearyl-CoA desaturases 1 catalysis. Recently it has been described as a lipokine that is released from adipose tissue and acts on distant organs. Palmitoleic acid improves glucose metabolism, increases insulin sensitivity and is associated with a lower incidence of diabetes. It has an important role in preventing the apoptosis of the pancreas's  $\beta$ -cells. It has been described as a fatty acid with a strong anti-inflammatory effect that reduces expression and release of pro-inflammatory factors. This work deals with the metabolism and function of palmitoleic acid in inflammation, atherosclerosis, insulin resistance and damage to the vessel wall.

## **Keywords**

Palmitoleic acid, infammation, atherosclerosis, lipokine, insulin resistance

# Obsah

Úvod.....	12
1. Mastné kyseliny .....	13
1.1 Metabolismus mastných kyselin .....	14
1.1.1 Biosyntéza mastných kyselin.....	14
1.1.2 $\beta$ - oxidace mastných kyselin.....	15
2 Kyselina palmitoolejová .....	16
2.1 Metabolismus kyseliny palmitoolejové.....	17
2.1.1 Úloha stearoyl-CoA desaturázy v metabolismu kyseliny palmitoolejové .....	20
2.1.2 Úloha elongáz v metabolismu kyseliny palmitoolejové .....	21
3 Vliv kyseliny palmitoolejové na zánětlivá onemocnění .....	23
3.1 Zánět.....	23
3.1.1 Mechanismus zánětu .....	24
3.1.2 Fáze zánětu .....	24
3.1.3 Systémová zánětlivá reakce .....	25
3.2 Ateroskleróza .....	26
3.2.1 Vznik a vývoj aterosklerotických plátů .....	26
3.2.2 Vliv palmitoolejové kyseliny na rozvoj aterosklerózy .....	27
3.2.3 Perkutánní koronární intervence .....	29
3.2.4 Vznik restenózy .....	29
3.2.5 Zánětlivá reakce po implantaci stentu .....	29
3.2.6 Význam kyseliny palmitoolejové v zánětlivé reakci .....	30
3.3 Protizánětlivý účinek kyseliny palmitoolejové .....	31
3.4 Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory a jejich úloha při zánětu a ateroskleróze .....	33
4 Úloha kyseliny palmitoolejové jako lipokinu .....	34
4.1 Inzulínová rezistence.....	36

4.1.1	Vliv kyseliny palmitoolejové na inzulínovou rezistenci.....	36
4.2	Nealkoholické onemocnění jater a nealkoholická steatohepatitida .....	38
4.3	Vliv kyseliny palmitoolejové na kardiovaskulární onemocnění .....	39
4.4	Vliv kyseliny palmitoolejové na nádorová onemocnění .....	40
5	Závěr .....	41
6	Zdroje.....	42
7	Seznam obrázků.....	50



## **Seznam zkratek**

AA- kyselina arachidonová

ACP- acyl carrier protein

AMP- adenosinmonofosfát

Apo- apolipoprotein

ATP- adenosintrifosfát

BMI- index tělesné hmotnosti (Body mass index)

CoA- koenzym A

CRP- C-reaktivní protein

DG- diacylglycerol

DM- diabetes mellitus

EC- ester cholesterolu

ELOVL- prodloužení proteinu mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem

FA- mastná kyselina (fatty acid)

FABP- bílkoviny vázající mastné kyseliny

FAD- flavinadenindinukleotid

FADH<sub>2</sub>- redukovaný flavinadenindinukleotid

FAS- synthasa mastných kyselin (fatty acid synthasa)

GPR- receptor spojený s G-proteinem

HDL- lipoprotein o vysoké hustotě

HSL- hormon senzitivní lipáza

ICAM- intercelulární adhezivní molekula

IL- interleukin

IR- inzulínová rezistence

LDL- lipoprotein o nízké hustotě

LPL- lipoproteinová lipáza

LPS- lipopolysacharid

MUFA- mononenasyčená mastná kyselina (monounsaturated fatty acid)

MCP- monocytový chemoatraktantní protein

NADPH- redukovaný nikotinamidínukleotidfosfát

NAFL- nealkoholická tuková játra

NAFLD- nealkoholové tukové onemocnění jater

NASH- nealkoholická steatohepatitida

NF $\kappa$ B- nukleární faktor kappa  $\beta$

OA- kyselina olejová

PA- kyselina palmitová

PCI- perkutánní koronární intervence

PL- fosfolipid

POA- kyselina palmitoolejová

PPAR- receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory

PUFA- polynenasycená mastná kyselina (polyunsaturated fatty acid)

SCD- stearyl-koenzym A desaturáza

SFA- nasycená mastná kyselina (saturated fatty acid)

SREBP- protein vázající sterolový receptorový prvek

TAG- triacylglycerol

TNF- tumor nekrotizující faktor

VCAM- adhezivní molekula vaskulárních buněk

VEGF- vaskulární permeabilní faktor

VLDL- lipoproteiny o velmi nízké hustotě

## Úvod

Kyselina palmitoolejová, systematickým názvem 9-heptadecaenová kyselina, je mononenasyčená mastná kyselina, která může být získávána z potravy, kde se však nachází pouze v malém množství. Proto je z velké části syntetizována z kyseliny palmitové procesem desaturace za katalýzy enzymem stearoyl-CoA desaturásou (SCD-1). Kyselina palmitová je konečným produktem biosyntézy mastných kyselin, kde vzniká řadou enzymaticky katalyzovaných reakcí z acetyl-CoA. Opačným procesem je  $\beta$ -oxidace mastných kyselin, při které vzniká z mastných kyselin opět acetyl-CoA.

Kyselina palmitoolejová bylo popsána jako lipokin, který se uvolňuje z tukové tkáně a zprostředkovává komunikaci mezi ostatními tkáněmi. Z literárních zdrojů vyplývá, že má mnoho účinků na lidský organismus. Díky příznivým účinkům na organismus by mohla být v budoucnu využita k prevenci nebo léčbě metabolických abnormalit.

# 1. Mastné kyseliny

Mastné kyseliny (fatty acids, FA) jsou monokarboxylové, většinou nevětvené kyseliny, které jsou tvořeny hydrofobním uhlíkatým řetězcem složeným ze 2 až 36 atomů uhlíku a karboxylovou skupinou. V těle jsou syntetizovány z dvouuhlíkatých jednotek, proto obsahují zpravidla sudý počet uhlíků. U mikroorganismů se však mohou vyskytovat i mastné kyseliny s lichým počtem uhlíků. Řetězec může obsahovat až 6 dvojných vazeb, a na základě toho se mastné kyseliny dělí na nasycené (SFA, saturated fatty acids) a nenasycené mastné kyseliny. Podle počtu dvojných vazeb je lze dále rozdělit na mononenasycené (MUFA, monounsaturated fatty acids), které obsahují v molekule pouze jednu dvojnou vazbu, a polynenasycené (PUFA, polyunsaturated fatty acids) s dvěma a více dvojnými vazbami. Nenasycené mastné kyseliny se mohou vyskytovat ve dvou konfiguracích, *cis* a *trans*, kdy převažující je konfigurace *cis*. V plazmě se mastné kyseliny nachází ve dvou formách, volné neesterifikované nebo jsou esterově vázány jako součást diacylglycerolů (DG), triacylglycerolů (TAG), fosfolipidů (PL) a esterů cholesterolu (EC).

Pomocí schématického vzorce  $CN:p\ n-x$ , kde CN (uhlíkaté číslo) představuje celkový počet atomů uhlíku, p- počet dvojných vazeb, x- polohu první dvojně vazby od methylové skupiny (n), se vyjadřuje struktura mastných kyselin. Přehled významných mastných kyselin je popsán na obrázku 1.

Stupeň nasycenosti	Název mastné kyseliny	Schematický vzorec	Poloha dvojně Vazby
<i>Nasycené</i>	Laurová	12:0	
	Myristová	14:0	
	Palmitová	16:0	
	Stearová	18:0	
	Behenová	22:0	
	Lignocerová	24:0	
<i>Mononenasycené</i>	Palmitoolejová	16:1n-7	$\Delta 9$
	Olejová	18:1n-9 <i>cis</i>	$\Delta 9$
	Elaidová	18:1n-9 <i>trans</i>	$\Delta 9$
	Nervonová	24:1n-9	$\Delta 15$
<i>Polynenasycené</i>	Linolová	18:2n-6	$\Delta 9,12$
	$\alpha$ -linolenová	18:3n-3	$\Delta 9,12,15$
	Arachidonová	20:4n-6	$\Delta 5,8,11,14$
	EPA	20:5n-3	$\Delta 5,8,11,14,17$
	DHA	22:6n-3	$\Delta 4,7,10,13,16,19$

EPA – kyselina eikosapentaenová, DHA – kyselina dokosaheptaenová

**Obrázek 1:** Přehled hlavních mastných kyselin

V lidském organismu jsou mastné kyseliny důležité pro řadu funkcí. Nasycené mastné kyseliny slouží především jako zdroj energie, nenasycené mastné kyseliny se uplatňují při výstavbě buněčných membrán a jsou základem pro syntézu některých biologicky aktivních látek, které se podílí na regulaci organismu a mají řadu účinků na metabolismus (Tvrzická et al, 2009).

## **1.1 Metabolismus mastných kyselin**

### **1.1.1 Biosyntéza mastných kyselin**

Syntéza mastných kyselin je anabolický děj, který probíhá v játrech, ledvinách, mozku, plicích, mléčné žláze a tukové tkáni. Výchozím substrátem pro syntézu mastných kyselin je acetyl-CoA, který je pomocí sedmi enzymově katalyzovaných reakcí přeměněn na konečný produkt palmitát (Murray et al, 2002).

Prvním krokem syntézy mastných kyselin je produkce malonyl-CoA, který vzniká karboxylací acetyl-CoA za katalýzy enzymem acetyl-CoA-karboxylasou. Syntézu mastných kyselin katalyzuje synthasa mastných kyselin (FAS, fatty acid synthasa), což je multienzymový komplex tvořený dvěma zcela identickými monomery, z nichž každý obsahuje jeden velký polypeptid se sedmi různými enzymy a transportní protein přenášející acylové zbytky (ACP, acyl carrier protein). Syntéza probíhá v několika cyklech až do vzniku 16-ti uhlíkatého palmitátu. Na počátku se acetyl-CoA váže pomocí enzymu acetyltransacylasy na thiolovou skupinu cysteinu a malonyl-CoA na sousední  $-SH$  skupinu za katalýzy malonyltransacylasy. Acetyl-CoA je zároveň převeden pomocí FAS i na reaktivnější částici acetyl-ACP a stejně tak se malonyl-CoA aktivuje na malonyl-ACP. Malonyl-ACP následně kondenzuje s acetyl-ACP na acetoacetyl-ACP. Tato reakce je katalyzována  $\beta$ -ketoacylsynthasou. Acetoacetyl-ACP nejprve podléhá redukci enzymem  $\beta$ -ketoacylreduktasou na 3-hydroxybutyryl-ACP, následuje dehydratace na krotonyl-ACP a na závěr enoylreduktasa hydrogenuje krotonyl-ACP na butyryl-ACP (acyl kyseliny máselné).  $NADPH + H^+$  je zdrojem vodíku pro tyto redukce. Dále dochází k přenosu řetězce z ACP na SH skupinu kondenzovaného enzymu stejné podjednotky, vzniklý butyryl-ACP kondenzuje s malonyl-ACP a vzniká opět acetoacetyl-ACP. Celý proces se opakuje 6x až do vzniku palmitátu, ze kterého se dalšími úpravami (desaturace, elongace) získávají ostatní endogenní mastné kyseliny. Aby se volný palmitát mohl účastnit dalších procesů, musí být aktivován acetyl-CoA (Murray et al, 2002; Ledvina et al, 2009).

### 1.1.2 $\beta$ - oxidace mastných kyselin

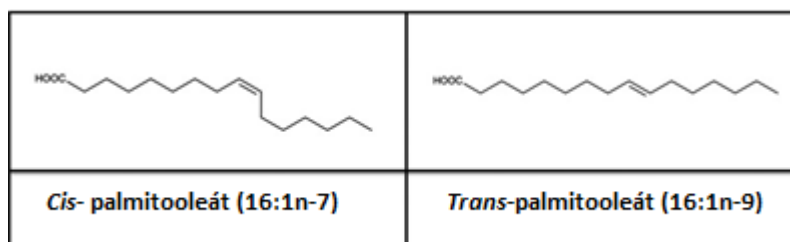
Nejdůležitějším katabolickým procesem, při kterém se odbourávají mastné kyseliny, je  $\beta$ -oxidace neboli Lynenova spirála. Probíhá v matrix mitochondrií. Jedná se o opačný proces než je syntéza mastných kyselin, kdy se postupně odštěpuje aktivovaný dvouuhlíkatý zbytek a vzniká acyl-S-CoA kratší o dva uhlíky. Protože k oxidaci dochází na uhlíku  $\beta$ , což je C3, tento proces je nazýván  $\beta$ - oxidace mastných kyselin.

Aby mohlo být odbourání mastných kyselin uskutečněno, musí se nejprve mastné kyseliny aktivovat v endoplazmatickém retikulu a na vnější membráně mitochondrií. Při aktivaci dochází k navázání mastné kyseliny na HS- skupinu koenzymu A za vzniku thioesteru. Nejdříve vzniká reakcí s ATP acyladenylát, poté probíhá výměna AMP za koenzym a vytvoření acyl-S-CoA. Aktivované mastné kyseliny s počtem uhlíků maximálně 12 jsou transportovány z cytosolu do matrix mitochondrie přímo. Mastné kyseliny s delším řetězcem, pro které je mitochondriální membrána nepropustná, jsou přenášeny ve vazbě na přenašeč karnitin (Murray et al, 2002; Ledvina et al, 2009).

