

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Vazoaktivní adipokiny

Hana Pitauerová

Bakalářská práce

2018

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2016/2017

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Hana Pitauerová**  
Osobní číslo: **C14322**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Název tématu: **Vasoaktivní adipokiny**  
Zadávací 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 úlohou perivaskulární tukové tkáně v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. S projevy dysfunkce této tkáně, které mají zánětlivý charakter, vedou ke zvýšení oxidačního stresu, ke snížené produkci relaxačních a protektivních faktorů a zvýšené tvorbě parakrinních faktorů, cytokinů a chemokinů ve vztahu k ateroskleróze a cévnímu poškození. Proveďte literární rešerši k této problematice, při vyhledávání literárních údajů využijte databázi MEDLINE.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.**

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

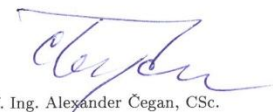
Datum zadání bakalářské práce: **28. listopadu 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **7. července 2017**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2017

## **Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré prameny a informace, které jsem v práci využila, 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 25. 6. 2018

Pitauerová Hana

## **Poděkování**

Tímto bych ráda poděkovala MUDr. Vladimíře Novákové Mužákové Ph.D., vedoucí mé bakalářské práce, jež mi vždy poskytla odbornou radu se vstřícným přístupem a věcnými připomínkami. Velké díky také patří моým rodičům a rodině za umožnění studia a podporu během мých studijních let.

## **Anotace**

Tuková tkáň je metabolicky aktivní tkáň, která působí jako endokrinní orgán. Její produkty, adipokiny, jsou hormony ovlivňující řadu fyziologických procesů. Dle svého charakteru způsobují vazokonstrikci nebo vazodilataci, hrají důležitou roli v metabolismu tukové tkáně a ovlivňují její vlastnosti. Nadměrná produkce vazokonstrikčních a prozánětlivých adipokinů perivaskulární tukovou tkání podněcuje zánětlivou reakci v blízkých arteriích, dochází ke vzniku některých patologických stavů, zejména rozvoji aterosklerózy.

## **Klíčová slova**

adipokiny, perivaskulární tuková tkáň, cévní tonus, zánětlivé onemocnění, endokrinní systém

## **Title**

Vasoactive adipokines

## **Annotation**

Adipose tissue is an active tissue in a metabolic and endocrine manner. Its products, being adipokines, influence wide array of physiological processes. Adipokines are able to cause vasoconstriction as well as vasodilation, depending on its character. They play a key role in the adipose tissue metabolism and influence its properties. An increased production of vasoconstriction-like and proinflammatory-like adipokines by perivascular adipose tissue may give rise to inflammation within nearby arteries and some pathological diseases, e. g. atherosclerosis.

## **Keywords**

adipokines, perivascular adipose tissue, vessel tonus, inflammatory disorders, endocrine system

## Obsah

1	Úvod .....	10
2	Tuková tkáň .....	12
2.1	Dělení tukové tkáně.....	12
2.1.1	Bílá tuková tkáň .....	12
2.1.2	Hnědá tuková tkáň .....	13
2.1.3	Subkutánní tuková tkáň .....	15
2.1.4	Viscerální tuková tkáň .....	15
2.1.5	Perivaskulární tuková tkáň.....	16
2.2	Tuková tkáň jako endokrinní orgán .....	18
3	Regulace cévního tonu .....	21
3.1	Dvojitá role adipocytokinů.....	21
3.2	Parakrinní efekt perivaskulární tukové tkáně.....	22
4	Vybrané adipokiny .....	24
4.1	Adiponektin.....	24
4.2	Leptin .....	27
4.3	TNF- $\alpha$ .....	30
4.4	IL-6.....	32
4.5	MCP-1 .....	33
4.6	Omentin.....	35
4.7	Chemerin .....	37
5	Závěr.....	40
	Použitá literatura .....	41

## Seznam obrázků

Obrázek 1 - Histologický řez bílou tukovou tkání.....	13
Obrázek 2 - Lokalizace hnědé tukové tkáně u batolete .....	13
Obrázek 3 - Histologický řez hnědou tukovou tkání .....	14
Obrázek 4 - Náhled na perivaskulární tukovou tkáň .....	17
Obrázek 5 - Změny v sekreci adipokinů, indukované obezitou .....	19
Obrázek 6 - Regulace cévního tonu adipocytokiny .....	21
Obrázek 7 - Schéma komunikace mezi perivaskulární tukovou tkání a cévní stěnou.....	23
Obrázek 8 - Schéma jednotlivých multimerů adiponektinu a jejich separace .....	24
Obrázek 9 - Schéma struktur adiponektinových receptorů AdipoR1 a AdipoR2.....	27
Obrázek 10 - Patogeneze obezity.....	29
Obrázek 11 - Přehled signálních cest, aktivovaných ligací MCP-1 na receptor CCR2.....	34
Obrázek 12 - Faktory stimulující produkci MCP-1 .....	35
Obrázek 13 - Imunofluorescentní detekce omentinu .....	36
Obrázek 14 - Schematický přehled účinků chemerinu na organismus .....	39

## Seznam zkratek

ADCF	adipocyte-derived constricting factor
ADRF	adipocyte-derived relaxing factor
CCR2	C-C chemokinový receptor 2
EDHF	hyperpolarizující faktor
ChemR23	chemokine-like receptor 1
IL-6	interleukin 6
IL-12	interleukin 12
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1
PVAT	perivaskulární tuková tkáň
ROS	reaktivní formy kyslíku
TAG	triacylglycerol
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor $\alpha$
UCP-1	uncoupling protein 1
UCP-2	uncoupling protein 2
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VTT	viscerální tuková tkáň
WHO	Světová zdravotnická organizace

## 1 Úvod

Na počátku devadesátých let minulého století došlo k objevu endokrinní funkce tukové tkáně. Tento objev znamenal zlom v dosavadním pohledu vědců na tuto tkáň. Dosud předpokládaná, relativně pasivní úloha tukové tkáně v metabolických dějích se náhle změnila na úlohu aktivní. Probíhající výzkumy ukazují, že v tukové tkáni je produkováno daleko více látek s hormonálními účinky, než se dosud předpokládalo (Svačina a kol., 2010).

Tuková tkáň je složena nejen z adipocytů, ale i z jiných buněčných komponent, jako jsou např. monocyty, makrofágy, fibroblasty či preadipocyty. Tuková tkáň se v úzkém spojení s hormonálním a nervovým systémem podílí na řízení metabolických změn, ke kterým dochází při zvýšení množství tělesného tuku (Achike a kol., 2011).

Metabolický syndrom je rizikový faktor aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Prevalence metabolického syndromu paralelně roste s rostoucí obezitou. Obezita a adipozita jsou důležité pro rozvoj metabolického syndromu, nicméně ne všichni pacienti s obezitou tímto syndromem trpí. Aby k rozvoji metabolického syndromu došlo, je třeba mít endogenní metabolickou náchylnost. Endogenní metabolická náchylnost je spojena se zvýšeným množstvím viscerální tukové tkáně v okolí jater, srdce, svalů a střev. Přispívá též k rozvoji inzulinové rezistence a abdominální obezity (O'Rourke a kol., 2010).

Za základní proces ve vzniku metabolického syndromu, lze považovat zánětlivý stav organismu. Ten souvisí s uvolňováním některých biologicky aktivních působků z tukové tkáně, nazývaných adipokiny. Adipokiny jsou biologicky aktivní látky, které jsou syntetizovány a uvolňovány adipocyty, které tvoří okolo 60 % tukové tkáně (O'Rourke a kol., 2010; Nava a Llorens, 2016).

Mnoho prozánětlivých cytokinů, jako je např. tumor necrosis faktor- $\alpha$  či interleukin-6, není secernováno pouze buňkami imunitního systému, ale i adipocyty. V posledních letech tyto adipocytokiny začínají poutat pozornost i jako mediátory inzulinové rezistence, zánětlivých onemocnění a obezity (Perrier a kol., 2006).

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO) je nadváha a obezita celosvětově spojena s úmrtím více než podváha. Zde jsou uvedena některá fakta o obezitě podle WHO (WHO, 2016):

- Prevalence obezity se mezi roky 1980 a 2014 zdvojnásobila
- V roce 2014 mělo 39 % světové populace nad 18 let nadváhu a 13 % bylo obézních
- V roce 2014 mělo 41 miliónů dětí pod 5 let nadváhu

## **2 Tuková tkáň**

Tuková tkáň se z histologického hlediska řadí mezi pojivovou tkáň, a je specializovaná na střežení zásob energie. Energie je v tukové tkáni skladována ve formě triacylglycerolů (TAG), majících nízkou hustotu a vysoký obsah kalorií, díky čemuž se tuková tkáň stává vysoce efektivním energetickým zdrojem (Paulsen, 2004; Junqueira, 1997).

V tukové tkáni převládají adipocyty, jejichž cytoplazma obsahuje rozsáhlá depozita TAG ve formě jedné nebo více lipidových kapének. Na základě několika odlišností rozlišujeme bílou a hnědou tukovou tkáň. Shluky adipocytů jsou rozprostřeny po celém těle a dohromady vytvářejí důležitý metabolický orgán (Paulsen, 2004).

### **2.1 Dělení tukové tkáně**

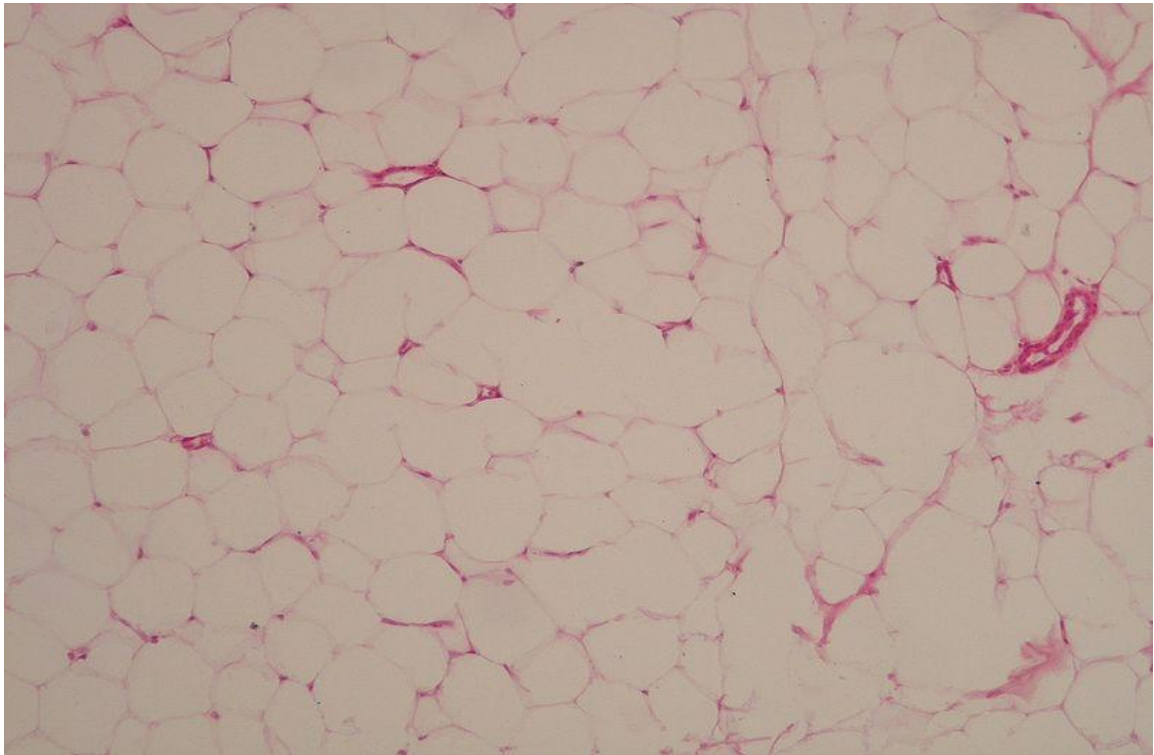
#### **2.1.1 Bílá tuková tkáň**

Hlavním rozdílem mezi bílou a hnědou tukovou tkání je množství lipidových kapének uvnitř tukové buňky. Buňky bílé tukové tkáně obsahují pouze jednu tukovou kapénku, a proto se tato tkáň nazývá též univakuolární tuková tkáň. Ve zralých adipocytech je kapénka tak velká, že zatlačuje jádro a zbytek cytoplazmy k okraji buňky – vzhled buňky se potom přirovnává k pečatnímu prstenu (viz obrázek 1) (Paulsen, 2004).

Univakuolární tuková tkáň je rozdělena vazivovými přepážkami do neúplných lalůčků, jejichž obvod je silně vaskularizován a inervován. Retikulární vlákna jsou zde propletena v jemnou síť, která poskytuje tukovým buňkám oporu a spojuje je mezi sebou (Junqueira, 1997).

Univakuolární adipocyty se vyvíjejí z mezenchymálních prekurzorů, připomínajících fibroblasty. Přítomnost četných malých cytoplazmatických tukových kapének signalizuje jejich přeměnu v lipoblasty. S pokračující kumulací lipidů dochází ke splývání malých kapének, až se vytvoří jedna velká lipidová kapénka (Paulsen, 2004).

Funkcí bílé tukové tkáně je především skladovat energii, působit jako tepelný izolátor a chránit vnitřní orgány (Miklíková, 2013).

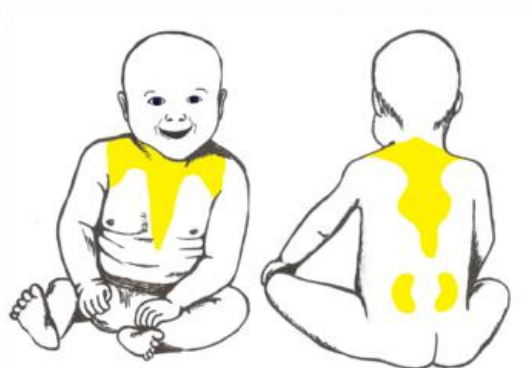


Obrázek 1 - Histologický řez bílou tukovou tkání

(Online obrázek; autor: Prihodao)

### 2.1.2 Hnědá tuková tkáň

Tento typ tukové tkáně nacházíme především u novorozenců a batolat (viz obrázek 2). Tvoří cca 5 % jejich celkové tělesné hmotnosti a její množství po prvním roce života začíná rychle klesat. V dospělosti ale nevymizí úplně, a její zbytky jsou prokazatelné po celý život (Lüllmann-Rauch, 2012).