Vlastní odbourání mastných kyselin zahrnuje 4 kroky, které se cyklicky opakují. Jedná se o dehydrogenaci, hydrataci, dehydrogenaci a thiolýzu. V průběhu dehydrogenace dochází k tvorbě dvojně vazby mezi  $\alpha$  (2) a  $\beta$  (3) uhlíkem za vzniku enoyl-S-CoA. Reakce je katalyzována acyl-CoA-dehydrogenasou a současně probíhá redukce FAD na FADH<sub>2</sub>. Adicí vody na dvojnou vazbu za přítomnosti enzymu enoyl-CoA-hydratasy vzniká  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA, dále dochází k přeměně hydroxylové skupiny na oxoskupinu a vzniká  $\beta$ -ketoacyl-CoA. Závěrečnou reakcí tohoto cyklu je reakce katalyzovaná enzymem thiolasou, thiolýza, při které dochází k uvolnění acetyl-CoA. Ten může opět vstoupit do procesu  $\beta$ -oxidace nebo přechází do citrátového cyklu, kde je degradován (Murray et al, 2002; Ledvina et al, 2009).

## 2 Kyselina palmitoolejová

Kyselina palmitoolejová (POA), systematickým názvem 9-heptadecaenová, je 16-ti uhlíkatá mononenasyčená mastná kyselina. Vyskytuje se ve dvou formách jako *cis* (16:1n7) nebo *trans* (16:1n9) izomer (viz obrázek 2). Může být získávána přímo z potravy nebo endogenně syntetizována v játrech a tukové tkáni desaturací kyseliny palmitové (16:0) (Frigolet et al, 2017; Souza et al, 2018).



**Obrázek 2:** Chemická struktura kyseliny palmitoolejové

Kyselina olejová (C18:1) je nejhorněji zastoupenou mononenasyčenou mastnou kyselinou ve stravě. Kyselina palmitoolejová se v potravě nachází pouze v malém množství. Mezi zdroje potravy s vysokým obsahem kyseliny palmitoolejové patří makadamie (*Macadamia integrifolia*), makadamový olej, olej z rakytníku (*Hippophae rhamnoides*) a tresčích jater. Také mnoho ryb, např. losos, vejce a čokoláda mají vysoké zastoupení kyseliny palmitoolejové. Nejvyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové byla zjištěna v křovinatém řesetnu (Frigolet et al, 2017; Souza et al, 2018).

*Trans*-palmitooleát je obsažen především v mléčných výrobcích a částečně v hydrogenovaných olejích. Nelze jej syntetizovat, proto se získává pouze exogenně z potravy. U lidí představuje méně než 1 % z celkového množství mastných kyselin (Frigolet et al, 2017; Mozaffarian et al, 2010).

U člověka se množství kyseliny palmitoolejové liší v různých tkáních těla. Nejvíce kyseliny palmitoolejové je obsaženo ve svalech, játrech a tukové tkáni. Například v podkožní tukové tkáni ramene a stehna je obsah kyseliny palmitoolejové podstatně větší než v břišním podkožním tuku. Bylo zjištěno, že s přibývajícím věkem dochází k poklesu kyseliny palmitoolejové v tukové tkáni. Obsah kyseliny palmitoolejové v tukové tkáni novorozenců je více než 10 %, zatímco u dospělých koncentrace klesají na 3-7 %. Odlišné jsou také hladiny v závislosti na pohlaví. U žen byla zjištěna vyšší koncentrace palmitooleátu než u mužů (Frigolet et al, 2017).



Bylo zjištěno, že konzumace potravin s vysokým obsahem kyseliny palmitoolejové zlepšuje lipidový profil u pokusných zvířat i lidí a má pozitivní účinky na inzulínovou rezistenci tím, že zvyšuje transport glukózy do buněk kosterního svalu. Kyselina palmitoolejová rovněž brání apoptóze  $\beta$ -buněk a zlepšuje jejich funkci. Studie Yanga et al. prokázala, že kyselina palmitoolejová snižuje produkci prozánětlivých faktorů a tím působí protizánětlivě (Yang et al, 2011).

*Trans*- palmitooleát má příznivé účinky na kardiovaskulární systém, čímž se liší od ostatních *trans* tuků, které zvyšují koncentraci cholesterolu v krvi a tím i riziko onemocnění kardiovaskulárního systému. Zároveň vyšší koncentrace *trans*-palmitooleátu koreluje s nižším výskytem diabetu (Mozaffarian et al, 2010)

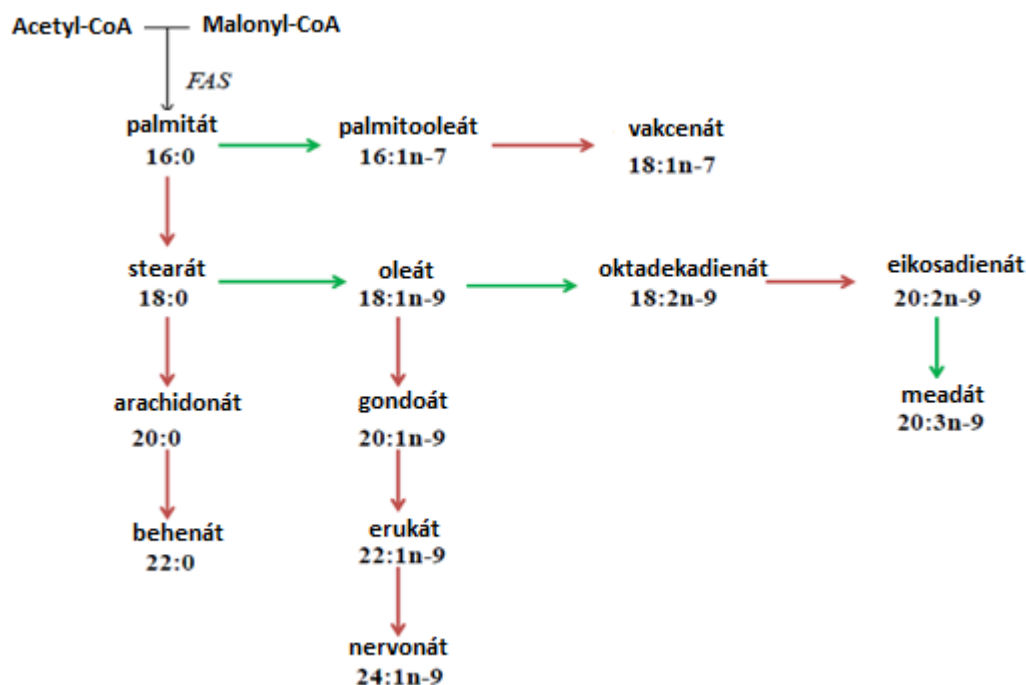
## 2.1 Metabolismus kyseliny palmitoolejové

Endogenní syntézou mastných kyselin je možné získat pouze palmitát (viz 1.1.1). Ostatní nasycené i nenasycené mastné kyseliny vznikají desaturačními a elongačními procesy. Prodlužování řetězce a syntéza nenasycených mastných kyselin probíhá na membráně endoplazmatického retikula a v mitochondriích.

U živočichů, včetně člověka, je možnost desaturace mastných kyselin ve srovnání s rostlinami omezená. Desaturace mastných kyselin u člověka a živočichů může probíhat pouze v polohách  $\Delta^4$ ,  $\Delta^5$ ,  $\Delta^6$  a  $\Delta^9$  (počítáno od karboxylu) a není možná za 10. uhlíkem řetězce, protože savci nemají enzymy, které katalyzují zavedení dvojné vazby za tento uhlík. Nově vznikající dvojná vazba je vždy umístěna mezi již existující dvojnou vazbu a karboxylovou skupinu. U rostlin mohou nové dvojná vazby vznikat až do polohy  $\Delta^{15}$ , proto lze syntetizovat i mastné kyseliny, které jsou pro člověka esenciální. Esenciální mastné kyseliny však nemohou být syntetizovány u savců. Příkladem je kyselina linolová (18:2n-6) a  $\alpha$ - linolenová (18:3n-3), které musí být přijímány potravou. Kyselina palmitoolejová (16:1n-7) a olejová (18:1n-9) nepatří mezi esenciální mastné kyseliny a mohou být syntetizovány endogenně z palmitátu (Murray et al, 2002).

Palmitát, získaný syntézou mastných kyselin, musí být nejprve po uvolnění z komplexu synthasy mastných kyselin (FAS, fatty acid synthasa) aktivován na palmitoyl-CoA a stává se tak výchozí látkou pro tvorbu ostatních mastných kyselin. Zavedením dvojné vazby do polohy  $\Delta^9$  od atomu uhlíku karboxylové skupiny za katalýzy enzymem desaturásou vznikají mononenasyčené mastné kyseliny. Kyselina olejová (18:1n-9) je výsledkem desaturace kyseliny stearové (18:0) a kyselina palmitoolejová (16:1n-7) kyseliny palmitové

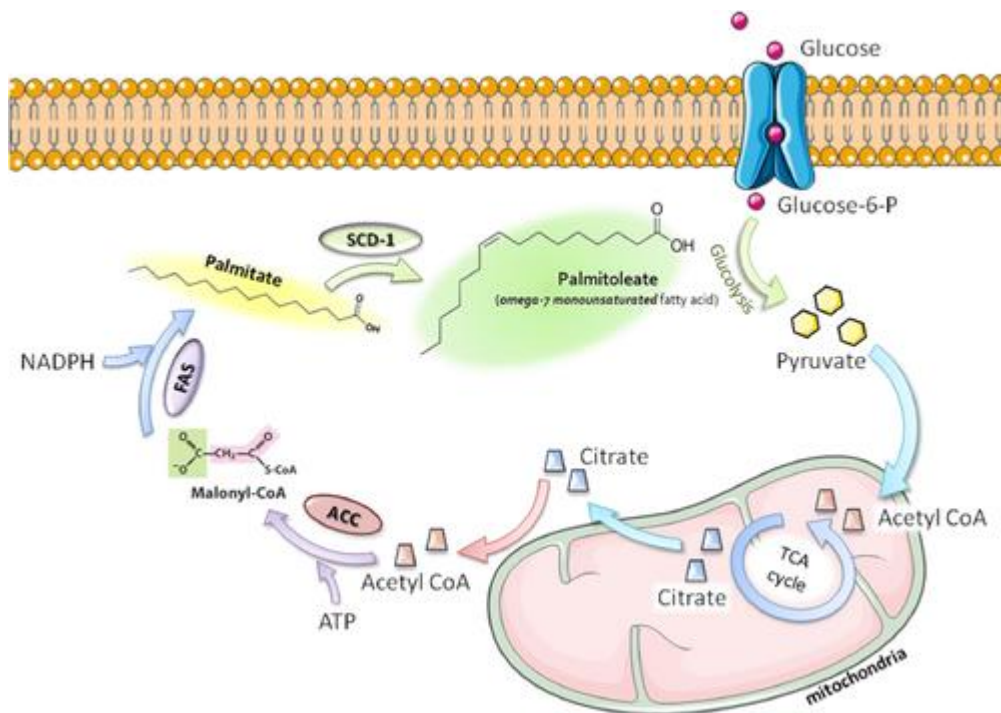
(16:0). Desaturací a prodlužováním řetězce kyseliny olejové vzniká meadát (20:3n-9), který se tvoří při nedostatku esenciálních mastných kyselin. Proces elongace a desaturace je popsán na obrázku 3 (Tvrzická et al, 2009; Murray et al, 2002).



**Obrázek 3:** Elongace a desaturace mastných kyselin. ■ desaturace, ■ elongace, FAS – syntasa mastných kyselin, upraveno dle Tvrzické et al, 2009; Miyazaki a Ntambi, 2008

Elongace mastných kyselin může být uskutečněna dvojím způsobem podle toho, zda probíhá v systému endoplazmatického retikula, kde se na acyl-CoA váže malonyl-CoA, nebo v mitochondriálním systému vazbou na acetyl-CoA. Aby mohla proběhnout desaturace, je nutná přítomnost molekulárního kyslíku, NADPH a cytochromu b<sub>5</sub> (Tvrzická et al, 2009; Murray et al, 2002).

Kyselina palmitoolejová je produkována a uvolňována adipocyty nebo může vznikat *de novo* lipogenezí, která je zajišťována stearyl-CoA desaturásou 1 (SCD-1). Hlavními místy působení SCD jsou játra a tuková tkáň. Endogenní syntéza kyseliny palmitoolejové je znázorněna na obrázku 4 (Frigolet et al, 2017; Souza et al, 2018).



**Obrázek 4:** Endogenní syntéza kyseliny palmitolejové (Souza et al, 2018)

Mastné kyseliny jsou do svalů dodávány převážně ve formě volných mastných kyselin odvozených z tukové tkáně a mastných kyselin, které pochází z VLDL lipoproteinů. Sledovat, jak lipidy za fyziologických podmínek prochází mezi klíčovými tkáněmi je technicky velmi složité, ale díky specificky označeným lipidům je možné zmapovat jejich cirkulaci a metabolismus v důležitých tkáních. Bylo zjištěno, že koncentrace kyseliny palmitolejové ve svalech je téměř identická s její plazmatickou koncentrací. Transport mastných kyselin z tukové tkáně do svalu je základním mechanismem, jak zvýšit koncentraci kyseliny palmitolejové v plazmě. Ve svalech myši, které byly krmeny potravou s vysokým obsahem tuků, dochází ke snížení koncentrace kyseliny palmitolejové, pokles hladiny kyseliny palmitolejové byl zaznamenán také u myši s deficitem bílkoviny vázající mastné kyseliny (FABP). Dále byl zkoumán metabolismus palmitoleátu myši a myši s deficitem bílkoviny vázající mastné kyseliny (FABP) v jaterní tkáni po podání stravy s vysokým obsahem tuků a bylo zjištěno, že v jaterní tkáni myši je hladina palmitoleátu zvýšena a naopak u myši s deficitem FABP zvýšena není i přes to, že v plazmě koncentrace zvýšeny jsou (Cao et al, 2008).