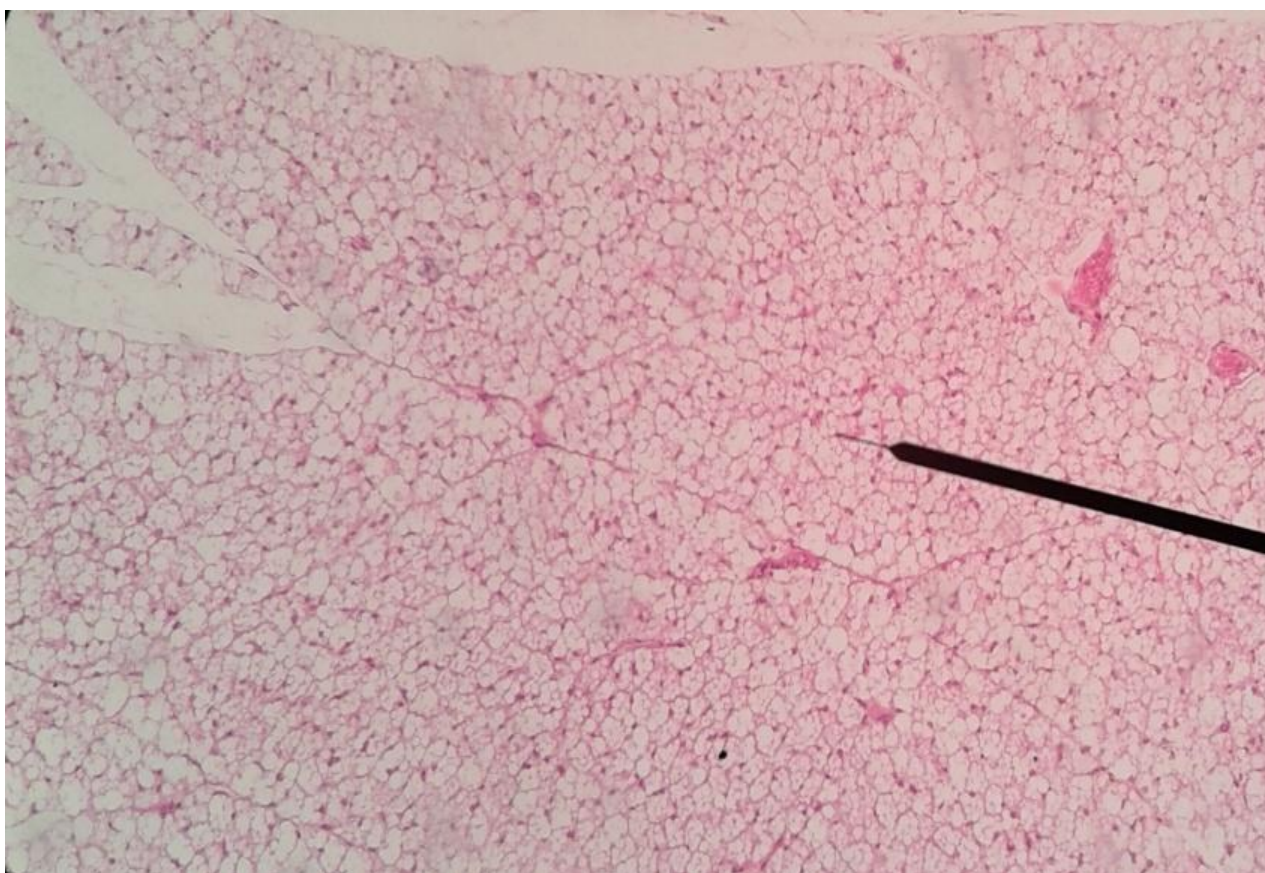


Obrázek 2 - Lokalizace hnědé tukové tkáně u batolete

(Online obrázek; autor: Adnav)

Cytoplazma buněk této tkáně obsahuje několik tukových vakuol různé velikosti. Multivakuolární tukové buňky jsou polygonálního tvaru a jsou menší než buňky univakuolární. Dále je v buňce obsaženo kulovité, centrálně uložené jádro a četné mitochondrie s hojnými dlouhými kristami. V histologickém řezu (viz obrázek 3) připomíná hnědá tuková tkáň endokrinní žlázu, a to díky tomu, že zde buňky nabývají téměř epiteliálního uspořádání v podobě těsných shluků, spojených s krevními kapilárami. Vazivová septa rozdělují tkáň do lalůčků, které jsou ve srovnání s buňkami univakuolárními lépe ohraničeny (Junqueira, 1997).

Multivakuolární adipocyty se na rozdíl od univakuolárních vyvíjejí z mezenchymálních prekurzorů, které nabývají tvaru a uspořádání epitelových buněk. Četné malé tukové kapénky, které se objevují během vývoje, pak při zrání nesplyvají (Paulsen, 2014).



Obrázek 3 - Histologický řez hnědou tukovou tkání

(Online obrázek; autor: Prihoda)

Funkcí hnědé tukové tkáně je především produkovat teplo. Tyto adipocyty jsou bohatě protkány krevními kapilárami. Teplo produkují díky tzv. netřesové termogenezi. Netřesová termogeneze probíhá na základě toho, že ze sympatických zakončení na buňkách hnědé tukové tkáně se uvolňuje adrenalin, který prostřednictvím  $\beta_3$ -receptorů stimuluje hormon-senzitivní lipázu. V adipocytech způsobí hormon-senzitivní lipáza uvolnění endogenních mastných kyselin, které jsou potom oxidovány v mitochondriích. Díky přítomnosti specifického proteinu termogeninu v mitochondriích hnědých adipocytů tedy nedochází k ukládání energie ve formě adenosin trifosfátu (ATP), nýbrž k jejímu uvolnění ve formě tepla (Paulsen, 2014; Svačina a kol., 2010).

### **2.1.3 Subkutánní tuková tkáň**

Mimo výše uvedené rozdíly v histologické stavbě mezi bílým a hnědým tukem, můžeme pohlížet na rozdělení tukové tkáně i z hlediska jejího anatomického rozložení po těle. Bílou tukovou tkáň totiž nacházíme v několika anatomicky odlišných a oddělených depozitech. Rozlišujeme dva hlavní typy této tkáně; dle místa uložení to jsou subkutánní a viscerální tuk. Každá z těchto dvou tukových depozit se od sebe odlišuje jak anatomickými a metabolickými vlastnostmi, tak i endokrinní, parakrinní a autokrinní povahou sekrece (Avram a kol., 2005).

Subkutánní tuková tkáň se dále dělí na dvě rozdílné vrstvy: povrchovou a hlubokou. Subkutánní tuková tkáň se nachází v podkoží a tvoří asi 80 % celkových tukových zásob. Nadbytek této tukové tkáně je typický pro tzv. gynoidní typ obezity, kdy převládá ukládání tuku do dolní části těla – tedy do gluteální a femorální oblasti (Avram a kol., 2005; Ibrahim, 2010).

### **2.1.4 Viscerální tuková tkáň**

Viscerální tuková tkáň (VTT), neboli nitrobřišní tuk, je metabolicky více aktivní, oproti subkutánní tukové tkáni. V porovnání s ní má i menší velikost adipocytů. VTT obaluje orgány uvnitř dutiny břišní. Na celkové tukové zásobě se u žen podílí asi z 5-8 % a u mužů asi z 10-20 % (Hainer a kol., 2011; Ibrahim, 2010).

Metabolické produkty VTT se portálním oběhem dostávají do jater, čímž mohou hrát roli při ovlivnění metabolických procesů, které zde probíhají. Nadbytek VTT je označován jako androidní typ obezity. Androidní typ obezity je v porovnání s gynoidní obezitou rizikovější ve vztahu ke vzniku kardiovaskulárního onemocnění (Hainer a kol., 2011).

Vztahem mezi nadbytkem VTT a rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění se zabývají studie Framingham Heart Study (Tadros a kol., 2010) nebo Jackson Heart Study (Liu a kol., 2010). Studie využívají technologie počítačové tomografie a poskytují přesvědčivé důkazy o korelaci mezi zvýšeným množstvím VTT a depozit ektopického tuku (tuku na srdci či játrech) a vznikem nejrůznějších kardiovaskulárních abnormalit. Ze studií je zřejmé, že tato korelace je nezávislá na současném celkovém množství tuku i na množství subkutánní tukové tkáně. Právě VTT a ektopický tuk totiž obsahují větší množství receptorů pro glukokortikoidy, než buňky subkutánní tukové tkáně. Pokud tedy dojde k ovlivnění osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny, což může vést k nadprodukcí glukokortikoidů a změně metabolismu cukrů a tuků, je tuk preferenčně ukládán právě ve viscerální oblasti a zároveň může docházet k rozvoji kardiovaskulární choroby či inzulinové rezistence v játrech a kosterním svalu (Déspres, 2012).

Jinými klíčovými faktory, hrajícími roli ve vztahu nadbytek VTT – rozvoj kardiovaskulárního onemocnění, jsou např. pohlaví či etnická příslušnost. Právě pohlavní steroidní hormony se podílejí na distribuci tělesného tuku, což bylo pozorováno při studiích metabolických změn po změně pohlaví, spojených s podáváním příslušných steroidních hormonů. Při změně pohlaví z ženského na mužské byl pozorován úbytek tuku z gluteální a femorální oblasti a příbytek VTT, zatímco opačný fenomén byl pozorován při změně z mužského na ženské pohlaví. Etnická příslušnost je potom dalším faktorem distribuce VTT. Na rozdíl od černochů, jsou totiž běloši mnohem více náchylní k ukládání tuku do viscerální oblasti. Díky tomuto faktu je možné vysvětlit, proč je hladina TAG vyšší u bělochů než u černochů (Déspres, 2012).

### **2.1.5 Perivaskulární tuková tkáň**

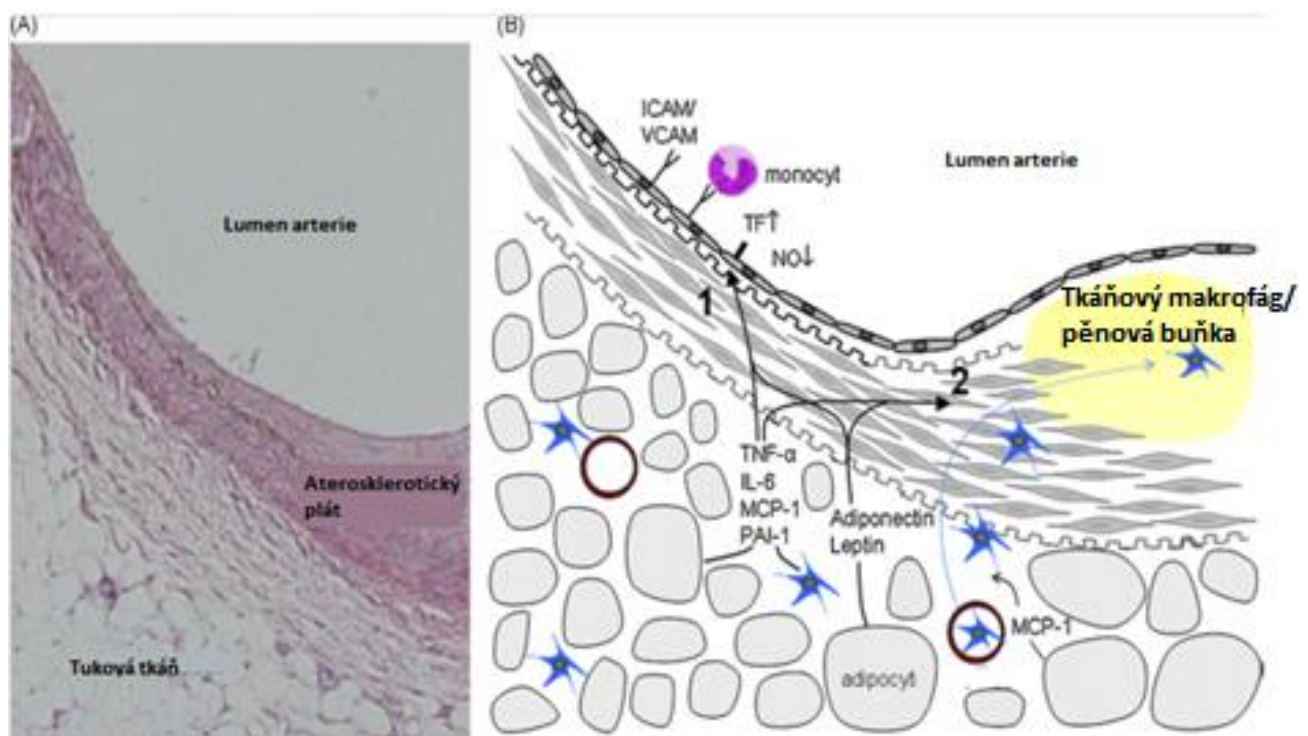
Tuková tkáň se rovněž vyskytuje okolo většiny arterií. Taková tuková tkáň se nazývá perivaskulární tuková tkáň (perivascular adipose tissue – PVAT) (Nava a Llorens, 2016).

Ačkoli adipocyty PVAT mají morfologii totožnou s buňkami bílé tukové tkáně, jsou mnohem méně diferencované a zároveň méně vyspělé, v porovnání např. s adipocyty z podkoží. Rovněž nacházíme rozdíl v expresi některých povrchových znaků. Oproti adipocytům v subkutánní tukové tkáni, jsou na povrchu tukových buněk epikardiální PVAT ve větší míře vyjádřeny antigenní znaky PRDM16 a *uncoupling protein-1* (UCP-1), což jsou znaky typické pro termogenezi v hnědé tukové tkáni. Exprese těchto znaků na povrchu epikardiální PVAT má zřejmě za úkol chránit myokard před vznikem ventrikulárních arytmií, způsobených poklesem tělesné teploty (Verhagen a Visseren, 2011).