Lidská tuková tkáň představuje významnou zásobárnu kyseliny palmitolejové. Kyselina palmitolejová spolu s jinými mastnými kyselinami cirkuluje v krevním řečišti buď

neesterifikovaná (volná) nebo jako složka komplexních lipidů v lipoproteinech, může být rovněž součástí buněčných membrán. (Souza et al, 2018).

### **2.1.1 Úloha stearyl-CoA desaturázy v metabolismu kyseliny palmitoolejové**

Stearyl-CoA desaturáza (SCD) je delta-9 desaturáza, která je navázána na membránu endoplazmatického retikula. Katalyzuje přeměnu nasycených mastných kyselin na mononenasycené mastné kyseliny, významnými substráty jsou kyselina palmitová a stearová. Jedná se o nehemový enzym obsahující železo. Pro zajištění aktivity SCD je vyžadován molekulový kyslík, NADH, cytochrom b5 a cytochrom b5 reduktáza (Sampath a Ntambi, 2011; Man et al. 2006).

Výzkumy na hlodavcích bylo zjištěno, že se SCD vyskytuje ve čtyřech izoformách (SCD 1-4). V lidském organismu byly identifikovány dvě izoformy: SCD-1 a SCD-5. SCD-1 je uvolňována především do jater a tukové tkáně, SCD-5 je exprimována v pankreatu a mozku (Souza et al., 2018; Sampath a Ntambi, 2011).

SCD-1 má hlavní roli v *de novo* lipogenezi a je považována za marker lipogeneze. Pomocí studií prováděných na myších bylo zjištěno, že myši mající nedostatek SCD-1 jsou chráněny před vznikem metabolických onemocnění a rozvojem metabolického syndromu. Na základě tohoto zjištění byly inhibitory SCD-1 navrženy jako jedna z možností léčby obezity a metabolických onemocnění (Souza et al, 2018).

Vysoká koncentrace kyseliny palmitoolejové, která je získávána desaturací kyseliny palmitové za katalýzy SCD-1, je považována za silný inhibitor bránící aktivitě a expresi SCD-1. Pro ověření byla provedena studie, při které se zkoumaly účinky infuze palmitooleátu a dalších lipidů na expresi jaterních genů. Palmitooleát potlačil aktivitu SCD-1, naopak palmitát aktivitu SCD-1 zvýšil. Stejný účinek jako kyselina palmitoolejová vykazovala také kyselina arachidonová (Cao et al, 2008).

Strava s vysokým obsahem sacharidů zvyšuje expresi jaterního SCD-1 a dalších lipogenních genů pomocí inzulínem zprostředkovaného mechanismu proteinu vázajícího sterolový receptorový prvek 1c (SREBP-1c). Aktivací SREBP-1c dochází ke zvýšení syntézy mononenasycených mastných kyselin a jaterního TAG. Myši se zvýšenou hladinou SCD-1, které byly krmeny potravou s vysokým obsahem sacharidů, nejsou schopny zvýšit *de novo* lipogenezi, ale jsou schopny hromadit jaterní TAG a estery cholesterolu, což vede

k zadržování LDL a následné hypercholesterolémii. Příliš vysoká exprese SCD-1 může být spojena s hypertriacylglycerolémií, aterosklerózou a diabetem (Paton et al, 2008).

Nedostatek SCD-1 zvyšuje expresi některých genů, které se podílí na oxidaci lipidů a snižuje expresi genů pro syntézu lipidů, což vede ke snížení adipozity těla, zvýšené citlivosti na inzulín a odolnosti vůči obezitě. Nedostatek SCD-1 má vliv na hladinu metabolitů lipidů, které aktivují receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (PPAR- $\alpha$ ). Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory jsou transkripční faktory jaderných receptorů, které se vyskytují v několika formách. PPAR- $\alpha$  zvyšuje expresi genu SCD-1. PPAR- $\gamma$  podporuje diferenciaci adipocytů a reguluje geny pro ukládání lipidů (Paton et al, 2008).

Pokles exprese SCD-1 má za následek zpomalení oxidace mastných kyselin za současného zvýšení spotřeby glukózy v kardiomyocytech pro získání energie. Snížená exprese SCD-1 zlepšuje systolickou a diastolickou funkci levé komory při poškození funkce myokardu (Dobrzyn et al, 2018).

Nedávné studie se zaměřily na zkoumání úlohy SCD-1 při zánětu. Výsledky jsou však sporné a nelze striktně určit, zda SCD-1 působí pro- nebo protizánětlivě. Bylo zjištěno, že role SCD-1 při zánětu závisí na typu tkáně, kde zánět probíhá (Sampath a Ntambi, 2011). Studie MacDonalda et al. ukazují, že nedostatek SCD-1 zvyšuje systémový zánět zvýšenou infiltrací makrofágů a žírných buněk a zvýšením ICAM-1 a prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6) (MacDonald et al, 2009). Jinými studiemi však bylo zjištěno, že uvolňování makrofágů není ovlivněno nedostatkem SCD-1 (Sampath a Ntambi, 2011).

### **2.1.2 Úloha elongáz v metabolismu kyseliny palmitolejové**

Savci mají několik elongázových enzymů, které jsou zodpovědné za začlenění acetyl-CoA ke karboxylovému konci mastné kyseliny. Je známo 7 elongáz (ELOVL 1-7) (Burns et al, 2012).

Studií, kterou provedl Green et al. v roce 2010, bylo zjištěno, že za prodlužování kyseliny palmitové (16:0) na kyselinu stearovou (18:0) je zodpovědný ELOVL6 a elongace kyseliny palmitolejové na kyselinu cis- vakuénovou (18:1cis-11) je zprostředkována ELOVL6, ale především ELOVL5 (Green et al, 2010).

Jiná studie, kterou provedl Burns et al. v roce 2012, popisuje vztah mezi deficitem ELOVL6 a koncentrací mastných kyselin. Deficit ELOVL6 u myši vedl ke zvýšení koncentrace kyseliny palmitolejové a palmitové a naopak ke snížení hladiny kyseliny

olejové a vakučné. Inhibici exprese mRNA ELOVL6 způsobuje vysoká koncentrace kyseliny palmitoolejové a vakučné. Transkripce ELOVL6 je regulovaná SREBP-1c a PPAR- $\alpha$  (Burns et al, 2012).

Studie Souzy et al. se také zabývaly zkoumáním účinků *cis*-vakučné kyseliny, která vzniká elongací kyseliny palmitoolejové. Výsledky ukazují, že *cis*-vakučná kyselina má příznivý vliv na kardiovaskulární choroby, snižuje krevní tlak a hladinu cholesterolu v krvi. Zvýšená hladina kyseliny *cis*-vakučné v potravě obézních potkanů vedla ke snížení nealkoholického onemocnění jater (NAFLD) a inzulínové rezistence (Souza et al, 2018).

### 3 Vliv kyseliny palmitoolejové na zánětlivá onemocnění

Zvýšení obsahu SFA a snížení PUFA souvisí s dyslipidemií, oxidativním stresem, DM II. typu a zánětem. Mastné kyseliny mohou významně ovlivnit průběh zánětu. Kyselina palmitoolejová byla popsána jako mastná kyselina se silným protizánětlivým účinkem.

#### 3.1 Zánět

Zánět představuje souhrn fyziologických obranných reakcí organismu. Zajišťuje ochranu organismu proti infekcím a jiným škodlivým látkám, které zánět vyvolávají, a stimuluje reparační procesy. Podílí se také na udržení homeostázy (Hlávková et al, 2008).

Zánětlivá reakce představuje katabolický děj, jehož cílem je získání energie a stavebních součástí pro tvorbu složek, které se účastní obranné reakce. Během zánětu dochází ke změně syntézy bílkovin. Narůstá syntéza tzv. pozitivních reaktantů akutní fáze, klesá syntéza tzv. negativních reaktantů akutní fáze. Mezi pozitivní reaktanty akutní fáze patří C-reaktivní protein, sérový amyloid A,  $\alpha$ 1-antitrypsin,  $\alpha$ 2-makroglobulin, fibrinogen, ceruloplazmin, haptoglobin a další. Albumin, prealbumin a transferin patří mezi zástupce negativních reaktantů akutní fáze.

Mezi typické projevy zánětu, které byly popsány již římským lékařem Celsiem, patří zarudnutí (*rubor*), zvýšená teplota (*calor*), bolest (*dolor*) a otok (*tumor*). S otokem a vznikem bolesti souvisí porucha funkce (*functio laesa*).

Podle rozsahu obranné odpovědi lze zánět dělit na místní, který probíhá v místě poškození nebo v jeho blízkém okolí, a celkový při navození zánětlivé reakce mimo místo poškození. Může probíhat akutně nebo chronicky. Chronický zánět probíhá dlouhodobě a vzniká v případě, kdy nedošlo k odstranění původce primárního akutního zánětu. Zatímco akutní zánět je považován za fyziologický obranný proces, chronický zánět často představuje proces patologický, protože vede k destrukci tkání a poškození organismu (Sears et Ricordi, 2012).

Přítomnost zánětu v organismu vede také ke změně některých parametrů krevního obrazu. Typickým znakem zánětu je zvýšení počtu leukocytů v periferní krvi. V diferenciálním rozpočtu bílých krvinek dochází ke zvýšení především nezralých forem granulocytů a přítomna je také lymfocytóza.

Zánětlivá reakce musí být dobře regulována. Regulace je uskutečněna aktivací mechanismů negativní zpětné vazby, sekrecí protizánětlivých mediátorů, zábranou prozánětlivých kaskád a aktivací regulačních buněk. Intolerance a/nebo ztráta regulačních procesů vede k rozvoji onemocnění a k poškození tkání (Calder, 2010).

### **3.1.1 Mechanismus zánětu**

Hlavní roli v zánětlivé reakci má imunitní systém. Již při zahájení zánětu dochází k aktivaci mechanismů, které zprostředkovávají hojení. Na zánětlivé reakci se podílejí jak složky buněčné a humorální imunity, tak i další buňky, např. fibroblasty, endotelové buňky, keratinocyty a buňky hladké svaloviny. Aktivace buněčných elementů může probíhat řadou signálních cest, z nichž nejvýznamnější je signální cesta NF $\kappa$ B (Krejsek a Kopecký, 2004; Hlávková et al, 2008).

Buňky imunitního systému musí přejít z cévního řečiště do tkání, aby se dostaly k místu zánětu. Aby mohla být diapedéza uskutečněna, je nutná aktivace leukocytů a jejich adheze na endotelové buňky. Ta je zprostředkována především zvýšením exprese E- a P-selektinů. Dochází k aktivaci leukocytů a k vyplavování prozánětlivých cytokinů (IL-1 $\alpha$  a  $\beta$ , IL-6 a IL-8) a mediátorů vzniklých v důsledku zánětu (Krejsek a Kopecký, 2004; Hořejší a Bartůňková, 2009).

Při zánětlivé odpovědi dochází k vasodilataci v místě zánětu. Zvyšuje se propustnost kapilár, což vede k prostupu větších molekul z krve do tkání a tím je umožněn i transport zánětlivých mediátorů do místa zánětu. Uvolněním chemoatraktantů z místa zánětu a vzestupem exprese adhezivních molekul na endotelu dochází k přemístování leukocytů z kapilár do okolních tkání. Následně se v místě zánětu uvolňují z leukocytů mediátory, které chrání hostitele před poškozením. Mediátory mohou mít povahu lipidovou (např. prostaglandiny, leukotrieny) nebo peptidovou (např. cytokiny). Rovněž reaktivní formy kyslíku (např. superoxid) a některé deriváty aminokyselin (např. histamin) mají prozánětlivý charakter. Jestliže se uvolňují neregulovaným způsobem, vedou k poškození tkání a k zesílení zánětu (Calder, 2010).

### **3.1.2 Fáze zánětu**

Průběh zánětlivé reakce má obecně tři fáze - iniciační, vrcholnou a reparační.

Ihned po působení škodlivého podnětu je zahájena iniciační fáze zánětu probíhající řádově v hodinách. Je umožněna vrozenou imunitou. Aktivuje se koagulační a fibrinolytický



system a produkují se biologicky aktivní látky (cytokiny, růstové hormony, chemokiny). Iniciační fáze vede k výraznému zesílení imunitní odpovědi a přepisu genů, které kódují prozánětlivé cytokiny (především IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), chemokiny a bílkoviny podílející se na regulaci buněčného cyklu (Hlávková et al, 2008; Krejsek a Kopecký, 2004).

Vrcholná fáze probíhá řádově dny a hlavní úlohu při ní má specifická imunita. Dochází k aktivaci T- a B-lymfocytů a rozvoji specifické humorální imunity. Tato fáze vede k odstranění škodliviny a tvorbě imunologické paměti (Hlávková et al, 2008).

Reparace je poslední fází zánětu, která je regulována cytokiny a adhezivními interakcemi. Podílí se na ní složky imunitního systému a také fibroblasty a endotelie. Zajišťuje obnovení tkáňové integrity, mezibuněčné hmoty a cévního zásobení (Hlávková et al, 2008; Krejsek a Kopecký, 2004).