Z hlediska působení v organismu je PVAT velice důležitá, neboť se podílí na fyziologických, protektivních pochodech, ale i na pochodech patologických. Dysfunkce a/nebo nadbytek PVAT je tak přímo spojen s možností vzniku zánětlivého ložiska v arteriích, z tohoto důvodu jsou množství a dysfunkce PVAT v posledních letech tolik diskutovány ve spojitosti s patogenezí aterosklerózy (Verhagen a Visseren, 2011).

Stavba cévní stěny se tradičně dělí na tři vrstvy: *tunica intima*, *media* a *adventitia*. Dnes, díky rozsáhlým studiím v této oblasti, sem můžeme zařadit i vrstvu čtvrtou – *tunica adiposa*. Dříve „extravaskulární“ PVAT je tedy možné považovat za integrální součást cévní stěny. Některé studie, zabývající se PVAT a tvorbou jejich parakrinních působků, tedy adipocytokinů, které regulují funkci cévní stěny, začínají PVAT považovat přímo za čtvrtou vrstvu cévní stěny. Zde je uveden přehled složení posledních dvou vrstev cévní stěny:

- vrstva adventiciální: fibroblasty, makrofágy, dendritické buňky, progenitorové buňky, nervová zakončení a *vasa vasorum*
- vrstva tuková: buňky bílého nebo hnědého tuku a tzv. stromální vaskulární frakce, která obsahuje preadipocyty, fibroblasty, mezenchymální buňky, lymfocyty, makrofágy a též nervová zakončení a *vasa vasorum* (Nava a Llorens, 2016).



Obrázek 4 – (A) Náhled na perivaskulární tukovou tkáň (B) Model arteriální stěny a schéma ovlivnění její funkce blízko se nacházející perivaskulární tukovou tkání

(Verhagen a Visseren, 2011)

Na histologickém řezu koronární arterií (viz obrázek 4-A) můžeme vidět, že perivaskulární tuková tkáň je v dostatečné blízkosti s arteriální stěnou, aby adipocytokiny zde produkované byly schopny do stěny proniknout. Obrázek 4-B zobrazuje model arteriální stěny a perivaskulární tukové tkáně; zde jsou některé adipocyty zvětšeny a zvýšeně produkují prozánětlivé adipocytokiny. Ty jsou zároveň produkovány i přítomnými makrofágy. Prozánětlivé produkty této tkáně difundují do okolní tkáně a parakrinním efektem ovlivňují funkci cévního endotelu, jak je naznačeno šipkami 1 a 2 (Verhagen a Visseren, 2011).

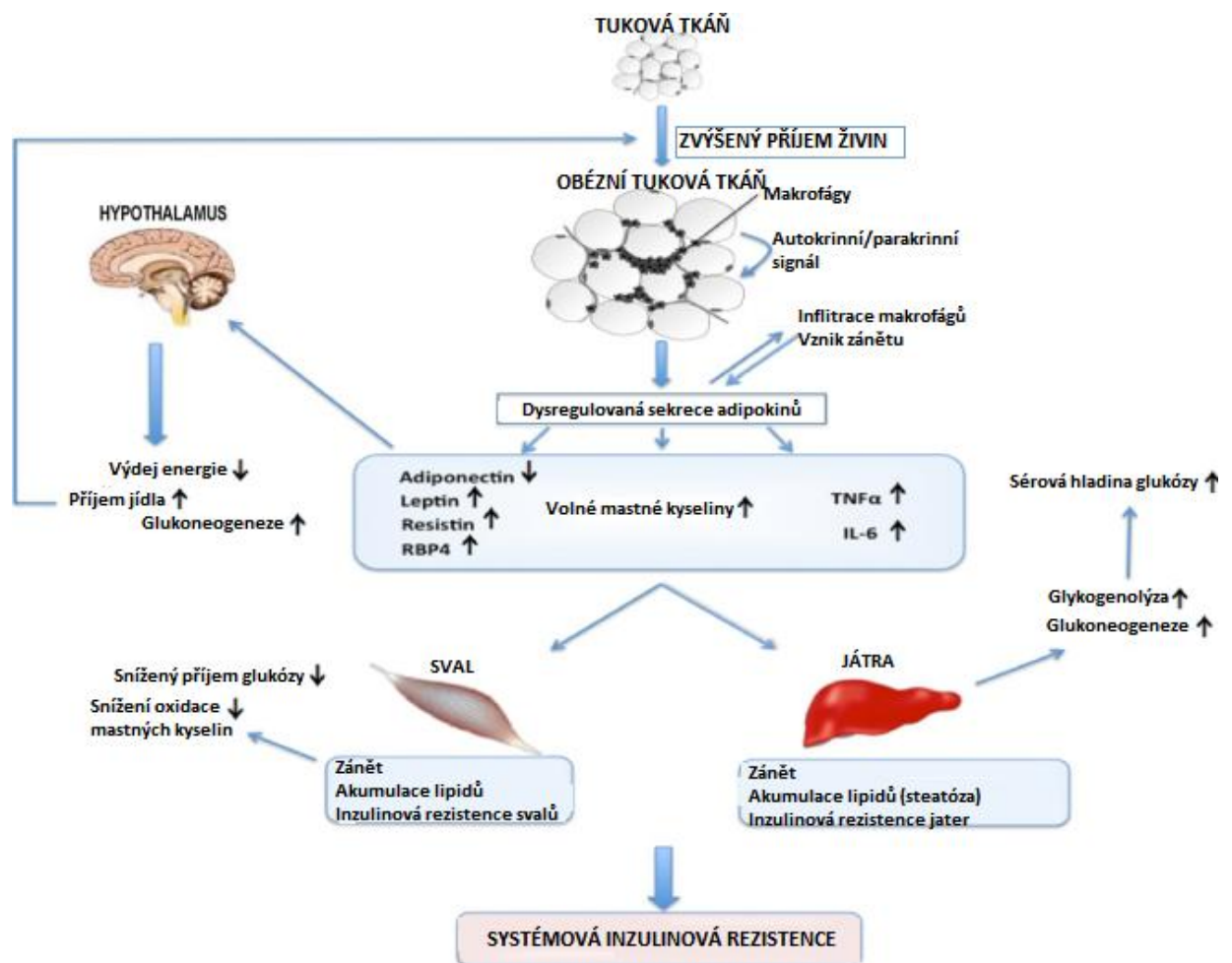
## **2.2 Tuková tkáň jako endokrinní orgán**

Ačkoli byla bílá tuková tkáň považována za metabolicky inaktivní tkáň, dnes již víme, že se také podílí na řízení energetického metabolismu. Toto řízení je umožněno díky endokrinním, parakrinním a autokrinním signálům, které dovolují adipocytům regulovat metabolismus ostatních tukových buněk, ale i buněk nacházejících se např. v srdci, játrech, svalech či slinivce břišní (Vázquez-Vela a kol., 2008).

Jak již bylo zmíněno dříve, tuková tkáň je tvořena nejen adipocyty, ale i jinými druhy tkání a buněk, jako jsou vazivová tkáň, nervová tkáň či imunokompetentní buňky. Adipocyty produkují a secernují několik hormonů, mezi které patří např. leptin a adiponektin. Je však nutno podotknout, že na hormonálním potenciálu tukové tkáně se podílí i buňky netukového původu, a to díky své schopnosti produkovat hormony proteinového charakteru. Všechny buňky tukové tkáně potom dohromady fungují jako integrovaná jednotka a bez ohledu na původ jejich působků, tvoří tuková tkáň pravý endokrinní orgán (Kershaw a Flier, 2004).

Množství objevených adipokinů se v posledních letech stále rozrůstá a mezi ty nejdůležitější patří leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, omentin, serpin, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis faktor  $\alpha$ ), IL-6 (interleukin-6) či MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). Většina těchto cytokinů a chemokinů hraje roli při balancování energetického metabolismu a rozvoji obezity a nebezpečných stavů, obezitu doprovázejících. Díky faktu, že jejich tvorba probíhá právě v PVAT, jsou adipocytokiny klíčovým faktorem fyziologických i patologických pochodů v cévní stěně. PVAT je navíc místem produkce řady působků, které jsou primárně produkovány v jiných tkáních a orgánech. Příkladem je angiotenzinogen – hormon, který je součástí systému renin-angiotenzin-aldosteron, podílející se na udržování stálé hladiny sodíkových iontů a krevního tlaku (Siegel-Axel a Häring, 2016; Svačina a kol., 2010).

Perivaskulární tuk je zároveň místem produkce relaxačních (adipocyte-derived relaxing factors – ADRF) a vazokonstrikčních (adipocyte-derived constricting factors – ADCF) faktorů. Tyto adipocytokiny jsou schopny ovlivnit vazodilataci a vazokonstrikci. Vazodilatační, neboli relaxační faktory chrání organismus proti hypertenzi a mají protektivní charakter vůči cévám – snižují tedy riziko vzniku vaskulárního onemocnění. Důležité je ovšem udržování rovnováhy mezi produkcí vazokonstrikčních a vazodilatačních adipokinů. Snižená produkce relaxačních a zvýšená tvorba vazokonstrikčních faktorů bývá nejčastěji způsobena tím, že dojde k navýšení množství PVAT a zvětšení objemu adipocytů. To zároveň vede k funkčním změnám v tukové tkáni. Bylo totiž zjištěno, že narušení této rovnováhy vede k hypertenzi, spojené se vznikem metabolického syndromu, inzulínové rezistence a obezity (Siegel-Axel a Häring, 2016).



Obrázek 5 - Změny v sekreci adipokinů, indukované obezitou

(Galic a kol., 2010)

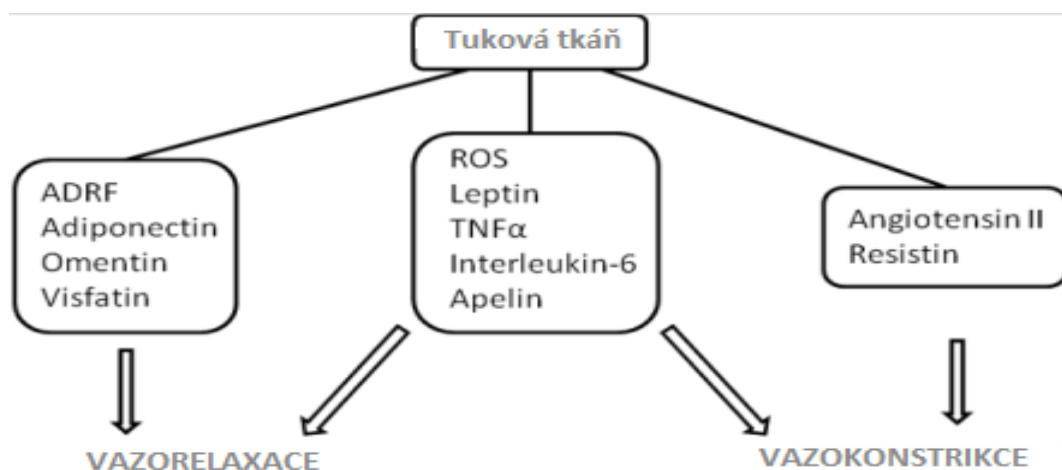
Zvětšení objemu adipocytů při obezitě vede ke zvýšené infiltraci imunokompetentních buněk do cévní stěny a tvorbě lokálního zánětu, což vede k produkci dalších prozánětlivých cytokinů jako TNF- $\alpha$  a IL-6 (viz obrázek 5). Tento stav je doprovázen zvýšeným uvolňováním volných mastných kyselin a pozměněnou regulací sekrece adipokinů. Dohromady tyto adipokiny a cytokiny, pocházející z přítomných makrofágů, dávají parakrinní a autokrinní signály k prohloubení a zhoršení místního zánětu tukové tkáně. Na systémové úrovni tyto lokální změny mohou vést díky hypotalamickým receptorům ke zvýšenému příjmu potravy a sníženému energetickému výdaji, či ke snížení inzulínové senzitivity v játrech a svalech díky zvětšení depozit ektopického tuku, ve kterých zánět probíhá (Galic a kol., 2010).

Adventiciální vrstva cév je protkaná sítí menších cév, zvaných *vasa vasorum*, které dovolují prostup a transport vazoregulačních faktorů a adipocytokinů produkovaných v přilehlé PVAT, díky čemuž mohou přímo regulovat funkci hladké svaloviny cév a endotelu. Jelikož ateroskleróza bývá doprovázena neovaskularizací, je transport směrem k endotelu a cévnímu *lumen* ulehčen. Substance, které se ale takto k endotelu cév mohou dostat, jsou často prozánětlivého charakteru, čímž je tvorba aterosklerotických plátů potencována (Siegel-Axel a Häring, 2016).

### 3 Regulace cévního tonu

#### 3.1 Dvojitá role adipocytokinů

Rozsáhlé studie PVAT prováděné na hlodavcích dokazují, že je tato tkáň místem produkce vazorelaxačních faktorů, majících protektivní charakter. Na druhou stranu je z této tkáně uvolňováno nemalé množství faktorů, působících protichůdně (viz obrázek 6) (Rajsheker a kol., 2010).



Obrázek 6 - Regulace cévního tonu adipocytokiny

(Maenhaut a Van de Voorde, 2001)

Například Gao a kol. (2007) provedli výzkum, ve kterém byl testován rozsah vazokonstrikce arterií, způsobené elektrickou stimulací. Rozsah vazokonstrikce byl zkoumán jak za přítomnosti PVAT, tak i za její nepřítomnosti. Výsledkem tohoto výzkumu je fakt, že elektrická stimulace arterií za přítomnosti PVAT má za následek mnohem větší kontraktilní odpověď, než za její absence, což potvrdilo produkci adipocytokinů vazokonstrikční povahy.

To, zda se přilehlá cévní svalovina bude díky PVAT kontrahovat či relaxovat, záleží na několika faktorech. Nejdůležitějším je patofyziologický stav jedince. Je známo, že PVAT u zdravých jedinců zvyšuje biologickou dostupnost oxidu dusnatého (NO) a inhibuje vazokonstrikci. Schopnost takového dilatačního efektu je ale u lidí s metabolickým syndromem pozměněna a dramaticky snížena. Tyto stavy se sníženou produkcí relaxačních faktorů nastávají jako následek zvětšení velikosti adipocytů v důsledku obezity a hypoxie v tukové tkáni. Obezita vede všeobecně ke změnám vlastností PVAT – příkladem může být

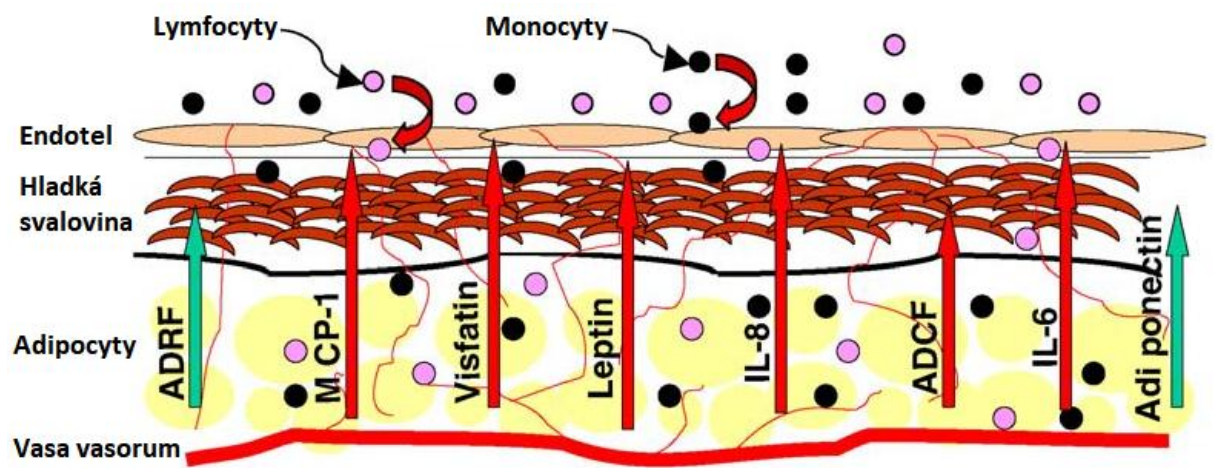
zvýšení zánětlivého stavu jedince v důsledku nadměrné produkce prozánětlivých cytokinů jako jsou TNF- $\alpha$  či IL-6 (Rajsheker a kol., 2010).

### **3.2 Parakrinní efekt perivaskulární tukové tkáně**

Za fyziologického stavu je zdravá PVAT místem produkce již dříve zmíněného relaxačního faktoru ADRF. Mechanismem působení ADRF je aktivace iontových K<sup>+</sup> kanálů buněk hladké svaloviny a inhibice vazokonstrikce. Jeho aktivita je ale závislá na neporušené funkci cévního endotelu, protože působení ADRF závisí na uvolnění endoteliálního NO. Tento endotel-dependentní mechanismus ovšem není jedinou cestou, kterou lze vazodilatace díky PVAT dosáhnout. Druhou cestou je tzv. endotel-independentní mechanismus, ve kterém hrají roli reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species – ROS). Právě ROS, produkované v PVAT, jsou schopny přímé inhibice konstrikce buněk hladké svaloviny, díky aktivaci guanylát cyklázy. Na základě odlišností v mechanismu působení obou cest lze tedy říci, že cévní tonus může být regulován samostatně jak buňkami PVAT i buňkami endotelu, tak i jejich vzájemnou spoluprací (Rajsheker a kol., 2010).

Na druhou stranu, za patologických stavů, je PVAT místem produkce faktorů, které biologickou dostupnost NO inhibují. Mechanismem této inhibice je fosforylace endoteliální NO-syntázy, která je závislá na aktivaci protein kinázy C. Endoteliální NO-syntáza je enzym, katalyzující syntézu NO. Tyto cytokiny rovněž způsobují konstrikci hladké svaloviny cévní stěny a jedním z takovýchto může být ADRF (Rajsheker a kol., 2010).

Modulace cévního tonu parakrinní cestou může být navíc ovlivněna adipokiny, jako jsou visfatin a leptin. Právě tyto hormony hrají roli ve stimulaci proliferace buněk hladké svaloviny cév a jejich následném růstu. Na obrázku č. 7 jsou naznačeny rovnou červenou šipkou a primárně indukují vaskulární onemocnění. Zakřivenou červenou šipkou jsou zde potom vyznačeny chemotaktické cytokiny, které rekrutují monocyty a lymfocyty do cévní stěny, čímž podněcují vznik zánětlivého procesu. Na obrázku č. 7 si rovněž můžeme všimnout cytokinů, které jsou označeny zelenou šipkou. Tyto mediátory mají protektivní charakter a podílí se na udržování homeostázy (Rajsheker a kol., 2010).



Obrázek 7 - Schéma komunikace mezi perivaskulární tukovou tkání a cévní stěnou

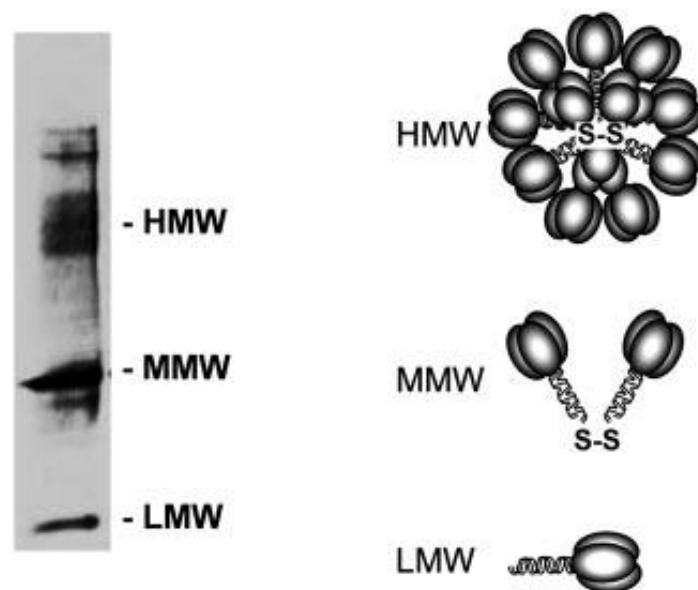
(Rajsheker a kol., 2010)

## 4 Vybrané adipokiny

### 4.1 Adiponektin

Adiponektin je cytokin, který patří do rodiny kolektinů. Adiponektin byl v minulosti nezávisle na sobě identifikován čtyřmi skupinami, využívajícími různé experimentální podmínky, a proto se v dnešní době můžeme setkat s rozmanitými názvy pro tento hormon, jako jsou Acrp30, GBP28, apM1 nebo AdipoQ (Fasshauer a kol., 2004; Hotta a kol., 2000).

Adiponektin strukturálně řadíme do 1q složky komplementu. Je známo, že adiponektin je schopen tvořit charakteristické multimery, které od sebe lze vzájemně separovat např. elektroforézou v polyakrylamidovém gelu, v přítomnosti dodecylsírany sodného – SDS-PAGE (viz obrázek 8). Lidský adiponektin tvoří v séru širokou paletu multimerů, počínaje trimery a hexamery a konče vysokomolekulárními formami adiponektinu – např. dodekamery. Pozměněná multimerizace adiponektinu je v dnešní době silně diskutována ve vztahu k obezitě. Proto by se při interpretaci sérových hladin adiponektinu měl vždy brát zřetel nejen na jeho celkovou hladinu, ale i na distribuční rozložení jednotlivých multimerů (Kadowaki a Yamauchi, 2005).



Obrázek 8 - Schéma jednotlivých multimerů adiponektinu (vpravo) a jejich separace díky SDS-PAGE (vlevo); HMW=vysokomolekulární forma adiponektinu; MMW=adiponektin o střední molekulární váze; LMW=adiponektin o nízké molekulární váze; S-S=disulfidický můstek

(Kadowaki a Yamauchi, 2005)

Adiponektin se vyskytuje ve dvou konstitučních formách – jednak jako fibrilární forma s plnou délkou proteinového řetězce, a jednak jako forma globulární. Nicméně většina adiponektinu se v séru nachází ve své fibrilární formě. Lodish a kol. (2001) navrhli, že globulární fragment adiponektinu by mohl vznikat proteolytickým sestřihem fibrilárního fragmentu. Takovýto sestřih by mohl probíhat díky enzymu elastáze, produkované aktivovanými monocyty a/nebo neutrofilními granulocyty (Kadowaki a Yamauchi, 2005).

Expres i plazmatická hladina adiponektinu jsou sníženy při inzulinové rezistenci i obezitě. Během úpravy tělesné hmotnosti a zlepšení inzulinové senzitivity můžeme pozorovat, že dochází k opětovnému zvýšení syntézy adiponektinu. Snížená plazmatická hladina adiponektinu je vnímána jako rizikový faktor pro vznik *diabetu mellitu 2.* typu. Sníženou hladinu nacházíme též u pacientů s onemocněním kardiovaskulárního systému a je zároveň predispozicí vzniku hypertenze u mužů. Syntéza adiponektinu a jeho sekrece jsou zvýšeny účinkem inzulin-senzibilizujících thiazolidindionů jak *in vitro*, tak *in vivo*, čehož může být využito při léčbě inzulinové rezistence. Zajímavostí je, že podávání thiazolidindionů po dobu dvou týdnů pacientům s normální inzulinovou senzitivitou vede též ke zvýšení hladiny adiponektinu, a to až o 130 % (Fasshauer a kol., 2004).

Glukokortikoidy jsou další specifickou skupinou, která ovlivňuje plazmatickou hladinu adiponektinu. Jsou schopny snížit syntézu mRNA pro adiponektin jak u myších, tak u lidských adipocytů. Na základě tohoto poznatku byl proveden experiment, kde došlo k odstranění nadledvin u obézních myší, což vedlo ke snížené hladině plazmatických glukokortikoidů, a tím ke zvýšení hladiny adiponektinu. Naopak, nadměrná transgenní exprese 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 1 v tukové tkáni, vedoucí ke zvýšení lokální hladiny glukokortikoidů, snižuje expresi adiponektinu *in vivo*. Expres mRNA adiponektinu a jeho sekrece jsou též sníženy vlivem TNF- $\alpha$  a IL-6. Rozdíly v plazmatických hladinách adiponektinu nacházíme i mezi muži a ženami, přičemž u mužů nacházíme významně nižší hladiny oproti ženám. Tento rozdíl je zapříčiněn vlivem testosteronu, který má inhibiční vliv na sekreci adiponektinu v adipocytech (Fasshauer a kol., 2004).

Analýza genomu Japonců odhalila nejméně devět chromozomálních oblastí, které jsou spojeny s DM 2. typu. Mezi těmito chromozomálními oblastmi jsou tři oblasti (3q, 15q a 20q), které byly spojeny s *diabetem 2.* typu i u ostatních etnických skupin, a právě chromozomální oblast 3q27 obsahuje gen kódující adiponektin. Tato skutečnost tedy spojuje

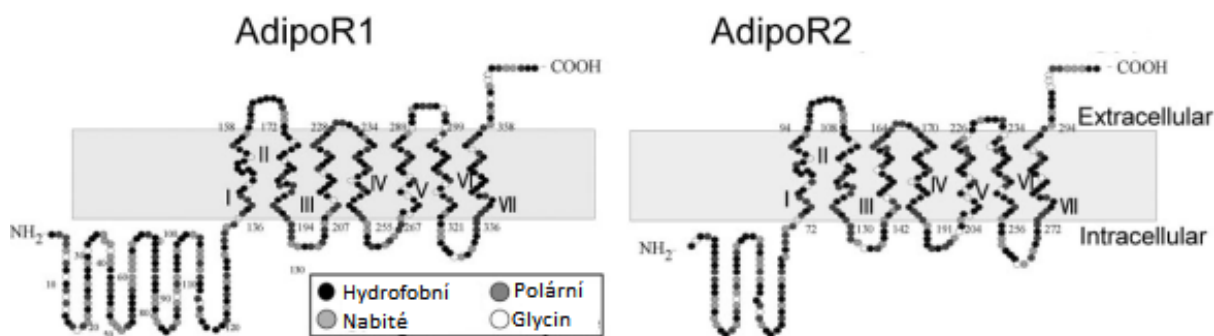
možný vznik inzulinové rezistence a DM 2. typu se sníženou sekrecí adiponektinu, na základě funkčních změn v tukové tkáni (Kadowaki a Yamauchi, 2005).

V roce 2001 bylo poprvé pozorováno, že adiponektin ovlivňuje inzulinovou senzitivitu. Adiponektin je složen z N-terminálního fibrilárního fragmentu (cAd) a C-terminálního lobulárního fragmentu (gAd). Každá z těchto dvou domén má odlišný biologický účinek. C-terminální lobulární fragment má schopnost zlepšovat hyperglykémii a hyperinzulinémii mnohem více, než fibrilární adiponektin. Odlišnost mechanismu anti-diabetického působení těchto dvou forem spočívá v místě působení. V kosterním svalstvu již nízká hladina C-terminálního lobulárního fragmentu zvyšuje expresi molekul, které se účastní transportu mastných kyselin, jejich spalování a poté rozložení energie. Mezi tyto molekuly patří např. CD36, acyl-CoA oxidáza či *uncoupling protein 2*. Tyto metabolické procesy vedou ke snížení množství TAG ve svalu. Na rozdíl od kosterního svalstva, v játrech C-terminální lobulární fragment způsobuje snížení exprese molekul, které podporují influx a oxidaci mastných kyselin. Tato skutečnost odlišuje mechanismus působení C-terminálního lobulárního fragmentu, který primárně působí v kosterní svalovině, kde zvyšuje influx a oxidaci mastných kyselin, čímž vede ke snížení obsahu TAG v séru. Jako následek snížení sérové hladiny mastných kyselin a TAG, je potom snížen i tkáňový obsah TAG v játrech. Je možné tedy vyvodit závěr, že snížený obsah TAG ve svalech může přispívat k zlepšení inzulinové signální transdukce (Fasshauer a kol., 2004; Yamauchi a kol., 2001).