### **3.1.3 Systémová zánětlivá reakce**

Systémový zánět je děj, který souvisí s řadou patologických stavů. Při zánětlivé reakci se v krvi výrazně zvyšuje koncentrace zánětlivých mediátorů (cytokinů a adipokinů) a aktivovaných imunitních buněk. Dochází ke zvýšenému uvolňování leukocytů, endoteliálních buněk a adhezivních molekul, které se dostávají do míst, kde se normálně nevyskytují. Systémový zánět představuje mechanismus, který hraje důležitou úlohu v patogenezi obezity, kardiovaskulárního onemocnění a DM II. typu (Calder, 2006). Například v tukové tkáni obézních jedinců jsou přítomny vyšší hladiny cytokinů TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6 a chemokinu MCP-1 (Souza et al, 2018).

Porucha rovnováhy metabolismu, která může být způsobena hladem a imunosupresí nebo obezitou a zánětlivým onemocněním, je příčinou porušení rovnováhy imunitního systému. Tuková tkáň obézních jedinců je díky zvýšenému odumírání adipocytů více infiltrovaná imunokompetentními buňkami, které se podílí na zánětlivých procesech, což vede k rozvoji systémového zánětu (Trachta et Haluzík, 2012). Volné mastné kyseliny se rovněž podílí na vzniku zánětlivé odpovědi. Bylo zjištěno, že vyšší koncentrace volných mastných kyselin v plazmě zhoršují zánět. Působí toxicky na membrány a současně se zvýšenou hladinou glukózy v krvi urychlují vznik reaktivních forem kyslíku, které podporují rozvoj aterosklerózy (Tvrzická et al, 2009).

Adipocyty jsou hlavní buňky tukové tkáně. V tukové tkáni se však nachází také makrofágy, které u obézních jedinců ve vyšším množství exprimují prozánětlivé molekuly a zvyšují hladiny prozánětlivých cytokinů (Weisberg et al, 2003).

## 3.2 Ateroskleróza

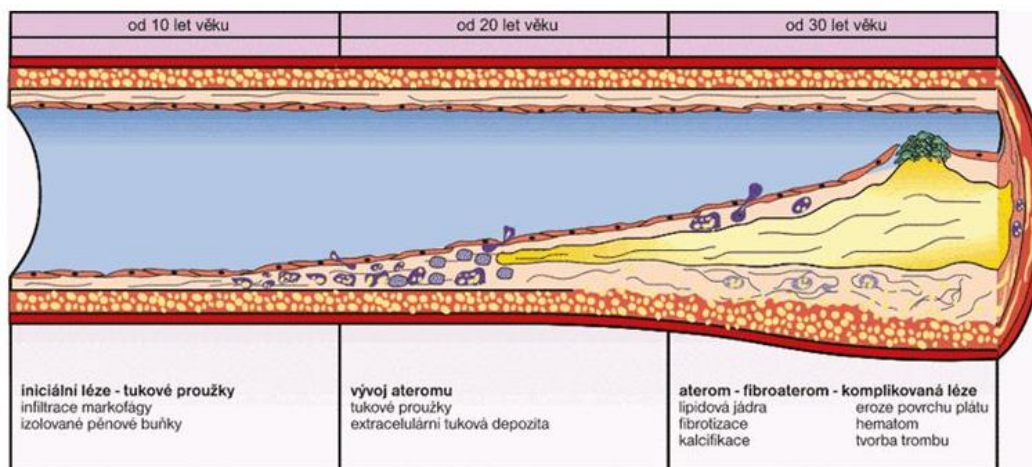
Ateroskleróza neboli kornatění tepen je chronický zánětlivý proces postihující cévní stěnu. Vzniká vzájemným působením modifikovaných lipoproteinů s buňkami imunitního systému. Jedná se o onemocnění, které se vyznačuje tvorbou aterosklerotických plátů. Jejich poškození může být příčinou vzniku akutního koronárního syndromu (infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris).

Při poškození endotelu arterií dochází ke zvýšené tvorbě prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), monocytárního chemoatraktivního proteinu (MCP-1) a vazebných molekul (VCAM-1, ICAM, IL-8) a mění se propustnost endotelové výstelky. Pro LDL částice je neporušená endotelová výstelka prakticky nepropustná. Je-li však poškozena, stává se propustnou. Aktivované endotelové buňky přitahují z krevní cirkulace do místa léze větší množství monocytů nesoucích na svém povrchu scavengerové receptory s vysokou afinitou k modifikovaným LDL částicím. Při zvýšeném nahromadění modifikovaných LDL dochází k přeměně monocytu na rezidenční makrofág, který již není schopen prostoupit arteriální stěnou a mění se na pěnovou buňku, která dává vznik ateromu. Přednostním místem výskytu aterosklerotické léze jsou místa, kde dochází k větvení nebo zakřivení tepen (Ošťádal et al, 2003; Gui et al, 2012; Frostegard, 2013).

### 3.2.1 Vznik a vývoj aterosklerotických plátů

Ateroskleróza se vyvíjí řadu let. Již v počátečním stádiu se v arteriální stěně vyskytují pěnové buňky, které obsahují velké množství esterů cholesterolu. Nahromadění pěnových buněk vede ke vzniku tukových proužků. Ty se nachází na povrchu intimy, v celé délce aorty již v dětském věku a mají podobu žlutavých plošek. Vyznačují se přítomností většího množství tuku, rezidenčních makrofágů, pěnových buněk a T-lymfocytů v rozsáhlejších koloniích a vrstvách. Preaterom je charakteristický velkým obsahem pěnových buněk, vyšší koncentrací fosfolipidů, sfingomyelinu, TAG a volného cholesterolu. Ateromatózní pláty zvrásňují povrch lumen, částečně vyčytávají destičky (tzv. fishing) a vedou ke vzniku fibrózního plátu (=ateromu). Pěnové buňky hromadí cholesterol, praskají a vzniká jádro plátu, které je tvořeno extracelulárně nahromaděnými lipidy. Obsahuje vyšší množství lipidů a má výrazně formované jádro, které od lumen odděluje tenká fibrózní čepička. Díky zvýšenému množství makrofágů a T-lymfocytů dochází k uvolnění metaloproteináz, které štěpí povrchovou fibrózní vrstvu, což vede k ruptuře fibrózní čepičky. Komplikovaná léze může způsobit anginózní bolesti i komplikace. V konečném stádiu mohou být příčinou trombózy

vedoucí k cévnímu uzávěru. Průběh vzniku aterosklerotického plátu je znázorněn na obrázku 5 (Ošťádal et al, 2003; Čechová, 2005).



**Obrázek 5:** Vznik aterosklerotického plátu (Čechová, 2005)

### 3.2.2 Vliv palmitoolejové kyseliny na rozvoj aterosklerózy

V posledních letech se zvyšuje počet pacientů s metabolickým onemocněním, jako je obezita, diabetes, onemocnění jater a ateroskleróza. Porucha metabolismu lipidů zde hraje velký význam. Významnou úlohu v metabolismu lipidů mají též bílkoviny vázající mastné kyseliny (FABP), které upravují složení lipidů uvnitř buňky. Myši s chybějícími FABP, které mají zvýšenou koncentraci kyseliny palmitoolejové, mají zvýšenou citlivost na inzulín. Při deficitu FABP-4 a FABP-5 byly myši odolné vůči téměř všem faktorům metabolického syndromu, jako je abdominální obezita, vysoký krevní tlak, vysoká hladina TAG a nízká hladina HDL-cholesterolu, což se projevilo váhovým úbytkem, sníženou jaterní steatózou a kleslo také riziko vzniku aterosklerózy (Cao et al, 2008).

Vyšší incidence aterosklerózy, hypercholesterolemie, inzulinové rezistence, steatózy jater a infarktu myokardu je pozorována u obézních jedinců. Významný dopad na kontrolu obezity má doplňování stravy o kyselinu palmitoolejovou. U obézních myši se konzumace potravin obohacených olejem z makadamového ořechu, který je bohatý na kyselinu palmitoolejovou, projevila sníženou hypertrofií tukové tkáně a současným poklesem zánětlivých markerů. Pozitivní účinky kyseliny palmitoolejové, které byly popsány na zvířecích modelech, se však neshodují s účinky, které byly prokázány u člověka. Vyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové v plazmě obézních dětí a dospělých byly spojovány s vyšším výskytem DM II. typu, obezitou, NAFLD a aterosklerózou (Souza et al, 2018).

Jiné studie ukazují, že používání makadamového oleje, zdroje kyseliny palmitoolejové, vedlo k poklesu hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a tělesné hmotnosti japonských žen. Podobné výsledky byly zjištěny také u hypercholesterolemických mužů, u kterých se snížila hladina celkového cholesterolu a LDL cholesterolu a zvýšil se HDL cholesterol, kyselina palmitoolejová a vakcénová (Souza et al, 2018).

Makadamový olej obsahuje kromě kyseliny palmitoolejové také značné procento kyseliny olejové (56 %). Kyselina olejová podaná ve stravě se vyznačuje antiaterogenními a antitrombotickými účinky. Zvyšuje poměr HDL cholesterolu/LDL cholesterolu a snižuje shlukování trombocytů. Včlenění kyseliny olejové do plazmatických lipidů vede k jejich větší odolnosti k lipoperoxidaci. Pokud jsou SFA nahrazeny kyselinou olejovou, dochází ke snížení hladiny TAG, LDL cholesterolu a zvyšuje se koncentrace HDL cholesterolu (Žák et al, 2011; Souza et al, 2018).

U obézních jedinců byly zjištěny vyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové v plazmě i v tkáních, což je spojeno s vyšší aktivitou SCD-1. Endogenní lipogeneze, která vede ke zvýšení kyseliny palmitoolejové, může tedy hrát důležitou roli v patogenezi obezity (Frigolet et al, 2017).

Vysoká koncentrace kyseliny palmitoolejové v krvi byla rovněž spojena s vyššími hodnotami BMI, energetickým příjmem a vyšší aktivitou SCD. U těchto lidí byl současně zvýšen obsah kyseliny olejové, palmitové a vakcénové. Bylo zjištěno, že čím více roste koncentrace kyseliny olejové, tím vyšší je možnost výskytu hypertenze, hypercholesterolemie a onemocnění souvisejících s těmito příznaky. Klesá aktivita elongáz (ELOVL) a snižují se koncentrace  $\omega$ -3 mastných kyselin v erytrocytární membráně. Zvýšená koncentrace kyseliny vakcénové v membráně erytrocytů je spojena s nižším rizikem diabetu (Djoussé et al, 2012).

Zvýšený obsah mononenasycených nebo polyenenasycených mastných kyselin v potravě zvyšuje aktivitu receptorů pro LDL, což vede k hypocholesterolemii. Opačný účinek mají SFA, které aktivitu LDL receptorů snižují nebo zcela potlačují. Vhodným substrátem pro acyl-CoA-cholesterolacyltransferázu, která katalyzuje esterifikaci volného cholesterolu na cholesterylester, je kyselina olejová. Cholesterylester je ukládán v játrech, dochází ke snížení cholesterolu uloženého v buňce a zvyšuje se aktivita LDL receptorů, což se projeví poklesem cirkulujícího cholesterolu. Ve studiích provedených na myších byl srovnáván účinek mastných kyselin v olejích na hladiny jaterního cholesterolu. U myši, kterým byly podány MUFA ve formě oleje z makadamie, se hladina jaterního cholesterolu zvýšila nejvíce.

Opačný účinek vykazovalo podání palmového nebo kokosového oleje bohatého na SFA, což se projevilo nejnižší koncentrací cholesterolu v játrech. Podání PUFA ve formě slunečnicového oleje vedlo k nižšímu obsahu jaterního cholesterolu. Výsledky této studie tedy ukazují, že olej s vysokým obsahem kyseliny palmitoolejové nemá nepříznivý vliv na hladiny lipidů v plazmě, účinek kyseliny palmitoolejové byl srovnatelný s účinkem jiných nenasycených mastných kyselin obsažených v olejích (Matthan et al, 2009).

### **3.2.3 Perkutánní koronární intervence**

Perkutánní koronární intervence (PCI), starším názvem angioplastika koronárních cév, je zákrok, díky kterému dochází k obnově průtoku krve koronární tepnou a k opravě zúženého místa tepny (stenózy) pomocí balónkového katetru. Dochází při ní však k rozvoji lokálního a systémového zánětlivého procesu, který může vést ke komplikacím až k opětovnému zúžení cévy (restenóze). Z toho důvodu je následně implantován stent, který brání vzniku restenózy (Inoue et al, 2011).

### **3.2.4 Vznik restenózy**

Vznik restenózy, opětovného zúžení ošetřené tepny, patří mezi nejčastější potíže spojené s balónkovou PCI nebo s PCI s implantací stentu. Vzniká většinou 1-3 měsíce nebo maximálně do 6 měsíců po provedení zákroku.

Téměř ihned po PCI s implantací stentu dochází k elastickému zúžení tepny (tzv. recoilu). Následně se tvoří neointima, proliferují buňky hladkého svalstva, které migrují z médiu do intimy a produkují extracelulární matrix. V místě poranění cévy dochází k obnažení subendoteliálních struktur a k aktivaci prokoagulačních mechanismů. Dalším mechanismem vedoucím k restenóze je remodelace tepny způsobující další zúžení. Neointimální proliferace, růst nové tkáně, je nejčastějším mechanismem vzniku restenózy po PCI s implantací stentu (Šimek et al, 2004; Kala, 2003).