Molekulárním mechanismem, kterým adiponektin zvyšuje inzulinovou senzitivitu je aktivace adenosin monofosfát kinázy (AMPK), která přímo umožní zvýšenou spotřebu glukózy svalovými buňkami a zvýší  $\beta$ -oxidaci mastných kyselin ve svalech a játrech. Adiponektin je tedy hormonem, regulujícím účinek inzulinu a jeho nízká hladina vede ke snížení inzulinové senzitivity a ke změnám v lipidovém metabolismu (Gil-Campos a kol., 2004).

Signální cesty, díky kterým nabývá adiponektin na svém inzulin-senzibilizujícím potenciálu, záleží na typech receptorů, vyskytujících se na povrchu buněk. Existují dva hlavní odlišné typy receptorů proteinového charakteru (viz obrázek 9). Oba obsahují sedm transmembránových domén, které jsou strukturálně i funkčně odlišné od receptorů spřažených s G-proteinem. AdipoR1 je preferenčně exprimován na povrchu buněk kosterní svaloviny a má vysokou afinitu pro globulární fragment adiponektinu a nízkou afinitu pro fragment

fibrilární, zatímco AdipoR2 je hojně exprimován v játrech, a slouží jako receptor o střední afinitě pro obě formy adiponektinu (Fasshauer a kol., 2004; Kadowaki a kol., 2006).



Obrázek 9 - Schéma struktur adiponektinových receptorů AdipoR1 a AdipoR2

(Kadowaki a Yamauchi, 2005)

Adiponektin ovlivňuje mnoho aspektů endoteliální funkce. Je schopen potlačit expresi adhezivních molekul VCAM-1, ICAM-1 a E-selektinu. Zvýšená produkce těchto adhezivních molekul je indukována cytokinem TNF- $\alpha$  v endoteliálních buňkách. Adiponektin potlačuje adhezi monocytů k buňkám endotelu, indukovanou opět TNF- $\alpha$ . Adiponektin totiž potlačuje fosforylaci I $\beta$ Ba a následující aktivaci nukleárního faktoru  $\beta$ , způsobenou TNF- $\alpha$  v lidských endoteliálních buňkách, aniž by ovlivnil ostatní, TNF- $\alpha$ -indukované, fosforylační signály. Důležitou funkcí adiponektinu je přímá stimulace produkce NO v endotelu aorty. Zvýšená produkce NO v endoteliálních buňkách je závislá na aktivaci adenosin monofosfát kinázy (AMPK) právě adiponektinem. Vysokomolekulární forma adiponektinu je schopna selektivně potlačit apoptózu endoteliálních buněk, právě díky aktivaci AMPK. Globulární fragment adiponektinu je např. schopen inhibovat tvorbu superoxidového radikálu, indukovanou oxidovanými LDL částicemi v endoteliálních buňkách aorty (Fasshauer a kol., 2004).

Adiponektin má též schopnost inhibovat expresi scavengerových receptorů, což vede k významnému snížení příjmu oxidovaných LDL částic makrofágy, a tím k snížení tvorby pěnových buněk. Do budoucna je možné počítat s adiponektinem pro léčbu DM 2. typu, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění, právě pro jeho anti-aterosklerotické účinky (Kadowaki a Yamauchi, 2005).

## 4.2 Leptin

V roce 1994 došlo díky rozvoji moderních molekulárně biologických metod k objevu tzv. Ob-proteinu, nyní známého jako leptin. Leptin je protein o velikosti 16 000 Da, který je

secernován v tukové tkáni, ale primárním místem jeho působení je mozek, konkrétně hypotalamické jádro *nucleus arcuatus hypothalami*. Hlavním projevem účinku leptinu je vyvolání pocitu sytosti a tedy snížení příjmu potravy. Účinkem leptinu je též zvýšení termogeneze, z čehož vyplývá, že leptin je humorálním mediátorem kontrolujícím zásoby tělesného tuku. Díky tomuto bylo dříve usuzováno, že jeho jedinou funkcí je role adipostatu (Banks, 2004).

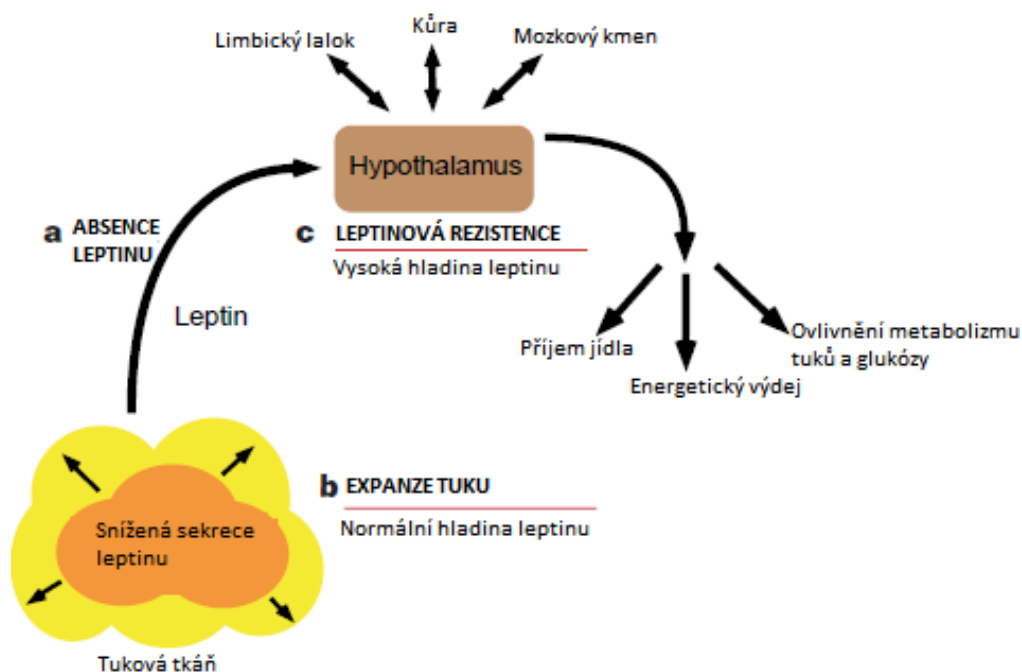
Schopnost leptinu ovlivňovat cévní tonus je oproti ostatním adipocytokinům výjimečná, a to z toho důvodu, že jej reguluje minimálně dvěma protichůdnými mechanismy:

- leptin indukuje přímo vazodilataci aorty a mezenterických tepen díky stimulaci uvolňování NO a hyperpolarizujícího faktoru (EDHF – endothelium-derived hyperpolarizing factor), který způsobuje hyperpolarizaci buněk hladké svaloviny, vyskytujících se v cévách, čímž dojde k jejich relaxaci
- na druhou stranu, leptin je též schopen indukovat nepřímo vazokonstrikci tím, že centrálně aktivuje sympatický nervový systém (Gollasch a Dubrovská, 2004).

Funkce leptinu jako adipostatu je velice důležitá, a je snadno ovlivnitelná aktuální hladinou leptinu v plazmě. Jak obezita, tak stav hladovění organismu jsou spojeny se sníženým transportem leptinu přes hematoencefalickou bariéru. U obézních lidí nacházíme zvýšenou plazmatickou hladinu leptinu. Na druhou stranu, u hladovějících lidí je plazmatická hladina leptinu snížena. Obezita a hladovění ale i přesto sdílí stejný mechanismus inhibice transportu leptinu přes hematoencefalickou bariéru. V obou případech totiž dochází ke zvýšení plazmatické hladiny TAG. Jsou to právě TAG (ne volné mastné kyseliny), které mají negativní vliv na přenos leptinu do mozku. Inhibice transportu leptinu v případě hladovění dává mnohem větší smysl, protože dojde k odstranění anorektického signálu. Schopnost TAG inhibovat transport leptinu nabízí selektivní výhodu, protože nedojde k přenosu anorektického signálu do mozku v čase, kdy organismus shání potravu. Jelikož během evoluce ale museli lidé často čelit hladovění, stala se zvýšená hladina TAG v plazmě jejím znakem. Proto bývá zvýšená plazmatická hladina TAG, spojená s obezitou, často špatně interpretována jako signál hladovění (Banks, 2004).

Obezita u lidí většinou nebývá doprovázena deficitem leptinu, nýbrž zvýšením jeho plazmatické hladiny a leptinovou rezistencí. Tradičně bývá hormonální rezistence periferních

tkání způsobena buď nedostatkem funkčních receptorů, nebo patologickými stavy, následujícími po navázání leptinu na receptor. Na obrázku 10 jsou naznačeny odlišné mechanismy rozvoje obezity, která vzniká změnou v sekreci leptinu (Banks, 2004; Friedman a Halaas, 1998).



Obrázek 10 - Patogeneze obezity – existují 3 základní mechanismy poruch regulace leptinu, které vedou k obezitě: a – sekrece leptinu je přerušena; b – sekrece leptinu je neúměrně nízká k množství dané tukové tkáně, kdy oba stavy vedou k expanzi tukové tkáně, která kompenzuje nízkou hladinu leptinu; c – v tomto případě dochází ke vzniku relativní či absolutní insenzitivity vlastní tkáně k leptinu

(Friedman a Halaas, 1998)

Při studiu účinku leptinu však byly objeveny další dvě možnosti vzniku rezistence. První je, že leptin redukuje zásoby tukové tkáně nepřímo, a to přes působení jiných hormonů. Takovýmto případem může být stav, kdy leptin inhibuje orexigenní neuropeptid Y a zároveň stimuluje anorexigenní  $\alpha$ -melanocyty stimulující hormon. Druhou možností vzniku leptinové rezistence je porucha transportu leptinu přes hematoencefalickou bariéru. Jak se postupem času ukázalo, nejprve dochází k vzniku rezistence v oblasti hematoencefalické bariéry a následně může dojít i k rozvoji centrální rezistence. Rezistence v oblasti hematoencefalické bariéry je ale mnohem důležitějším faktorem pro vznik obezity, spojené s leptinovou rezistencí, než samotná centrální rezistence (Banks, 2004).

Banks (2004) uvedl, že u pacientů se sérovými hladinami leptinu 9,6 až 40,2 ng/ml byly současně naměřeny hladiny leptinu v likvoru 259 až 337 pg/ml. Z toho vyplývá, že pacienti s 300% nárůstem sérové hladiny leptinu, mají pouze 30% nárůst v likvoru. To

znamena, že u pacientů s vyšší sérovou hladinou leptinu je snížena účinnost přenosu přes hematoencefalickou bariéru. Lze tedy dojít k závěru, že hlavní příčinou vzniku leptinové rezistence, vedoucí k obezitě, je defekt v přenosu leptinu přes hematoencefalickou bariéru. Účinnost transportu leptinu přes hematoencefalickou bariéru tedy záleží na množství leptinu v séru. Zvýšením sérové hladiny totiž dojde k přesycení transportního systému, což způsobí snížení přenosu do mozku, takže informace o dění v periferních tkáních je omezena. Účinnost transportu leptinu přes hematoencefalickou bariéru je tedy nejvyšší právě při nízkých sérových hladinách leptinu, spojených s hladověním.

Mimo tuto hlavní adipostatickou funkci, se leptin též uplatňuje na úrovni imunitního systému. Protože většina procesů spojených s regulováním jak imunitního, tak reprodukčního systému je velice kaloricky náročná, je třeba, aby docházelo ke koordinaci rozdělení potřebné energie. Tuto regulační schopnost má leptin. Pokud se organismus dostane do stavu, kdy nedochází k dostatečnému příjmu živin, dochází k omezení některých fyziologických pochodů, zajišťovaných imunitním a reprodukčním systémem. Energie je v těchto situacích využita na jiné, vitálně důležité procesy. Pokud organismus přejde ze stavu hladovění do kaloricky nasyceného stavu, leptin opět umožní, aby organismus byl v imunologicky aktivním stavu a byl schopen reprodukce (Banks, 2004).

Leptin dále funguje jako prozánětlivý mediátor. Je schopný zvyšovat produkci prozánětlivých cytokinů, jako jsou TNF- $\alpha$ , IL-6 či IL-12 a zároveň navozuje aktivaci, proliferaci i migraci monocytů (Rajsheker a kol., 2010).

Další funkcí leptinu je např. proliferace CD4<sup>+</sup> T-lymfocytů a zvýšení produkce cytokinů pomocnými T-lymfocyty, což vypovídá o roli leptinu jako klíčové spojky mezi nutričním stavem organismu a jeho imunitním systémem (Friedman a Halaas, 1998).

### **4.3 TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) je pluripotentní cytokin, primárně produkovaný makrofágy. V jisté míře je však produkován i adipocyty. Tuková tkáň je důležitým zdrojem endogenního TNF- $\alpha$ , přičemž míra exprese TNF- $\alpha$  v tukové tkáni je zvýšena u obézních jedinců. Právě tato zvýšená exprese TNF- $\alpha$  v tukové tkáni hraje kritickou roli při vzniku inzulinové rezistence. Inzulinová rezistence, indukovaná cytokinem TNF- $\alpha$ , vzniká na základě toho, že dochází k inhibici intracelulárních signálů, pocházejících z inzulinových receptorů.

Neutralizace TNF- $\alpha$  u obézních lidí s inzulinovou rezistencí může vést zpět ke zvýšení senzitivity periferních tkání k inzulinu (Hotamisligil a kol., 1995).