### **3.2.5 Zánětlivá reakce po implantaci stentu**

Zánětlivá reakce se významně uplatňuje při vzniku a progresi aterosklerózy, při ruptuře aterosklerotického plaku a má důležitou úlohu v procesu neointimální proliferace a restenózy po PCI (Gaspardone a Versaci, 2005).

Při PCI dochází k poškození cévní stěny, což vede k rozvoji zánětlivé reakce, která může vést ke vzniku restenózy. Několik minut po implantaci stentu se v místě poranění hromadí leukocyty a zvýšeně adherují aktivované trombocyty. Poškozenými endotelovými

buňkami a leukocyty jsou produkovány chemoatraktanty (TNF, IL-1 a IL-6), které následně zvyšují uvolňování zánětlivých mediátorů v poškozeném místě. Několik hodin po zákroku se vyvíjí systémová zánětlivá odpověď. Zánětlivé molekuly podporují vyplavování reaktantů akutní fáze (např. CRP), což způsobuje zesílení zánětlivé odpovědi (Gaspardone a Versaci, 2005; Inoue et al, 2005).

Vznik zánětu po PCI souvisí s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod. C- reaktivní protein představuje velmi citlivý marker systémového zánětu. Je syntetizován především v játrech jako odpověď na systémový zánět. Bylo zjištěno, že zvýšená koncentrace zánětlivých markerů koreluje se vznikem restenózy (Inoue et al, 2005). U pacientů s restenózou byly zaznamenány vyšší koncentrace CRP v plazmě v porovnání s pacienty bez restenózy. Podobné hladiny CRP byly přítomny také u pacientů s nestabilní angínou pectoris před podstoupením implantace stentu. Zvýšené koncentrace CRP v krvi patří mezi hlavní ukazatele rizika kardiovaskulárních příhod (Toutouzas et al, 2004; Inoue et al, 2005).

Mimo to, že je CRP silný zánětlivý marker, má význam také v procesu aterogeneze tím, že inhibuje endoteliální syntézu oxidu dusnatého, aktivuje nukleární faktor kappa  $\beta$  (NF $\kappa$ B) a zvyšuje produkci adhezivních molekul ICAM-1 a VCAM-1. Předpokládá se, že CRP produkováný v místě aterosklerotické léze působí jako funkční protein v zánětlivém procesu směřujícím k nestabilitě aterosklerotického plaku (Inoue et al, 2005; Schuett et al, 2017).

IL-6 je hlavní prozánětlivý cytokin, který se uvolňuje především při akutních stavech. Významně se uplatňuje také v aterogenezi. Při poškození cévy zavedením koronárního stentu se IL-6 uvolňuje z makrofágů a také z buněk přítomných v aterosklerotických lézích a podporuje jak systémový chronický zánětlivý proces prostřednictvím reaktantů akutní fáze, tak také zánět přítomný v aterosklerotickém plátu. Vyšší hladiny IL-6 vedou k endoteliální dysfunkci, proliferaci hladkých svalových buněk a k produkci dalších zánětlivých molekul (Schuett et al, 2017).

### **3.2.6 Význam kyseliny palmitoolejové v zánětlivé reakci**

Bylo zjištěno, že mastné kyseliny mají vliv na změny v plazmatické koncentraci zánětlivých markerů. Kyselina myristová a v menší míře také kyselina olejová byly spojeny se zvýšenou koncentrací CRP po implantaci stentu. Tyto mastné kyseliny regulují transkripční faktor NF $\kappa$ B prostřednictvím receptorů Toll-like 2 a 4 a vykazují tak prozánětlivý účinek. Opačný, protizánětlivý účinek byl pozorován u kyseliny *trans* oktadecenové, palmitoolejové a

nervonové. S nižším rizikem ischemické choroby srdeční je spojena také kyselina pentadekanová a stearová (Mužáková et al, 2019).

Protizánětlivé účinky v buněčných kulturách byly prokázány u kyseliny palmitoolejové. Palmitooleát moduluje fenotyp makrofágů, snižuje expresi a uvolňování prozánětlivých faktorů. U obézních myší, které byly krmeny potravou obsahující vysoké množství tuku, obohacení stravy o kyselinu palmitoolejovou vedlo ke snížení zánětu v tukové tkáni a játrech. Vyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové v potravě rovněž korelují s poklesem hladiny TAG, LDL-cholesterolu a zvýšením hladiny HDL-cholesterolu v lidské krvi. Tyto účinky mohou být též spojeny s pozitivními účinky kyseliny palmitoolejové na metabolický syndrom a aterosklerózu (Souza et al, 2018; Mužáková et al, 2019).

### **3.3 Protizánětlivý účinek kyseliny palmitoolejové**

Byla provedena studie, která se zaměřila na zkoumání účinků kyseliny palmitové, olejové a palmitoolejové při zánětlivém onemocnění v buněčných liniích endotelových buněk. Buněčné linie endotelových buněk byly podrobeny působení kyseliny palmitové, olejové a palmitoolejové a současně stimulovány TNF- $\alpha$ . V případě kyseliny palmitové došlo k dvojnásobnému nárůstu kyseliny arachidonové, zatímco kyselina palmitoolejová zvýšila obsah kyseliny vakuénové. Kyselina arachidonová je spojena se zánětem, protože je výchozí látkou pro syntézu eikosanoidů (prostaglandinů, thromboxanů a leukotrienů) (Dhall et al, 2015; Souza et al, 2018).

Při inkubaci endotelových buněk kyselinou palmitovou se zvýšilo uvolňování IL-6, IL-8 a exprese genů MCP-1 a COX-2 po stimulaci TNF- $\alpha$ . Tyto proteiny byly ve vysokých koncentracích nalezeny v lidských aterosklerotických lézích a nefunkčních endotelových buňkách. Proto je kyselina palmitová považována za prozánětlivou SFA, která se uplatňuje v progresi aterosklerózy. *Cis*-vakuénová kyselina byla označena jako protizánětlivá mastná kyselina, neboť byla spojena s vysokou koncentrací protizánětlivé látky adiponektinu u zdravých jedinců, produkcí protizánětlivých cytokinů T-buňkami stimulovanými TNF- $\alpha$  a u obézních aterosklerotických potkanů snížila zánět jater. Kyselina vakuénová je označována jako ochranný faktor proti kardiovaskulárnímu onemocnění (Souza et al, 2018; Takkunen et al, 2014; Djoussé et al, 2012; Takeya et al, 1993; Jacome-Sosa et al, 2016).

Studie Souza et al. a Martynowicze et al. prokazují, že kyselina palmitoolejová v endotelových buňkách snížila produkci IL-6, IL-8 a MCP-1 stimulovaných TNF- $\alpha$ . Snížena byla též hladina vaskulárního permeabilního faktoru (VEGF), který koreluje s endotelovou

dysfunkcí a aterogenezí. Několik studií ukazuje, že inhibice VEGF může hrát roli v léčbě zánětlivých onemocnění (Souza et al, 2018; Martynowicz et al, 2014).

TNF- $\alpha$  zvýšil koncentraci ICAM-1 na povrchu buněk endotelu. Přítomnost kyseliny palmitoolejové způsobila snížení hladiny ICAM-1, což vede k ochraně před vznikem aterosklerózy (Souza et al, 2018).

NF $\kappa$ B indukuje expresi genů, které způsobují poškození endotelu a zvýšení hladin prozánětlivých mediátorů (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 a IL-8). To vede ke zvýšené migraci monocytů do cévní stěny, k přeměně na makrofágy a nakonec ke vzniku pěnových buněk. Účinky SFA (kyseliny palmitové a stearové) jsou spojovány se zahájením a progresí aterosklerózy. Tyto mastné kyseliny zvyšují expresi adhezivních molekul (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin), zvyšují uvolňování zánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) a napomáhají apoptóze. Naopak MUFA, kyselina olejová, snižuje produkci VCAM-1 a ICAM-1 a prozánětlivých cytokinů, a tak chrání buňky před nepříznivými účinky kyseliny palmitové a kyseliny stearové. Vysoké koncentrace kyseliny olejové však podporují uvolňování reaktivních forem kyslíku, a tudíž přispívají k endotelové dysfunkci. Výsledkem studií, které provedli Souza et al., Gremmels et al. a Calder, bylo zjištění, že kyselina palmitoolejová působí jako ochrana proti prozánětlivým účinkům kyseliny palmitové, rovněž snižuje produkci prozánětlivých cytokinů a snižuje proapoptické účinky kyseliny palmitové a stearové (Souza et al, 2018; Gremmels et al, 2015; Calder, 2015).

Studiemi byl prokázán protizánětlivý účinek kyseliny palmitoolejové v buňkách endotelu v porovnání s ostatními mastnými kyselinami (OA, PA). Inhibice exprese genu NF $\kappa$ B a zvýšená regulace PPAR- $\alpha$  jsou hlavními mechanismy, které zprostředkovávají tyto protizánětlivé účinky. Kyselina palmitoolejová podporuje správnou funkci endotelu u zdravých jedinců a u pacientů s rizikem kardiovaskulárního onemocnění (Souza et al, 2018).

Protizánětlivý účinek kyseliny palmitoolejové má rovněž vliv na hojení ran. U potkanů léčba kyselinou palmitoolejovou přímo urychlila uzavření a zmenšení rány tím, že inhibovala migraci neutrofilů stimulovaných LPS, které se uvolňují při zánětlivé reakci. Kyselina palmitoolejová se využívá k léčbě poruch spojených s hyperpigmentací kůže, fibrózy a k léčbě infekcí způsobených grampozitivními bakteriemi (Weimann et al, 2018).



### 3.4 Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory a jejich úloha při zánětu a ateroskleróze

Receptory aktivované peroxizomovými proliferátory (PPAR) představují specifické receptory, které regulují expresi genů kódujících proteiny, které se podílí na metabolismu lipidů, oxidaci mastných kyselin a homeostáze glukózy. Mohou zprostředkovat řadu účinků endogenních působků (např. tyreoidálních a steroidních hormonů) (Soška, 2006).

Jsou známy tři izotypy PPAR- PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$  a PPAR- $\gamma$ . PPAR-  $\alpha$  je přítomen především v játrech a ve svalech, kde probíhá metabolismus mastných kyselin, výskyt byl prokázán také v cévní stěně v buňkách hladké svaloviny, endoteliálních buňkách a makrofázích. PPAR- $\gamma$  je lokalizován především v adipocytech a podílí se především na ovlivnění exprese genů, které produkují enzymy uplatňující se na metabolickém účinku inzulinu. PPAR- $\beta$  není specificky lokalizován v určité tkáni. Hraje úlohu v procesu apoptózy, proliferace a diferenciaci keratinocytů a uplatňuje se také u některých nádorových onemocnění (Soška, 2006).

PPAR- $\alpha$  hraje významnou roli při zánětu. PPAR- $\alpha$  tlumí vylučování CRP indukované IL-1 v lidských hepatocytech a snižuje hladiny CRP v plazmě u lidských transgenních myší. Pokles koncentrace CRP v plazmě může být způsoben zvýšenou expresí inhibičního proteinu I $\kappa$ B v buňkách hladkého svalstva po aktivaci PPAR- $\alpha$ . Vazba I $\kappa$ B na podjednotku faktoru NF $\kappa$ B způsobuje snížení translokace faktoru NF $\kappa$ B do jádra (Zandbergen and Plutzky, 2007). NF $\kappa$ B je transkripční faktor, který se podílí na syntéze prozánětlivých mediátorů (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) a adhezivních molekul ICAM, VCAM. Při aktivaci PPAR- $\alpha$  je potlačena syntéza NF $\kappa$ B, klesá aktivita NF $\kappa$ B a dochází ke snížení koncentrace prozánětlivých cytokinů, což vede k potlačení zánětlivé reakce (Soška, 2006, Zandbergen and Plutzky, 2007, Kostadinova et al, 2015).

Aktivací PPAR- $\alpha$  dochází ke snížení adheze leukocytů na aktivované endotelové buňky cévní stěny a snižuje se tvorba pěnových buněk z makrofágů, čímž je potlačena tvorba zánětlivých cytokinů. PPAR- $\alpha$  zvyšuje stabilitu aterosklerotického plátu. Snižuje hladiny TAG, zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu a zlepšuje celkový lipidový profil v plazmě (Frick et al, 1987). PPAR- $\alpha$  inhibuje expresi apolipoproteinu CIII, který slouží jako inhibitor LPL, která se podílí na odbourání lipoproteinů bohatých na TAG. Pokud je inhibitoru nedostatek, zvyšuje se aktivita LPL, degradace lipoproteinů probíhá rychleji a snižuje se koncentrace TAG (Soška, 2006; Zandbergen and Plutzky, 2007; Lemieux, 2003).