TNF- $\alpha$  patří do rodiny tumor nekrotizujících faktorů (TNF), která mimo tento cytokin dále obsahuje TNF- $\beta$ , CD40 ligand (CD40L), Fas ligand (FasL) a apoptózu-indukující TNF ligand (TRAIL). Tyto cytokiny jsou zahrnuty jak ve fyziologických pochodech, tak ve vzniku systematického zánětu i akutní zánětlivé reakce, lýze nádorových buněk i apoptóze (Chu, 2013).

TNF- $\alpha$  je produkován hlavně makrofágy, zatímco místem produkce TNF- $\beta$  jsou převážně T-lymfocyty. Oba však mohou být produkovány tukovými buňkami. Rozlišujeme dvě formy TNF- $\alpha$ , a to jednak formu solubilní (sTNF- $\alpha$ ) a jednak formu, vázanou na membránu (mTNF- $\alpha$ ) (Chu, 2013).

Gen, kódující TNF- $\alpha$  je lokalizován na šestém chromozomu a je předcházen genem pro TNF- $\beta$ . Oba geny mají velikost okolo 3 kb a obsahují čtyři exony (Chu, 2013).

TNF- $\alpha$  se podílí jak na udržování důležitých fyziologických pochodů, tak může mít za určitých podmínek patologický vliv na organismus. TNF- $\alpha$ , jak již název tohoto cytokinu napovídá, způsobuje nekrózu nádorových buněk i apoptózu. Dále hraje roli při regulaci cirkadiánního rytmu, embryonálního vývoje a vzniku zárodečných center lymfatických orgánů. TNF- $\alpha$  je také důležitým mediátorem imunitního systému, díky jeho pyrogenním vlastnostem (Chu, 2013).

TNF- $\alpha$  je schopen indukovat sekreci sám sebe a dále i ostatních prozánětlivých cytokinů a chemokinů; společně s nimi se podílí na vzniku autoimunitních onemocnění, jako jsou revmatoidní artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida či systémový *lupus erythematosus* (Chu, 2013).

Kvůli své systémově prozánětlivé povaze nebyl TNF- $\alpha$  nikdy brán v úvahu jako lék, užívaný při léčbě rakoviny. Na druhou stranu jej ale lze využít při regionální léčbě kožního melanomu, protože je v místě podání schopen nekrotizovat a destruovat nádorové kapiláry. Proto TNF- $\alpha$  může v některých případech zvyšovat účinnost chemoterapie. Na úrovni systémových autoimunitních chorob se dnes uplatňuje léčba podáváním anti-TNF, nicméně při této léčbě byly pozorovány některé vedlejší efekty, jako je zvýšení náchylnosti k toxickým onemocněním či infekci tuberkulózou. TNF- $\alpha$  je v dnešní době předmětem mnoha výzkumů, protože hlubší porozumění TNF- $\alpha$  na molekulární úrovni by mohlo vést ke vzniku nové

generace anti-TNF terapií, vedoucích k účinnější léčbě imunitních onemocnění a zánětlivých procesů spojených s rakovinou (Chu, 2013).

#### 4.4 IL-6

IL-6 (interleukin-6) je cirkulujícím cytokinem, který je secernován širokou škálou buněk, včetně aktivovaných makrofágů, lymfocytů a tukové tkáně. Produkce IL-6 probíhá jak v subkutánní tukové tkáni, tak i v perivaskulární tukové tkáni. Bylo dokázáno, že viscerální tuková tkáň přispívá k produkci IL-6 ve větším měřítku, než subkutánní. Až třetina celkového množství IL-6 v organismu pochází právě z tukové tkáně. U zdravých jedinců se produkce IL-6 a stejně tak i jeho celková systémová koncentrace zvyšuje s nárůstem množství tělesné tukové tkáně. IL-6 je považován za hlavní regulátor, zodpovědný za akutní hepatální imunitní odpověď. Proto tuková tkáň, přispívající podstatnou částí k celkovému množství cirkulujícího IL-6, propojuje obezitu se zánětlivým stavem organismu. Produkce IL-6 tukovou tkání je několikanásobně větší během večera, než okolo poledne bez ohledu na to, zda organismus přijímá potravu s normálním či vysokým obsahem cukrů a tuků (na rozdíl od produkce leptinu) (Libby a Rocha Zorzanelli, 2018; Mohamed-Ali a kol., 1997; Yudkin a kol., 2000).

IL-6 zvyšuje bazální příjem glukózy, snižuje inzulínovou senzitivitu, zvyšuje uvolňování adhezivních molekul endoteliálními buňkami a fibrinogenu z hepatocytů. Existuje úzký vztah mezi koncentrací cirkulujících cytokinů IL-6, TNF- $\alpha$  a C-reaktivního proteinu a znaky metabolického syndromu (Yudkin a kol., 2000).

Působení IL-6 na imunitní systém je rozmanité. IL-6 byl původně identifikován jako lymfokin, způsobující konečnou maturaci B-lymfocytů v plazmatické buňky, produkující protilátky. IL-6 je tedy schopen v jisté míře zvýšit produkci IgM, IgG a IgA (Yudkin a kol., 2000).

IL-6 je jedním z nejdůležitějších cytokinů akutní zánětlivé reakce. Akutní zánětlivá odpověď organismu je systémová reakce na přítomnost tkáňového poškození. Je charakterizována leukocytózou, zvýšenou teplotou, zvýšenou propustností kapilár společně se zvýšenými hladinami proteinů akutní fáze. Biosyntéza proteinů akutní fáze je zvýšena právě díky cytokinům jako jsou IL-6, ale i TNF- $\alpha$ . IL-6 spolu s proteiny akutní fáze přispívá k aktivaci monocytů v cévní stěně, což vede k lokálnímu ukládání fibrinogenu a aktivaci trombocytů, popř. změně jejich množství v krvi. IL-6 snižuje účinnost lipoproteinové lipázy, a

tak dochází ke zvýšené nabídce LDL částic monocytům, které se mění v pěnové buňky. IL-6 proto hraje důležitou roli při formaci ateromových plátů a rozvoji aterosklerózy (Yudkin a kol., 2000).

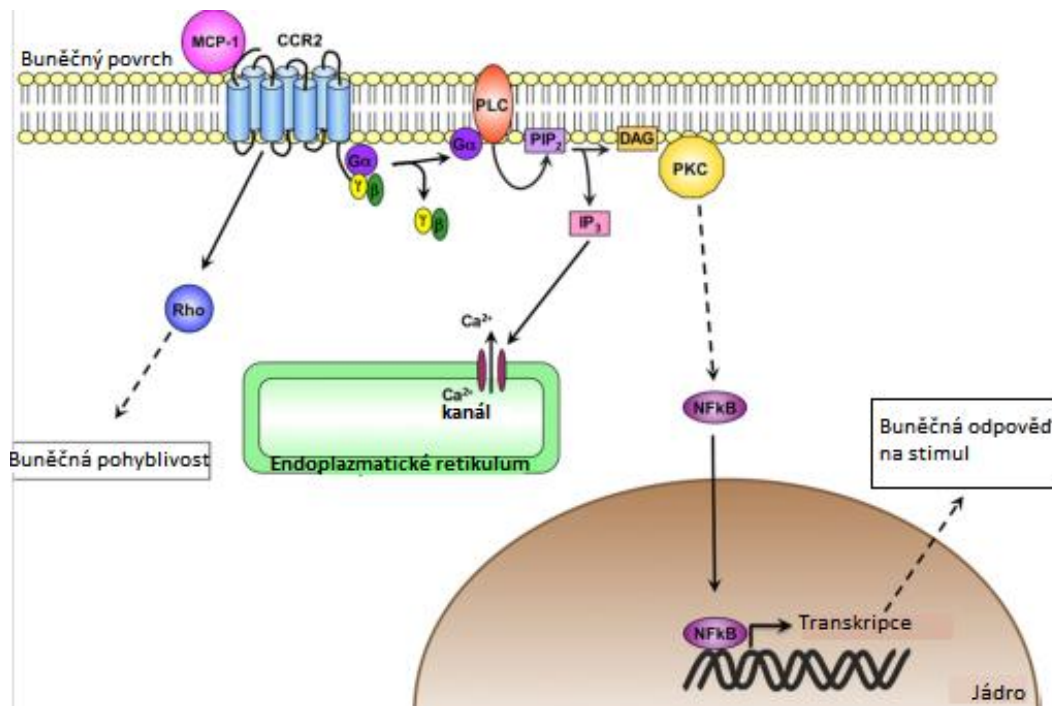
Psychický stres je jedním z faktorů, zvyšujících hladinu cirkulujícího IL-6. Katecholaminy mají přímý vliv na sekreci IL-6 z tukové tkáně, zatímco sekreci z buněk imunitního systému inhibují. IL-6 má na oplátku také stimulační vliv na hypotalamo-hypofyzární systém. Zvyšuje totiž sekreci kortikoliberinu v hypotalamu, čímž zároveň zodpovídá i za sekreci kortikotropního hormonu v adenohipofýze a dále kortizolu v nadledvinách. Takovéto narušení hypotalamo-hypofyzární osy může vést ke vzniku centrální obezity, dyslipidémie a inzulínové rezistence – s narůstajícím objemem viscerální tukové tkáně se potom sekrece IL-6 dále více a více zvyšuje (Yudkin a kol., 2000).

#### 4.5 MCP-1

MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) je členem  $\beta$ -chemokinové rodiny a jedním z klíčových molekul, zahrnutých při iniciaci zánětu. Tento protein je složen ze 76 aminokyselin a jeho gen se nachází na sedmáctém chromozomu. Lidský MCP-1 gen obsahuje tři exony o velikosti 145, 118 a 478 bp a dva introny s velikostí 800 a 385 bp. MCP-1 spouští chemotaxi a transendoteliální migraci monocytů do zánětlivých ložisek díky tomu, že interaguje s membránovým CC chemokinovým receptorem 2 (CCR2) monocytů (Panee, 2012; Melgarejo a kol., 2009).

Hlavní receptor, vázající MCP-1 je tedy CCR2, který je složen ze dvou izoform – CCR2A a CCR2B, přičemž obě tyto izoformy jsou kódovány stejným genem, ale liší se odlišným posttranslačním sestřihem a poté odlišným terminálním karboxylovým koncem. U lidských monocytů převládá CCR2B izoforma. Jakmile se monocyty začnou diferencovat v makrofágy, dochází k redukci obou izoform MCP-1 receptorů (Panee, 2012).

CCR2 je jedním z membránových receptorů, spřažených s G-proteinem. Po navázání na CCR2 je zajištěn chemotaktický efekt MCP-1, jež má za cíl aktivaci a migraci buněk. Jakmile jsou tyto receptory aktivovány, spouštějí kaskádu buněčných pochodů, zahrnující tvorbu inositol-trifosfátu, uvolnění intracelulárních vápenatých iontů a aktivaci protein-kinázy C. Tato signální cesta přímo řídí a reguluje pohyb buněk (viz obrázek 11). CCR2 jsou vyjádřeny konstitutivně na povrchu monocytů, zatímco jejich přítomnost na povrchu T-lymfocytů je možná až po jejich aktivaci (Melgarejo a kol., 2009).



Obrázek 11 - Přehled signálních cest, aktivovaných ligací MCP-1 na receptor CCR2

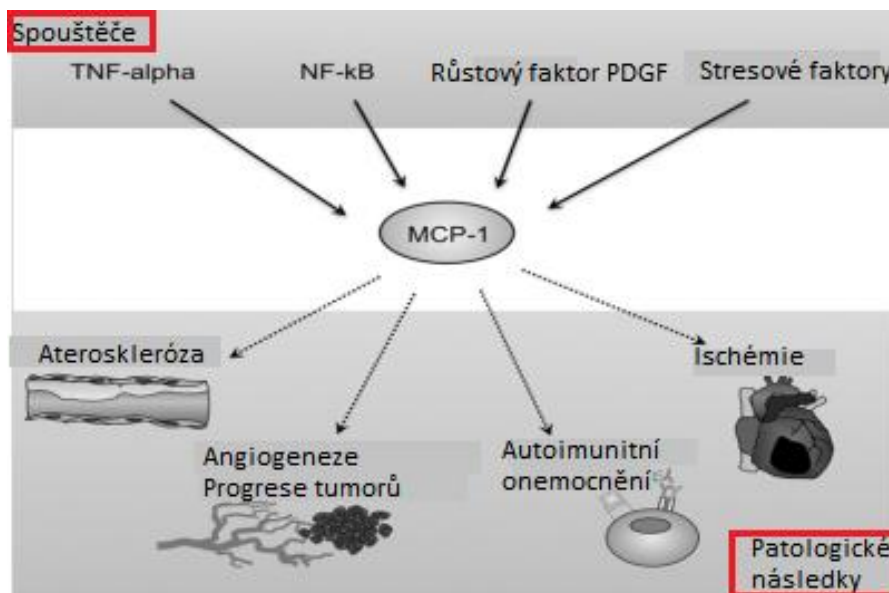
(Melgarejo a kol., 2009)

Expresse  $\beta$ -chemokinů a jejich receptorů (tedy MCP-1 a CCR2) je zvýšena ve viscerální i subkutánní tukové tkáni u obézních jedinců. U těchto jedinců je exprese MCP-1 v porovnání se subkutánní tukovou tkání zvýšena v oblasti omenta, což je paralelně doprovázeno zvýšenou infiltrací makrofágů do omentálního tuku. Bylo pozorováno, že 1,25-dihydroxycholecalciferol (hormonálně aktivní forma vitamínu D) má inhibiční vliv na produkci MCP-1 v lidských adipocytech. Při obezitě je také zvýšená celková hladina cirkulujícího množství MCP-1. Ke zvýšení celkové plazmatické hladiny MCP-1 dochází přijímáním stravy bohaté na fruktózu, snížit se může stravou o nízkém glykemickém indexu. Hladinu MCP-1 regulují parathyroidální hormony (Panee, 2012).