## 4 Úloha kyseliny palmitoolejové jako lipokinu

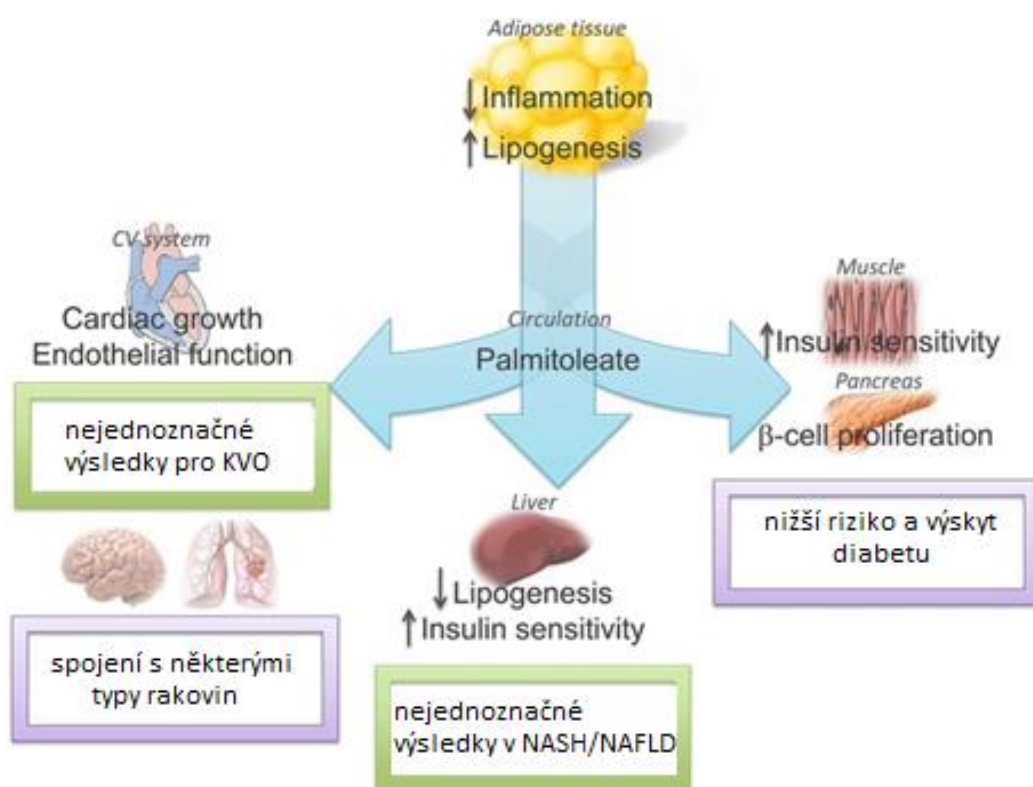
Pomocí pokusů prováděných na myších s deficitem bílkoviny vázající mastné kyseliny FABP-4 a FABP-5 byla prokázána souvislost mezi vzestupem aktivity SCD-1 a zvýšenou koncentrací kyseliny palmitoolejové v tukové tkáni. Zvýšená koncentrace kyseliny palmitoolejové je spojována se sníženým ukládáním tuků v játrech a zlepšením steatózy jater. Kyselina palmitoolejová rovněž usnadňuje transport glukózy do buněk kosterního svalu. Představuje hlavní signální lipid, který se uvolňuje z tukové tkáně a má schopnost regulovat homeostázu. Při zvýšené *de novo* lipogenezi v tukové tkáni se hromadí kyselina palmitoolejová, což je jednou z příčin zlepšení systémové energetické homeostázy. Tyto metabolické účinky vyvolává na vzdálených orgánech. Slouží jako signál pro komunikaci mezi tukovými a jinými tkáněmi, a proto je označována jako lipokin. Koncentrace kyseliny palmitoolejové v krvi se mění v závislosti na stavu metabolismu a pokud není zahájena biosyntéza, je obsah kyseliny palmitoolejové ve tkáních nízký. Kyselina palmitoolejová může mít jak autokrinní tak endokrinní účinek, neboť může být přeměněna na fosfolipidy, které mohou být modulačním metabolismem (Cao et al, 2008; Frigolet et al, 2017).

Ve studii, kterou provedl Gong et al. v roce 2010, byla funkce kyseliny palmitoolejové jako lipokinu zpochybněna, neboť koncentrace kyseliny palmitoolejové v tukové tkáni silně korelovaly s vzestupem aktivity SCD-1 a výskytem obezity (Gong et al, 2010). Naopak ve studiích, které provedl Cao et al. v roce 2008, na myších bylo prokázáno, že komunikace mezi tukovou tkání a jinými tkáněmi je zajištěna právě kyselinou palmitoolejovou produkovanou a uvolňovanou z tukové tkáně. Ta snižuje aktivitu SCD-1, což vede k menšímu riziku vzniku obezity, a také zvyšuje citlivost k inzulínu (Cao et al, 2008).

Bylo zjištěno, že kyselina palmitoolejová má vlastnosti podobné hormonům a přispívá ke zlepšení obezity a DM II. typu tím, že zvyšuje citlivost na inzulín a potlačuje expresi monocytového chemoatraktivního proteinu 1 (MCP-1) a TNF- $\alpha$  v tukové tkáni. Má rovněž podstatný vliv na přežití pankreatických  $\beta$ - buněk, vylučování inzulínu a metabolismus adipocytů. Pokusy na zvířatech potvrzují, že kyselina palmitoolejová předchází metabolickým poruchám, které vznikají v důsledku příjmu stravy s vysokým obsahem sacharidů a tuků. U člověka vyšší koncentrace *trans*-kyseliny palmitoolejové v plazmatických fosfolipidech korelují s lepší citlivostí na inzulín a pozdějším nástupem DM II. typu (Nunes a Rafacho, 2017).

Vysoká koncentrace volných mastných kyselin vede k lipotoxicitě. Experimenty bylo zjištěno, že nasycené mastné kyseliny, jako je kyselina palmitová a stearová, mají vyšší toxický účinek v porovnání s nenasycenými mastnými kyselinami. Studie Akazawa et al. ukazují, že kyselina palmitoolejová snižuje rozvoj metabolického syndromu, inhibuje expresi SCD-1 a brání toxické apoptóze způsobené volnými mastnými kyselinami. Kyselina palmitoolejová redukuje apoptózu hepatocytů a vykazuje cytoprotektivní účinek v hepatocytech (Akazawa et al, 2010).

Výsledky jednotlivých studií se neshodují v tom, zda je kyselina palmitoolejová prospěšná pro organismus či ne. Vyšší riziko obezity, dyslipidémie či rezistence na inzulin v jedné studii korelovaly s kyselinou palmitoolejovou. Jiné studie popisují souvislost kyseliny palmitoolejové s nižším výskytem DM II. typu, kardiovaskulárního onemocnění a zlepšením systémové zánětlivé reakce. Funkce kyseliny palmitoolejové jako lipokinu je popsána na obrázku 6 (Frigolet et al, 2017).

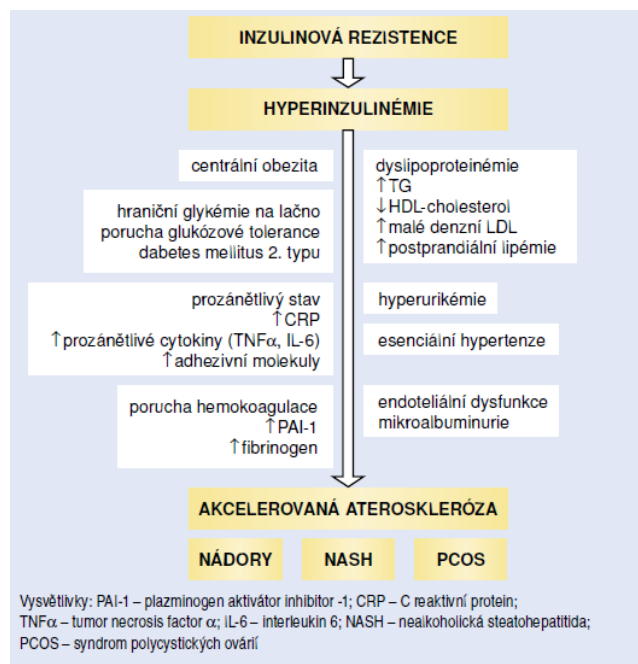


**Obrázek 6:** Vliv kyseliny palmitoolejové na metabolická onemocnění. KVO- kardiovaskulární onemocnění, NAFLD- nealkoholické tukové onemocnění jater, NASH- nealkoholická steatohepatitida, ↑ zvýšeno, ↓ sníženo; upraveno dle Frigoleta et al, 2017.

## 4.1 Inzulínová rezistence

Inzulínová rezistence (IR) představuje poruchu v účinku inzulínu, což se projevuje nižší biologickou odpovědí organismu na inzulín i při normální koncentraci inzulínu v plazmě. Projevem inzulínové rezistence je porucha metabolismu glukózy, lipidů a proteinů. K rozvoji inzulínové rezistence dochází především při nedostatečné fyzické aktivitě, vysokém příjmu tuků a sacharidů v potravě, ale může být přítomna u člověka také fyziologicky, např. ve stáří, pubertě, v těhotenství nebo může vznikat jako následek psychického stresu (Pelikánová, 2004; Piťhová, 2008).

Inzulínovou rezistencí jsou nejvíce postiženy osoby s metabolickým syndromem. Hlavními složkami metabolického syndromu je kromě inzulínové rezistence také obezita, hypertenze a dyslipidémie. Projevy se postupně rozrůstají (viz obrázek 7), což vede k vyššímu výskytu kardiovaskulárního onemocnění, aterosklerózy a DM II. typu. Byla prokázána také souvislost metabolického syndromu s některými typy nádorů, jako je karcinom tračnicku, prostaty a plic (Pelikánová, 2008).



Obrázek 7: Projevy metabolického syndromu (Pelikánová, 2008)

### 4.1.1 Vliv kyseliny palmitoolejové na inzulínovou rezistenci

V souvislosti s identifikací kyseliny palmitoolejové jako lipokinu byly provedeny studie, které se zaměřily na zkoumání vztahu kyseliny palmitoolejové k inzulínové rezistenci.

Cao et al. v roce 2008 zjistili, že u myši s chybějící molekulou adipocytového proteinu 2 (aP2) a vysokým obsahem kyseliny palmitoolejové v tukové tkáni dochází k vyšší fosforylaci proteinů z inzulínové signalizační dráhy (tj. inzulínový receptor, substrát inzulínového receptoru, proteinkináza B), a že tyto myši nevykazují rezistenci na inzulín. Naopak u myši s chybějícím receptorem spojeným s G-proteinem (GPR-120) došlo ke snížení exprese SCD-1 v tukové tkáni, klesla tvorba kyseliny palmitoolejové, její koncentrace v plazmě a v tukové tkáni byly rovněž nízké a citlivost na inzulín byla snížena. U lidských adipocytů, které byly získány z oblasti stehenního svalu, stoupla produkce kyseliny palmitoolejové v porovnání s adipocyty z oblasti břicha. Vyšší hladiny kyseliny palmitoolejové byly spojeny s vyšší expresí SCD-1 a vyšší citlivostí na inzulín (Cao et al, 2008; Souza et al, 2018).

Lepší inzulínová signalizace byla prokázána ve studii adipocytů stimulovaných inzulínem při inkubaci s kyselinou palmitoolejovou. Tyto adipocyty vykazovaly vyšší absorpci glukózy, aerobní a anaerobní glykolýza probíhala rychleji a naopak došlo ke zpomalení až zastavení *de novo* lipogeneze. Ve svalech myši, které byly krmeny potravou bohatou na tuky a kterým byla podána kyselina palmitoolejová, došlo ke zvýšenému vychytávání a oxidaci glukózy. Obohacení potravy kyselinou palmitoolejovou u obézních myši se projevilo lepší citlivostí na inzulín (Souza et al, 2018).

I když studie na zvířatech potvrzují příznivý vliv kyseliny palmitoolejové na inzulínovou rezistenci, u člověka nejsou tyto výsledky zcela jednoznačné. U obézních jedinců vyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové nesouvisely s inzulínovou rezistencí. Značné rozdíly v účinku kyseliny palmitoolejové na inzulínovou rezistenci byly pozorovány v souvislosti s odlišnou rasou. Vysoké hladiny kyseliny palmitoolejové v séru jedinců japonské populace korelovaly s inzulínovou rezistencí. Naopak u bělochů byla pozorována lepší citlivost na inzulín při vyšší koncentraci kyseliny palmitoolejové (Souza et al, 2018).

V tukové tkáni pacientů s DM II. typu a také u jedinců, kteří byli léčeni pomocí antidiabetik obsahujících thiazolidindion (rosiglitazon, pioglitazon), byly prokázány vyšší hladiny SCD-1. U myši doplnění rosiglitazonu zvýšilo expresi SCD-1 a následně také koncentraci kyseliny palmitoolejové v játrech a tukové tkáni, což se projevilo lepší kontrolou glykémie. Léčba rosiglitazonem způsobuje zvýšení aktivity SCD-1, což vede ke zlepšení citlivosti na inzulín. Kyselina palmitoolejová přispívá ke zlepšení metabolismu glukózy a

může představovat jednu z možností prevence nebo léčby diabetu (Souza et al, 2018; Frigolet et al, 2017).

## **4.2 Nealkoholické onemocnění jater a nealkoholická steatohepatitida**

Nealkoholické onemocnění jater (NAFLD) představuje poruchu jater, pro níž je charakteristická přítomnost steatózy ve více než 5 % hepatocytů v souvislosti s malou nebo žádnou konzumací alkoholu. NAFLD se skládá z tzv. nealkoholických tukových jater (NAFL), které vznikají ukládáním tuku v játrech, nadměrným ukládáním tuků v játrech a přítomností zánětu jater vzniká nealkoholická steatohepatitida (NASH). Permanentní zánět jater (hepatitida) vede ke zmnožení vaziva a následnému jizvení v játrech (fibróze). Závažnou formou NAFLD je cirhóza, která vede k poruše struktury a funkce hepatocytů až selhání jater (Cobbina a Akhlaghi, 2017; Ullah et al, 2019).

Ke vzniku nealkoholického onemocnění jater (NAFLD) značně přispívá obezita a inzulínová rezistence, která způsobuje vzestup exprese genů pro lipogenní enzymy (acetyl-CoA karboxyláza 1, FAS) a pokles exprese genů pro enzymy oxidace mastných kyselin. Tyto změny vedou k jaterní steatóze. Ukládáním tuků v játrech dochází ke zvýšenému uvolňování zánětlivých mediátorů hepatocyty, což výrazně přispívá ke zhoršení NAFLD a vývoji jaterní steatózy (Guo et al, 2012).