MCP-1 hraje klíčovou roli v mnoha patologických změnách (viz obrázek 12). Vyznačuje se např. tím, že indukuje hypersenzitivní reakce, čímž se podílí na vzniku alergických zánětlivých reakcí, zprostředkovaných žírnými buňkami a bazofilními granulocyty. Tyto alergické reakce zahrnují např. syntézu leukotrienu, uvolnění histaminu či zvýšenou chemotaxi (Melgarejo a kol., 2009).

Zvýšená exprese MCP-1 byla prokázána v některých tumorech (gliom či nádory vaječníků, prsu nebo jícnu). MCP-1 podporuje infiltraci makrofágů do těchto nádorových tkání a zároveň vaskularizaci nádorových ložisek. Angiogeneze je buď zprostředkována přímo účinkem MCP-1 nebo nepřímo, rekrutací buněk schopných produkovat angiogenní

růstové faktory, jako je např. vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor). Byla též prokázána spojitost mezi zvýšenou krevní hladinou MCP-1 a rychlejší progresí nádorových onemocnění (Melgarejo a kol., 2009).



Obrázek 12 - Faktory stimující produkci MCP-1 a patologické procesy, spojené s jeho nadměrnou produkcí

(Melgarejo a kol., 2009)

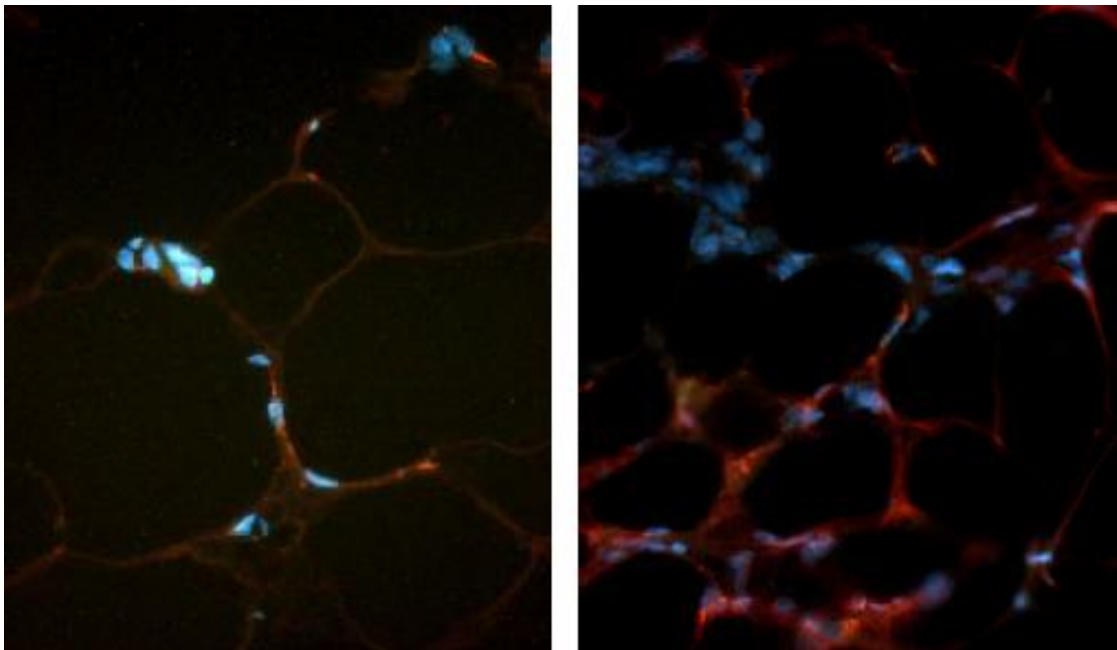
V budoucnu bude třeba zabývat se signálními cestami MCP-1 na molekulární úrovni mnohem hlouběji, nicméně všechny evidované znalosti o tomto chemokinu poukazují na skutečnost, že MCP-1 je možné považovat za cíl léčby zánětlivých onemocnění, jako jsou ateroskleróza nebo rakovina. Například epigalokatechin galát, hlavní komponenta zeleného čaje, má redukující účinky jak na expresi MCP-1, tak i na schopnost lidských žírných buněk rekrutovat monocyty. Účinek této látky je tedy možné využít v rámci terapeutické léčby u pacientů se zvýšenou hladinou MCP-1 (Panee, 2012; Melgarejo a kol., 2009).

#### 4.6 Omentin

Omentin, též intelectin, je protein secernovaný viscerální tukovou tkání, který zvyšuje inzulínovou senzitivitu v adipocytech. Gen kódující omentin se nachází na prvním chromozomu. Omentin je protein, složený z 313 aminokyselin (Schäffler a kol., 2005; Yang a kol., 2006; Tan a kol. 2010).

Analýza různých tkání prokázala, že exprese omentinu je nejvyšší v omentálním tuku. Obrázek č. 13 ukazuje imunofluorescentní detekci omentinu v břišní subkutánní tukové tkáni

(vlevo) a v *omentu* (vpravo); obě tukové tkáně byly inkubovány s polyklonálními anti-omentin protilátkami. Omentin je značen sytě červenou barvou, jak lze vidět na pravém obrázku. V dalších tkáních, jako jsou střeva, plíce, srdce či ledviny je exprese omentinu mnohem nižší a v subkutánní tkáni nedochází k žádné expresi tohoto adipokinu. Omentin je produkován z větší části stromální vaskulární frakcí tukové tkáně, a z menší části potom i přímo adipocyty. Proto je možné stromální vaskulární buňky považovat za dominantní zdroj omentinu v tukové tkáni (Yang a kol., 2006).



Obrázek 13 - Imunofluorescentní detekce omentinu za použití polyklonální anti-omentin protilátky. Červeně je zbarven omentin a kontrastní modrou barvou jsou zvýrazněna jádra tukových buněk

(Ernst a Sinal, 2010)

Studie, zabývající se signálními cestami omentinu poukazují na fakt, že omentin nemá vliv na bazální příjem glukózy buňkami. Omentin naopak významně zvyšuje glukózový příjem, stimulovaný inzulinem o cca 50 %. Omentin tedy hraje důležitou roli při inzulinem-indukovaném příjmu glukózy omentálními adipocyty (Yang a kol., 2006).

Při obezitě dochází k různým změnám v sekreci adipocytů – jejich produkce může být zvýšena (např. leptin) a nebo snížena (např. adiponektin). Hladina cirkulujícího omentinu a jeho exprese viscerální tukovou tkání je při obezitě snížena. Hladina cirkulujícího omentinu tudíž negativně koreluje se znaky obezity. Referenční plazmatické hodnoty omentinu byly imunoprecipitačními metodami stanoveny v rozmezí 0,1 – 1  $\mu\text{g/ml}$ . Plazmatická hladina omentinu se zvyšuje, pokud dojde k úbytku váhy jedince a při příjmu

potravy, s nízkým kalorickým obsahem; tyto stavy jsou zároveň spojené se zlepšením inzulinové senzitivity periferních tkání (Yang a kol., 2006; Tan a kol., 2010).

Omentin moduluje syntézu endoteliálního NO, čímž se podílí na regulaci funkce endoteliálních buněk. Omentin dále aktivuje protein-kinázu B, což je druhý posel několika buněčných pochodů, jako je regulace glukózového metabolismu, buněčná proliferace či apoptóza. Bylo prokázáno, že omentin snižuje migraci imunokompetentních buněk a angiogenezi, indukovanou zánětlivými cytokiny jako je např. C-reaktivní protein (CRP). Exprese omentinu v omentální a epikardiální tukové tkáni je poměrně vysoká. Jak omentální, tak epikardiální tuková tkán je perivaskulárního charakteru, tudíž se u nich nenalézá žádná vazivová fascie, která by bránila difuzi adipokinů či volných mastných kyselin buňkami této tukové tkáně a pod nimi ležícími cévami. Proto je dnes vztah mezi hladinou omentinu a patogenezí aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocněním předmětem studií, které se zaměřují na jeho možné terapeutické využití (Rao a kol., 2018; Tan a kol., 2010).

#### 4.7 Chemerin

Chemerin, také znám pod názvy TIG2 a RARRES2, je nedávno objeveným adipocytokinem, o velikosti 18 kDa (Roh a kol., 2007).

Chemerin je ligandem chemerinového receptoru, dále známým pod názvem chemokine-like receptor 1 (ChemR23). Chemerinový receptor byl izolován a identifikován jako jeden z členů rodiny receptorů, spřažených s G proteinem (Roh a kol., 2007).

Chemerinový receptor může dále navazovat i jiné ligandy, než chemerin samotný. Resolvin E1, bioaktivní produkt vzniklý oxidací kyseliny eikosapentaenové, který má protizánětlivé účinky je jednou z látek, které se mohou vázat na chemerinový receptor. Proto ne jen chemerin sám, ale i ostatní látky, vázající se na tento receptor, přítomný na povrchu adipocytů, mohou regulovat metabolismus buněk tukové tkáně (Roh a kol., 2007).

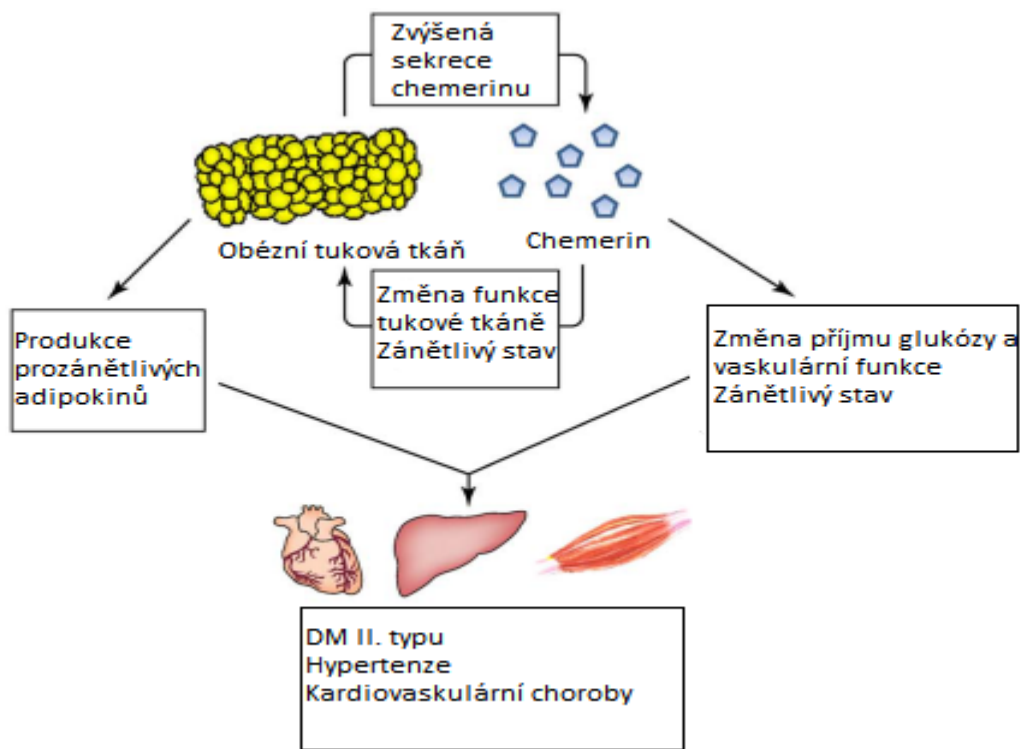
Zvýšené exprese chemerinu a jeho receptoru ChemR23 lze *in vivo* dosáhnout diferenciací preadipocytů ve zralé adipocyty. Této up-regulace je též možno dosáhnout *in vitro*, díky hormonálně indukované diferenciaci 3T3-L1 buněk (tj. buňky, morfologicky připomínající fibroblasty, které za vhodně zvolených podmínek diferencují v buňky, mající fenotyp tukových buněk) (Ernst a Sinal, 2010; Roh a kol., 2007).

Jednou z nejdůležitějších funkcí chemerinu je chemotaxe nezralých dendritických buněk a makrofágů. Chemerin takového biologického účinku dosahuje díky receptoru CMKLR1, který je ze široka exprimován řadou imunokompetentních buněk jako jsou NK buňky, makrofágy či myeloidní dendritické buňky. Sérová hladina chemerinu potom pozitivně koreluje s cirkulující hladinou prozánětlivých cytokinů jako TNF- $\alpha$ , CRP nebo IL-6, z čehož vyplývá propojení biologického účinku chemerinu s imunitním systémem (Ernst a Sinal, 2010; Regan-Komito a kol., 2017).

Lupénka neboli psoriáza, je chronické zánětlivé onemocnění postihující klouby. U tohoto onemocnění nalzáme zvýšené hladiny chemerinu, které se vyskytují v kloubních lézích. Zvýšené jsou zde také efektorové buňky vrozeného imunitního systému. Chemerin zde hraje roli markeru, typického pro rané stádium tvorby kloubních lézí a zároveň zde rekrutuje plazmacytoidní dendritické buňky, které zde produkují zánětlivé cytokiny (Ernst a Sinal, 2010).

Jak bylo zmíněno výše, funguje chemerin jako parakrinní chemoatraktant pro imunokompetentní buňky, čímž přispívá k rozvoji zánětlivých ložisek v bílé tukové tkáni a tedy i k obezitě. Bílá tuková tkáň je dobře vaskularizována, přičemž inhibice další angiogeneze zabraňuje růstu této tkáně a tím i rozvoji obezity či kardiovaskulárního onemocnění. Jednou z dalších funkcí chemerinu je indukce angiogeneze, a proto zvýšená exprese chemerinu během adipogeneze může též přispívat k růstu objemu tukové tkáně, který způsobí obezitu (Ernst a Sinal, 2010).

Sekrece chemerinu v bílé tukové tkáni je tedy během obezity zvýšena. Chemerin podněcuje diferenciaci adipocytů a angiogenezi, což jsou procesy typické pro expanzi bílé tukové tkáně. Chemerin je též prozánětlivým adipokinem, způsobujícím zvýšení sekrece dalších prozánětlivých a prodiabetických cytokinů, které dále pozměňují metabolické funkce tukové tkáně a mají negativní dopad na organismus na systémové úrovni, projevující se vznikem inzulínové rezistence, změnami v metabolismu glukózy a lipidů a změnou propustnosti cévní stěny. Obrázek č. 14 schematicky shrnuje dopad metabolického účinku chemerinu na organismus (Ernst a Sinal, 2010).