Funkce kyseliny palmitoolejové v nealkoholickém onemocnění jater (NAFLD) a nealkoholické steatohepatitidě (NASH) nejsou jednoznačné. Vyšší koncentrace kyseliny palmitoolejové v séru zvířat souvisely s nižší steatózou jater a sníženou expresí adipokinu. V lidských a myších hepatocytech kyselina palmitoolejová vykazovala cytoprotektivní účinek a bránila buněčné smrti způsobené stresem endoplazmatického retikula (Frigolet et al, 2017).

Studie, které provedli Guo et al. v roce 2012 ukázaly, že kyselina palmitoolejová je jednou z příčin vzniku steatózy jater u myší. Vykazuje prolipogenní účinek, který se projevuje zvýšenou aktivací proteinu vázajícího sterolový receptorový prvek 1c (SREBP-1c) a vzestupem exprese synthasy mastných kyselin (FAS). Zvýšená lipogeneze vede k nadměrnému ukládání tuků v jaterních buňkách. Doplnění stravy o kyselinu palmitoolejovou způsobuje pokles počtu makrofágů v játrech, snižuje se fosforylace jaderného faktoru NFκB a exprese prozánětlivých cytokinů. Kyselina palmitoolejová tedy působí protizánětlivě na jaterní buňky, je užitečná pro zvýšení citlivosti na inzulín, ale na úkor vzniku jaterní steatózy (Guo et al, 2012).

Cao et al. v roce 2008 zjistili, že modifikace exprese genů, které hrají roli v *de novo* lipogenezi (SCD-1, FAS, ELOVL-6), se liší podle typu tkáně. Při vyšším obsahu tukové tkáně u myši s chybějící FABP se zvýšila hladina kyseliny palmitoolejové v plazmě a byl prokázán nižší stupeň steatózy. Naopak snížené uvolňování kyseliny palmitoolejové u zvířat s poruchou receptoru spojeného s G-proteinem (GPR-120) vede ke snížení SCD-1, SREBP a PPAR $\gamma$  v tukové tkáni a zvýšení SCD-1 a TAG v játrech při stravě bohaté na tuky. U myši s DM II. typu došlo ke sníženému hromadění tuků a expresi lipogenních genů (FAS, SCD-1, SREBP) v játrech po podání kyseliny palmitoolejové (Cao et al, 2008). V roce 2014 byly provedeny výzkumy Souzou et al., které ukázaly, že vzestup hladiny TAG v játrech myši krmených stravou bohatou na tuky nebyl způsoben kyselinou palmitoolejovou (Souza et al, 2014). Výsledkem obou studií je zjištění, že kyselina palmitoolejová působí příznivě na metabolické funkce v játrech, zlepšuje citlivost na inzulín a má protizánětlivý účinek.

Koncentrace kyseliny palmitoolejové v plazmě závisí na stupni jaterního poškození. Vyšší hladiny byly zjištěny u nemocných s nealkoholickou steatohepatitidou v porovnání s pacienty s nealkoholickým onemocněním jater (Puri et al, 2009).

### **4.3 Vliv kyseliny palmitoolejové na kardiovaskulární onemocnění**

Kyselina palmitoolejová má vliv na metabolismus cholesterolu. U dospělých pacientů s kardiovaskulárním onemocněním hladiny kyseliny palmitoolejové v plazmě korelovaly s poklesem LDL-cholesterolu a fibrinogenu a naopak vyššími koncentracemi HDL-cholesterolu a TAG (Mozaffarian et al, 2010). Koncentrace kyseliny palmitoolejové v erythrocytech jedinců čínské populace byla spojena s vysokou hladinou TAG, nižším HDL-cholesterolem, vyšším krevním tlakem a nepřímo koreloval s adiponektinem (Zong et al, 2012). U mužů *cis*-palmitoolejová kyselina, stanovená v erythrocytární membráně, souvisela s ischemickou chorobou srdeční, zatímco kyselina *trans*-palmitoolejová nepřímo s koronárním onemocněním srdce (Djoussé et al, 2012). Koncentrace kyseliny palmitoolejové v erythrocytech však nemusí korelovat s plazmatickými a tkáňovými koncentracemi (Frigolet et al. 2017).

Potrava obohacená o kyselinu palmitoolejovou v konfiguraci *cis*- vede u dyslipidemických pacientů k poklesu hladiny CRP, LDL-cholesterolu a TAG v plazmě a k prudkému zvýšení HDL-cholesterolu. Přestože jsou *trans*-mastné kyseliny škodlivé pro kardiovaskulární systém, *trans*-palmitooleát není spojen s vyšším rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Ukázalo se, zvýšená koncentrace kyseliny palmitoolejové

u zdravých jedinců nesouvisí se zlepšením lipidového profilu v séru, zatímco u dyslipidemických pacientů ano (Frigolet et al, 2017).

#### **4.4 Vliv kyseliny palmitoolejové na nádorová onemocnění**

Složení mastných kyselin v plazmatických lipidech a změny v aktivitě SCD-1 mohou být spojeny s výskytem některých typů rakoviny. Zvýšená koncentrace kyseliny palmitoolejové v krvi a tkáních je spojena s vyšší incidencí rakoviny prsu, žaludku a slinivky břišní (Macášek et al, 2012; Chajés et al, 2011). Rovněž vyšší pravděpodobnost rakoviny prostaty byla zaznamenána u mužů s vysokými hladinami MUFA, zejména kyseliny palmitoolejové. Předpokládá se, že rychlost buněčné proliferace je ovlivňována změnou exprese SCD-1 a že aktivita SCD-1 a následná produkce kyseliny palmitoolejové může hrát významnou roli v přežití nádorových buněk. Inhibice SCD-1 vyvolává programovanou buněčnou smrt (Byberg et al, 2014).



## 5 Závěr

Kyselina palmitoolejová je mononenasyčená mastná kyselina, která je syntetizována endogenně z kyseliny palmitové za katalýzy enzymem stearyl-CoA desaturásou, v malém množství je přítomna též v potravě. Stearyl- CoA desaturása se významně uplatňuje v různých metabolických procesech jako je lipogeneze, oxidace mastných kyselin, inzulínová signalizace a zánět.

Kyselina palmitoolejová je označována jako lipokin, lipidový hormon, který se uvolňuje z tukové tkáně a působí na vzdálené orgány. Představuje hlavní signální lipid, který má schopnost regulovat homeostázu. Většina studií ukazuje, že kyselina palmitoolejová přispívá ke zlepšení metabolismu glukózy, zvyšuje citlivost na inzulín a koreluje s nižším výskytem diabetu, a proto byla navržena jako jedna z možností prevence a léčby diabetu. Má významnou úlohu v prevenci apoptózy  $\beta$ -buněk pankreatu a vyvolává novotvorbu a sekreční funkci  $\beta$ -buněk. Byla popsána jako mastná kyselina se silným protizánětlivým účinkem, která snižuje expresi a uvolňování prozánětlivých faktorů.

Bylo zjištěno, že vysoký příjem kyseliny palmitoolejové v potravě zlepšuje lipidový profil- snižuje koncentraci celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, TAG a zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu a chrání tak organismus před vznikem metabolických onemocnění, rozvojem metabolického syndromu a aterosklerózy.

Kyselina palmitoolejová je však spojena také s výskytem rakoviny prsu, prostaty, žaludku a slinivky břišní. Vyšší hladiny kyseliny palmitoolejové v krvi a ve tkáních korelují se zvýšeným výskytem těchto typů rakovin.

Úloha kyseliny palmitoolejové při rozvoji obezity a kardiovaskulárního onemocnění není jednoznačná. Nejednoznačné jsou také výsledky ve vztahu k nealkoholovému onemocnění jater (NAFLD) a nealkoholické steatohepatitidě (NASH). Je však zřejmé, že kyselina palmitoolejová působí protizánětlivě a příznivě na metabolické funkce v játrech.

## 6 Zdroje

1. AKAZAWA, Y., CAZANAVE, S., MOTT, J.L., ELMI, N., BRONK, S.F., KOHNO, S., CHARLTON, M.R. & GORES, G.J. Palmitoleate attenuates palmitate-induced Bim and PUMA up-regulation and hepatocyte lipoapoptosis. *Journal of Hepatology*. 2010; 52 (4). DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.003. ISSN 01688278. 586-593
2. BURNS, T.A., DUCKETT, S.K., PRATT S.L. & JENKINS, T.C.. Supplemental palmitoleic (C16: 1 cis-9) acid reduces lipogenesis and desaturation in bovine adipocyte cultures<sup>1</sup>. *Journal of Animal Science*. 2012; 90 (10). DOI: 10.2527/jas.2011-4972. ISSN 0021-8812. 3433-3441
3. BYBERG, L., KILANDER, L., WARENSJÖ LEMMING, E., MICHAËLSSON, K. & VESSBY, B. Cancer death is related to high palmitoleic acid in serum and to polymorphisms in the SCD-1 gene in healthy Swedish men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 99 (3). DOI: 10.3945/ajcn.113.065714. ISSN 0002-9165. 551-558
4. CALDER, P. C. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*. 2010; 2 (3), DOI: 10.3390/nu2030355. 355-374
5. CALDER, P.C. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015; 39 (1). DOI: 10.1177/0148607115595980. ISSN 0148-6071. 18-32
6. CAO, H., GERHOLD, K., MAYERS, J. R., WIEST, M. M., WATKINS, S. M., & HOTAMISLIGIL, G. S. Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*. 2008; 134 (6). DOI:10.1016/j.cell.2008.07.048. 933–944.
7. COBBINA, E., & AKHLAGHI, F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug metabolism reviews*. 2017; 49 (2). DOI:10.1080/03602532.2017.1293683. 197–211.
8. ČECHOVÁ, M. Ateroskleróza. 2005. Dostupné z: <http://slideplayer.cz/slide/3960392/#>, staženo dne 10.3.2019
9. DHALL, S., WIJESINGHE, D.S., KARIM, Z.A., CASTRO, A., VEMANA, H.P., KHASAWNEH, F.T., CHALFANT, Ch.E. & MARTINS-GREEN, M. Arachidonic acid-derived signaling lipids and functions in impaired healing. *Wound Repair Regen*. 2015; 23 (5). DOI: 10.1111/wrr.12337. 644-656

10. DJOUSSÉ, L., MATTHAN, N. R., LICHTENSTEIN, A. H., & GAZIANO, J. M. Red blood cell membrane concentration of cis-palmitoleic and cis-vaccenic acids and risk of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 2012; 110 (4). DOI:10.1016/j.amjcard.2012.04.027. 539-544
11. DOBRZYŃ, P., TABACZAR, S., WOŁOSIEWICZ, M. & OLIHWIER, A. Rola desaturazy stearoilo-CoA w regulacji metabolizmu serca. *Postępy Biochemii*. 2018; 64 (3). DOI: 10.18388/pb.2018\_130. ISSN 0032-5422. 183-189
12. FRICK, M., HEIKKI, E.O., HAAPA, K., HEINONEN, O.P., HEINSALMI, P., HELO, P., HUTTENEN, J.K., KAITANIEMI, P. et al. Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia. *New England Journal of Medicine*. 1987; 317 (20). DOI: 10.1056/NEJM198711123172001. ISSN 0028-4793. 1237-1245
13. FRIGOLET, M.E. & GUTIÉRREZ-AGUILAR R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Advances Nutrition*. 2017; 8 (1). DOI:10.3945/an.115.011130. 173-181
14. FROSTEGARD, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013, 11 (117). DOI: 10.1186/1741-7015-11-117. ISSN 1741-7015. 1-13.
15. GASPARDONE, A. & VERSACI, F. Coronary Stenting and Inflammation. *The American Journal of Cardiology*. 2005; 96 (12). DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.064. ISSN 00029149. 65-70
16. GONG, J., CAMPOS, H., MCGARVEY, S., WU, Z., GOLDBER, R., & BAYLIN, A. Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine?. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 93 (1). DOI:10.3945/ajcn.110.006502. 186-191
17. GREEN, Ch.D., OZGUDEN-AKKOC, C.G., WANG, Y., JUMP, D.B. & OLSON, L.K. Role of fatty acid elongases in determination of de novo synthesized monounsaturated fatty acid species. *Journal of Lipid Research*. 2010; 51 (7). DOI: 10.1194/jlr.M004747. ISSN 0022-2275. 1871-1877
18. GREMMELS, H., BEVERS, L.M., FLEDDERUS, J.O., BRAAM, B., JAN VAN ZONNEVELD, A., VERHAAR, M.C. & JOLLES, J.A.. Oleic acid increases mitochondrial reactive oxygen species production and decreases endothelial nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cells. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 751. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.01.005. ISSN 00142999. 67-72