Obrázek 14 - Schematický přehled účinků chemerinu na organismus

(Ernst a Sinal, 2010)

## 5 Závěr

Adipokiny jsou hormonální působky, produkované tukovou tkání. Adipokiny produkované perivaskulární tukovou tkání zásadně ovlivňují tonus hladké svaloviny cév, které tuková tkáň obklopuje. Adipokiny, dle svého charakteru, způsobují vazokonstrikci nebo vazodilataci, hrají důležitou roli v metabolismu tukové tkáně a ovlivňují její vlastnosti.

Mezi kontrahující adipocytokiny lze řadit leptin, visfatin, MCP-1 či IL-6 a další. Hlavními zástupci relaxačních adipocytokinů jsou adiponektin či ADRF. Zda bude parakrinní efekt protektivní nebo prozánětlivé povahy záleží na několika faktorech, z nichž nejdůležitějším je patofyziologický stav organismu. Perivaskulární tuková tkáň inhibuje vazokonstrikci a zvyšuje dostupnost oxidu dusnatého u zdravých jedinců, zatímco u jedinců s metabolickým syndromem je rozsah vazodilatačního efektu dramaticky snížen. Lze říci, že obezita všeobecně vede ke změnám vlastností perivaskulární tukové tkáně.

Neustálé prohlubování znalostí o fungování jednotlivých adipokinů, cytokinů a chemokinů na molekulární úrovni vede ke zlepšení a zkvalitnění léčby metabolického syndromu a patologických stavů s ním spojených, jako je ateroskleróza a její komplikace.

## Použitá literatura

ACHIKE, F. I., N. P. TO, H. WANG, C. KWAN. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* [online]. 2011, vol. 38, issue 1, s. 1-10 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05460.x. ISSN 1440-1681.

AVRAM, A. S., M. M. AVRAM, W. D. JAMES. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2005, vol. 53, issue 4, s. 671-683 [cit. 2017-03-19]. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.05.015. ISSN 0190-9622.

BANKS, W. A. The many lives of leptin. *Peptides* [online]. 2004, vol. 25, issue 3, s. 331-338 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.02.014. ISSN 0196-9781.

CHUN-CHING, S., CH. MEI-HSING, L. CHENG-HSIU. Validation of the Antidiabetic and Hypolipidemic Effects of *Clitocybe nuda* by Assessment of Glucose Transporter 4 and Gluconeogenesis and AMPK Phosphorylation in Streptozotocin-Induced Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [online]. 2014, vol. 2014, s. 15 [cit. 2018-04-11]. DOI: [10.1155/2014/705636](https://doi.org/10.1155/2014/705636) ISSN: 1741-4288

DESPRÉS, J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* [online]. 2012, vol. 126, issue 10 [cit. 2017-03-19]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264. ISSN 0009-7322.

ERNST, M. C., C. J. SINAL. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [online]. 2010, vol. 21, issue 11, s. 660-667 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.001. ISSN 1043-2760.

FASSHAUER, M., R. PASCHKE, M. STUMVOLL. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie* [online]. 2004, vol. 86, issue 11, s. 779-784 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.09.016. ISSN 0300-9084.

FRIEDMAN, J. M., J. L. HALAAS. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* [online]. 1998, vol. 395, issue 6704, s. 727-822 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1038/27376. ISSN 0028-0836.

GALIC, S., J. S. OAKHILL, G. R. STEINBERG. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 2010, vol. 316, issue 2, s. 129-139 [cit. 2017-03-26]. DOI 10.1016/j.mce.2009.08.018. ISSN 0303-7207.

GIL-CAMPOS, M., R. CANETE, A. GIL. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition* [online]. 2004, vol. 23, issue 5, s. 963-974 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.04.010. ISSN 0261-5614.

GOLLASCH, M., G. DUBROVSKA. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends in Pharmacological Sciences* [online]. 2004, vol. 25, issue 12, s. 647-653 [cit. 2017-05-19]. DOI: 10.1016/j.tips.2004.10.005. ISSN 0165-6147.

HAINER, V. a kolektiv. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada Publishing a.s., 2011. 422 s. ISBN 978-80-247-3252-7

HOTTA, K., T. FUNAHASHI, Y. ARITA a kol. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online]. 2000, vol. 20, issue 6, s. 1595-1599 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1161/01.ATV.20.6.1595. ISSN 1524-4636.

HOTAMISLIGIL, G. S., P. ARNER, J. F. CARO, R. L. ATKINSON, B. M. SPIEGELMAN. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1995, vol. 95, issue 5, s. 2409-2415 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1172/JCI117936. ISSN 1558-8238.

CHU, W. Tumor necrosis factor. *Cancer Letters* [online]. 2013, vol. 328, issue 2, s. 222-225 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.10.014. ISSN 0304-3835.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews* [online]. 2010, vol. 11, issue 1, s. 11-18 [cit. 2017-03-19]. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x. ISSN 1467-789X.

JUNQUEIRA, C. L., J. CARNEIRO, R. O. KELLEY. *Základy histologie*. Vyd. 7. Jinočany: H & H, 1997.502 s. ISBN 80-85787-37-7

KADOWAKI, T., T. YAMAUCHI. Adipocentin and Adiponectin Receptors. *Endocrine reviews* [online]. 2005, vol. 26, issue 3, s. 439-451 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1210/er.2005-0005. ISSN 0163-769X.

KADOWAKI, T., T. YAMAUCHI, N. KUBOTA, K. HARA, K. UEKI, K. TOBE. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 2006, vol. 116, issue 7, s. 1784-1792 [cit. 2018-06-16]. DOI: 10.1172/JCI29126. ISSN 1558-8238.

KERSHAW, E. E., J. S. FLIER. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* [online]. 2004, vol. 89, issue 6, s. 2548-2556 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1210/jc.2004-0395. ISSN 1945-7197.

LIBBY P., V. ZORZANELLI ROCHA. All roads lead to IL-6: A central hub of cardiometabolic signaling. *International Journal of Cardiology* [online]. 2018, vol. 259, s. 213-215 [cit. 2018-06-16]. DOI 10.1016/j.ijcard.2018.02.062. ISSN 0167-5273

LÜLLMANN-RAUCH, R. *Histologie*. Praha: Grada, 2012. 438 s. ISBN 978-802-4737-294.

MAENHAUT, N., J. VAN DE VOORDE. Regulation of vascular tone by adipocytes. *BMC Medicine* [online]. 2001, vol. 9, issue 25 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1186/1741-7015-9-25. ISSN 1741-7015.

MELGAREJO, E., M. Á. MEDINA, F. SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, J. L. URDIALES. Monocyte chemoattractant protein-1: A key mediator in inflammatory processes. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology* [online]. 2009, vol. 41, issue 5, s. 998-1001 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.07.018. ISSN 1357-2725.

MIKLÍKOVÁ, I. *Tuková tkáň jako endokrinní orgán* [online]. Brno, 2013 [cit. 2017-03-19]. 44 s. Bakalářská práce. Masarykova Univerzita, Fakulta sportovních studií. Vedoucí práce Mgr. Michaela Hejmalová.

MOHAMED-ALI, V., S. GOODRICK, A. RAWESH, D. R. KATZ, J. M. MILES, J. S. YUDKIN, S. KLEIN, S. W. COPPACK. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , in Vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [online]. 1997, vol. 82, issue 12, s. 4196-4200 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4450. ISSN 1945-7197.

NAVA, E., S. LLORENS. The paracrine control of vascular motion. A historical perspective. *Pharmacological Research* [online]. 2016, vol. 113, Part A, s. 125-145 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.08.003. ISSN 1043-6618.

Online obrázek: Lokalizace hnědé tukové tkáně u batolete. Autor: Adnav. Datum zveřejnění: 2. 7. 2011. [cit. 2017-03-19]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/images/6/66/Hn%C4%9Bd%C3%A1\\_tukov%C3%A1\\_tk%C3%A1l%C5%88.png](https://www.wikiskripta.eu/images/6/66/Hn%C4%9Bd%C3%A1_tukov%C3%A1_tk%C3%A1l%C5%88.png)

Online obrázek: Histologický řez bílou tukovou tkání. Autor: Prihodo. Datum zveřejnění: 9. 2. 2012. [cit. 2017-03-19]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:B%C3%ADl%C3%A1\\_tukov%C3%A1\\_tk%C3%A1l%C5%88\\_2.jpg](https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:B%C3%ADl%C3%A1_tukov%C3%A1_tk%C3%A1l%C5%88_2.jpg)

Online obrázek: Histologický řez hnědou tukovou tkání. Autor: Prihodo. Datum zveřejnění: 9. 2. 2012. [cit. 2017-03-19]. Dostupné z: [https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:22\\_a\\_Hnedy\\_tuk\\_100x.jpg](https://www.wikiskripta.eu/w/Soubor:22_a_Hnedy_tuk_100x.jpg)

O'ROURKE, R. A., a kol. *Kardiologie. Hurstův manuál pro praxi*. Vyd. 12. Praha: Grada Publishing, 2010. 767 s. ISBN 978-80-247-3175-9

PANEE, J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* [online]. 2012, vol. 60, issue 1, s. 1-12 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.018. ISSN 1043-4666.

PAULSEN, D. F. *Histologie a buněčná biologie: opakování a příprava ke zkouškám*. Jinočany: H & H Vyšehradská, s.r o., 2004. 433 s. ISBN 80-7319-024-9

PERRIER, S., F. DARAKHSHAN, E. HAJDUCH. L-1 receptor antagonist in metabolic diseases: Dr Jekyll or Mr Hyde? *FEBS Letters* [online]. 2006, vol. 580, issue 27, s. 6289–6294 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.10.061. ISSN 1873-3468.

RAJSHEKER, S., D. MANKA, A. L. BLOMKALNS, T. K. CHATTERJEE, L. L. STOLL, N. L. WEINTRAUB. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2010, vol. 10, issue 2, s. 191-196 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1016/j.coph.2009.11.005. ISSN 1471-4892.

RAO, S., Y. HU, P. XIE, J. CAO, Z. WANG, J. LIU, H. YIN, J. HUANG, Y. TAN, J. LUO, M. LUO, S. TANG, T. CHEN, L. YUAN, E. LIAO, R. XU, Z. LIU, C. CHEN. Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines. *Bone research* [online]. 2018, vol. 6, article number 9 [cit. 2018-06-17]. DOI: 10.1038/s41413-018-0012-0 ISSN 2095-6231

REGAN-KOMITO, D., S. VALARIS, T. S. KAPELLOS, C. RECIO, L. TAYLOR, D. R. GREAVES, A. J. IQBAL. Absence of the Non-Signalling Chemerin Receptor CCRL2 Exacerbates Acute Inflammatory Responses In Vivo. *Frontiers in Immunology* [online]. 2017, vol. 8, s. 1621 [cit. 2018-06-17]. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01621.

ROH, S., S. SONG, K. CHOI, K. KATOH, V. WITTAMER, M. PARMENTIER, S. SASAKI. Chemerin – A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and Biophysical research Communications* [online]. 2007, vol. 362, issue 4, s. 1013-1018 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.08.104. ISSN 0006-291X.

RAVUSSIN, E., J. GALGANI. The Implication of Brown Adipose Tissue for Humans. *Annual Review of Nutrition* [online]. 2011, vol. 31, s. 33-47 [cit. 2018-04-11]. DOI: 10.1146/072610-145209 ISSN: 1545-4312

SCHÄFFLER, A., M. NEUMEIER, H. HERFARTH, A. FÜRST, J. SCHÖLMERICH, C. BÜCHLER. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Gene Structure and Expression* [online]. 2005, vol. 1732, issue 1-3, s. 96-102 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.bbaexp.2005.11.005. ISSN 0167-4781.

SIEGEL-AXEL, D. I., H. U. HÄRING. Perivascular adipose tissue: An unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* [online]. 2016, vol. 17, issue 1, s. 51-60 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1007/s11154-016-9346-3. ISSN 1573-2606.

SVAČINA, Š., a kol. *Poruchy metabolismu a výživy*. 1. vyd. Praha: Galén, 2010. 505 s. ISBN 978-807-2626-762.

TAN, B. K., R. ADYA, H. S. RANDEVA. Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Trends in Cardiovascular Medicine* [online]. 2010, vol. 20, issue 5, s. 143-148 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/j.tcm.2010.12.002. ISSN 1050-1738.

VÁZQUEZ-VELA, M. E. F., N. TORRES, A. R. TOVAR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Archives of Medical Research* [online]. 2008, vol. 39, issue 8, s. 715-728 [cit. 2017-03-26]. DOI: 10.1016/j.arcmed.2008.09.005. ISSN 0188-4409.

VERHAGEN, S. N., F. L. J. VISSEREN. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis* [online]. 2011, vol. 214, issue 1, s. 3-10 [cit. 2017-03-22]. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034. ISSN 0021-9150.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *World health organization: Media centre* [online]. 2016 [cit. 2017-03-11] Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

YAMAUCHI, T., J. KAMON, H. WAKI a kol. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature medicine* [online]. 2001, vol. 7, issue 8, s. 941-946 [cit. 2017-05-07]. DOI: 10.1038/90984. ISSN 1546-170X.

YANG, R., M. LEE, H. HU, J. PRAY, H. WU, B. C. HANSEN, A. R. SHULDINER, S. K. FRIED, J. C. MCLENITHAN, D. GONG. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* [online]. 2006, vol. 290, issue 6, s. 1253-1261 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1152/ajpendo.00572.2004. ISSN 1522-1555.

YUDKIN, J. S., M. KUMARI, S. E. HUMPHRIES, V. MOHAMED-ALI. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* [online]. 2000, vol. 148, issue 2, s. 209-214 [cit. 2017-05-20]. DOI: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3. ISSN 0021-9150.