19. GUI, T., A. SHIMOKADO, Y. SUN, T. AKASAKA a Y. MURAGAKI. Diverse Roles of Macrophages in Atherosclerosis: From Inflammatory Biology to Biomarker Discovery. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012. DOI: 10.1155/2012/693083. 1-14
20. GUO, X., LI, H., XU, H., HALIM, V., ZHANG, W., ONG, K.T., WOO, S-L., WALZEM, R.L. et al. Palmitoleate Induces Hepatic Steatosis but Suppresses Liver Inflammatory Response in Mice. *PLoS ONE*. 2012; 7 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0039286. ISSN 1932-6203.
21. HLÁVKOVÁ, D., O. KOPECKÝ a Š. LUKEŠOVÁ. Zánětlivá reakce a její význam v průběhu nádorového onemocnění. *Vnitřní lékařství*. 2008; 54 (9).
22. HOŘEJŠÍ, V. a BARTŮŇKOVÁ, J et al. *Základy imunologie*. 4. vydání. Praha: Triton, 2009. ISBN 978-80-7387-280-9. 57-60
23. CHAJÈS, V., JENAB, M., ROMIEU, I., FERRARI, P., DAHM, Ch.C., OVERVAD, K., EGEBERG, R., TJONNELAND, A. et al. Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94 (5). DOI: 10.3945/ajcn.110.005892. ISSN 0002-9165. 1304-1313
24. CHAJÈS, V., JOULIN, V. & CLAVEL-CHAPELON, F. The fatty acid desaturation index of blood lipids, as a biomarker of hepatic stearyl-CoA desaturase expression, is a predictive factor of breast cancer risk. *Current Opinion in Lipidology*. 2011; 22 (1). DOI: 10.1097/MOL.0b013e3283404552. ISSN 0957-9672. 6-10
25. INOUE, T., CROCE, K., MOROOKA, T., SAKUMA, M., NODE, K. & SIMON, D.I. Vascular Inflammation and Repair. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011; 4 (10). DOI: 10.1016/j.jcin.2011.05.025. ISSN 19368798. 1057-1066
26. INOUE, T., KATO, T., UCHIDA, T., SAKUMA, M., NAKAJIMA, A., SHIBAZAKI, M., IMOTO, Y., SAITO, M. et al. Local Release of C-Reactive Protein From Vulnerable Plaque or Coronary Arterial Wall Injured by Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46 (2). DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.029. ISSN 07351097. 239-245
27. JACOME-SOSA, M., VACCA, C., MANGAT, R., DIANE, A., NELSON R.C., REANEY, M.J., SHEN, J., CURTIS, J.M. et al. Vaccenic acid suppresses intestinal inflammation by increasing anandamide and related N-acylethanolamines in the JCR:LA-cp rat. *Journal of Lipid Research*. 2016; 57 (4). DOI:10.1194/jlr.M066308. 638-649

28. KALA, P. Intervenční metody v léčbě ischemické choroby srdeční. *Interní medicína pro praxi*. 2003; 2. 50-56
29. KODÍČEK, M., VALENTOVÁ, O. a HYNEK, R. Biochemie: chemický pohled na biologický svět. 2. přepracované vydání. *Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze*. 2018. ISBN 978-80-7592-013-3.
30. KOSTADINOVA, R. WAHLI, W. a MICHALIK, L. PPARs in Diseases: Control Mechanisms of Inflammation. *Current Medicinal Chemistry*. 2005; 12 (25). DOI: 10.2174/092986705774462905. ISSN 09298673. 2995-3009
31. KREJSEK, J. a KOPECKÝ, O. Klinická imunologie. Hradec Králové: *Nucleus*. 2004. ISBN 80-86225-50-X., 385-390, 681-696
32. LEDVINA, M., STOKLASOVÁ, A., CERMAN, J. Biochemie pro studující medicíny I. a II. 2. vydání. *Praha: Karolinum*. 2009. ISBN 978-80-2461-414-4.
33. LEMIEUX, I., SALOMON, H., DESPRÉS, J.P. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients. *Annals of medicine*. 2003; 35. 442-448
34. MACÁŠEK, J., VECKA, M., ŽÁK, A., URBÁNEK, M., KRECHLER, T., PETRUŽELKA, L., STAŇKOVÁ, B. a ZEMAN, M. Plasma Fatty Acid Composition in Patients with Pancreatic Cancer: Correlations to Clinical Parameters. *Nutrition and Cancer*. 2012; 64 (7). DOI: 10.1080/01635581.2012.716138. ISSN 0163-5581. 946-955
35. MacDONALD, M.L.E, ECK VAN, M., HILDEBRAND, R. B., WONG, B.W.C., BISSADA, N., RUDDLE, P., KONTUSH, A., HUSSEIN, H., P. et al. Despite antiatherogenic metabolic characteristics, SCD1-deficient mice have increased inflammation and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009; 29 (3). DOI:10.1161/ATVBAHA.108.181099. 341-347
36. MAN, W.CH., MIYAZAKI, M., CHU, K. & NTAMBI, J.M. Membrane Topology of Mouse Stearoyl-CoA Desaturase 1. *Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281 (2). DOI: 10.1074/jbc.M508733200. ISSN 0021-9258. 1251-1260
37. MARTYNOWICZ, H., JANUS, A., NOWACKI, D., MAZUR, G. The role of chemokines in hypertension. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2014; 23 (3). 319-325
38. MATTHAN, N.R., DILLARD, A., LECKER, J.L., IP, B. & LICHTENSTEIN, A.H. Effects of Dietary Palmitoleic Acid on Plasma Lipoprotein Profile and Aortic

- Cholesterol Accumulation Are Similar to Those of Other Unsaturated Fatty Acids in the F1B Golden Syrian Hamster. *The Journal of Nutrition*. 2009; 139(2). DOI: 10.3945/jn.108.099804. ISSN 0022-3166. 215-221
39. MOZAFFARIAN, D., CAO, H., KING, I. B., LEMAITRE, R. N., SONG, X., SISCOVICK, D. S., & HOTAMISLIGIL, G. S. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2010; 153 (12). DOI:10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00005. 790–799
40. MOZAFFARIAN, D., CAO, H., KING, I. B., LEMAITRE, R. N., SONG, X., SISCOVICK, D. S., & HOTAMISLIGIL, G. S. Circulating palmitoleic acid and risk of metabolic abnormalities and new-onset diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 92 (6), DOI:10.3945/ajcn.110.003970. 1350–1358.
41. MURRAY, R. K. Harperova biochemie. 23. Vydání (4. české vydání). *Jinočany: H & H*, 2002. A Lange medical book. ISBN 80-7319-013-3. 223-251
42. MUŽÁKOVÁ, V., MELOUN, M., JINDROVÁ, A. a ČEGAN, A. The effect of fatty acids in red blood cell membranes on the dynamics of inflammatory markers following the coronary stent implantation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019; 166. DOI: 10.1016/j.jpba.2019.01.002. ISSN 07317085. 310-325
43. NUNES, E. & RAFACHO, A. Implications of Palmitoleic Acid (Palmitoleate) On Glucose Homeostasis, Insulin Resistance and Diabetes. *Current Drug Targets*. 2017; 18 (6). DOI: 10.2174/1389450117666151209120345. ISSN 13894501. 619-628
44. OŠŤÁDAL, B. a VÍZEK, M. Patologická fyziologie srdce a cév. *Praha: Karolinum*. 2003. ISBN 80-246-0597-X. 45-54
45. PATON, Ch.M., NTAMBI, J.M. Biochemical and physiological function of stearyl-CoA desaturase. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2008; 297(1). ISSN 1522-1555. 28-37
46. PELIKÁNOVÁ, T. Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. *Interní medicína pro praktické lékaře*. 2004; 1. 43-48
47. PÍŤHOVÁ, P. Inzulinová rezistence a možnosti jejího ovlivnění. *Diabetologie*. 2008; 4. 42-48.
48. POVÝŠIL, C. a ŠTEINER, I. Obecná patologie. *Praha: Galén*. 2011. ISBN 978-80-7262-773-8.
49. PURI, P., WIEST, M.M., CHEUNG, O., MIRSHAHI, F., SARGEANT, C., MIN, H.-E., CONTOS, M.J., STERLING, R.K. et al. The plasma lipidomic signature of

- nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009; 50 (6). DOI: 10.1002/hep.23229. ISSN 02709139. 1827-1838
50. SAMPATH, H. & J.M. NTAMBI. The role of stearoyl-CoA desaturase in obesity, insulin resistance and inflammation. *Annals of the New York Academy of Science*: 2011; 1243 (1). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06303.x. ISSN 00778923. 47-53
51. SEARS, B., RICORDI, C. Role of fatty acids and polyphenols in inflammatory gene transcription and their impact on obesity, metabolic syndrome and diabetes. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16 (9). 1137-1154
52. SCHUETT, H., LUCHTEFELD, M., GROTHUSEN, Ch., GROTE, K. & SCHIEFFER, B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017; 102 (8). DOI: 10.1160/TH09-05-0297. ISSN 0340-6245. 215-222
53. SOŠKA, V. Jaderné receptory PPAR $\alpha$ . *Vnitřní lékařství*. 2006; 52 (6). 628-631
54. SOUZA DE, C.O., TEIXEIRA, A.A.S., LIMA, E.A., BATATINHA, H.A.P., GOMES, L.M., CARVALHO-SILVA, M., MOTA, I.T., STRECK, E.L et al. Palmitoleic Acid (N-7) Attenuates the Immunometabolic Disturbances Caused by a High-Fat Diet Independently of PPAR  $\alpha$ . *Mediators of Inflammation*. 2014; 2014. DOI: 10.1155/2014/582197. ISSN 0962-9351. 1-12
55. SOUZA DE, C.O., VALENZUELA, C.A., BAKER, E.J., MILES, E.A., ROSA NETO, J.C. & CALDER, P.C. Palmitoleic Acid has Stronger Anti-Inflammatory Potential in Human Endothelial Cells Compared to Oleic and Palmitic Acids. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018; 62 (20). DOI: 10.1002/mnfr.201800322. ISSN 16134125.
56. SOUZA DE, C.O., VANNICE, G.K.; ROSA NETO J.C. & CALDER, P.C. Is Palmitoleic Acid a Plausible Nonpharmacological Strategy to Prevent or Control Chronic Metabolic and Inflammatory Disorders? *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018; 62 (1). DOI: 10.1002/mnfr.201700504. ISSN 16134125.
57. ŠIMEK, S., ASCHERMANN, M., HORAK, J., KOVARNIK, T., ŘEZNIČEK, V., DANZIG, V. a MRAZEK, V. Koronární stenty uvolňující farmaka (DES – Drug Eluting Stents) – revoluce v léčbě ischemické choroby srdeční. *Remedia*. 2004; 2.
58. TAKEYA, M., YOSHIMURA, T., LEONARD, E.J. & TAKAHASHI, K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Human Pathology*. 1993, 24 (5). DOI: 10.1016/0046-8177(93)90166-E. ISSN 00468177. 534-539

59. TAKKUNEN, M.J., MELLO DE, V.D.F., SCHWAB, U.S., ÅGREN, J.J., KUUSISTO, J. & UUSITUPA, M.I.J. Associations of erythrocyte membrane fatty acids with the concentrations of C-reactive protein, interleukin 1 receptor antagonist and adiponectin in 1373 men. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014, 91 (4). DOI: 10.1016/j.plefa.2014.07.005. ISSN 09523278. 169-174
60. TOUTOUZAS, K. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*. 2004; 25 (19). DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.011. ISSN 0195668X. 1679-1687
61. TRACHTA, P. HALUZÍK, M. Fyzická aktivita a subklinický zánět: mechanismy působení a klinické důsledky. *DMEV*. 2012; 1. 83-91
62. TVRZICKÁ, E., STAŇKOVÁ B., VECKA M., ŽÁK A. Mastné kyseliny 1: Výskyt a biologický význam. *Časopis lékařů českých*. 2009; 148 (1). 16-24
63. TVRZICKÁ, E., STAŇKOVÁ, B., VECKA, M., ŽÁK, A. Mastné kyseliny 2: Fyziologický a klinický význam. *Časopis lékařů českých*. 2009; 148 (3). 116-123
64. ULLAH, R., RAUF, N., NABI, G., ULLAH, H., SHEN, Y., ZHOU, Y. D., & FU, J. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *International journal of biological sciences*. 2019; 15 (2). DOI:10.7150/ijbs.30121. 265–276
65. WEIMANN, E., SILVA, M.B.B., MURATA, G.M., BORTOLON, J.R., DERMARGOS, A., CURI, R., HATANAKA, E. & BLUMENBERG, M. Topical anti-inflammatory activity of palmitoleic acid improves wound healing. *PLOS ONE*. 2018; 13 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0205338. ISSN 1932-6203.
66. YANG, Z.H., MIYAHARA, H. & HATANAKA, A. Chronic administration of palmitoleic acid reduces insulin resistance and hepatic lipid accumulation in KK-Ay Mice with genetic type 2 diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10 (120). DOI:10.1186/1476-511X-10-120. 1-8
67. ZANDBERGEN, F., & PLUTZKY, J. PPAR alpha in atherosclerosis and inflammation. *Biochimica et biophysica acta*. 2007; 1771 (8). DOI:10.1016/j.bbailip.2007.04.021. 972-982
68. ZONG, G., YE, X., SUN, L., LI, H., YU, Z., HU, F. B., LIN, X. et al. Associations of erythrocyte palmitoleic acid with adipokines, inflammatory markers, and the metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 96 (5). DOI:10.3945/ajcn.112.040204. 970-976



69. ŽÁK, A. a MACÁŠEK, J. Ateroskleróza: nové pohledy. *Praha: Grada*, 2011. ISBN 978-80-247-3052-3. 19-22

## 7 Seznam obrázků

<b>Obrázek 1:</b> Přehled hlavních mastných kyselin .....	13
<b>Obrázek 2:</b> Chemická struktura kyseliny palmitoolejové .....	16
<b>Obrázek 3:</b> Elongace a desaturace mastných kyselin.....	18
<b>Obrázek 4:</b> Endogenní syntéza kyseliny palmitoolejové .....	19
<b>Obrázek 5:</b> Vznik aterosklerotického plátu.....	27
<b>Obrázek 6:</b> Vliv kyseliny palmitoolejové na metabolická onemocnění.....	35
<b>Obrázek 7:</b> Projevy metabolického syndromu .....	36