

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Klára KALÁBOVÁ

**ÚLOHA ADIPONEKTINU U OBEZITY A DIABETES MELLITUS
2. TYPU**

**THE ROLE OF ADIPONECTIN IN OBESITY AND TYPE 2 DIABETES
MELLITUS**

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Praha, 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 12. května 2012

.....
podpis

Poděkování

Děkuji svému školiteli, prof. MUDr. Martinu Haluzíkovi, DrSc., za jeho čas, ochotu, motivaci a cenné rady, kterými mi při vypracování této práce pomohl.

Obsah

Obsah.....	1
Abstrakt.....	3
Seznam zkratk	4
1 Úvod a cíle práce	5
2 Tuková tkáň	6
2.1 Typy tukové tkáně	6
2.2 Funkce tukové tkáně.....	6
3 Funkce a struktura adiponektinu	9
3.1 Objev adiponektinu.....	9
3.2 Formy.....	9
3.3 Výskyt a lokální funkce.....	9
3.4 Regulace sérové koncentrace a mRNA exprese adiponektinu	10
3.5 Receptory.....	11
3.6 Hlavní účinky adiponektinu.....	12
4 Výzkum adiponektinu na myších modelech	14
4.1 Modely s knockoutem nebo zvýšenou mírou exprese adiponektinu a jeho receptorů	14
4.2 Změny u experimentálních modelů obezity a DM 2. typu	15
5 Možný význam adiponektinu u pacientů s malnutricí	16
5.1 Obecný úvod.....	16
5.2 Nutriční a hormonální změny u pacientů s mentální anorexií a bulimií	17
5.3 Změny sérových koncentrací adiponektinu u pacientek s mentální anorexií a bulimií, vliv nutriční intervence	17
6 Možný význam adiponektinu u pacientů s obezitou	18
6.1 Obezita.....	18
6.2 Nutriční a hormonální změny u pacientů s obezitou	19

6.3	Změny genové exprese adiponektinu a jeho receptorů u pacientů s obezitou.....	19
6.4	Změny sérových koncentrací adiponektinu u pacientů s obezitou	20
7	Adiponektin a diabetes.....	21
7.1	Metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu	21
7.2	Mechanismus působení adiponektinu na inzulinovou senzitivitu.....	22
7.3	Změny sérové koncentrace a mRNA exprese adiponektinu u pacientů s DM 2. typu	23
8	Možná role adiponektinu jako léku.....	24
9	Závěr	26
	Citovaná literatura	27

Abstrakt

Adiponektin je jeden z mnoha hormonů vylučovaných tukovou tkání. Tento hormon se v krevním séru objevuje ve vysokých koncentracích - tvoří až 0,01% veškerých plazmatických proteinů a je tak mnohonásobně koncentrovanější než inzulin. Jeho hladiny negativně korelují s rozvojem obezity, čímž se odlišuje od většiny ostatních hormonů tukové tkáně. Adiponektin působí prostřednictvím vazby na jeden ze dvou adiponektinových receptorů. Každý z těchto receptorů při vazbě k adiponektinu aktivuje jinou signální kaskádu a má tak do určité míry jinou funkci. Zkoumání změn sérových koncentrací a míry exprese adiponektinu zprvu probíhalo na myších modelech s knockoutem genu pro adiponektin. Postupně byla provedena také řada klinických studií zaměřených na změny sérových koncentrací adiponektinu, respektive jeho genové exprese u pacientů s obezitou, diabetem a celou řadou dalších onemocnění. Adiponektin je v současné době předmětem mnoha studií hlavně z důvodu jeho možného terapeutického účinku při léčbě diabetes mellitus 2. typu, inzulinové rezistence a dalších onemocnění.

Klíčová slova: tuková tkáň, adiponektin, diabetes mellitus 2. typu, obezita

Abstract

Adiponectin is one of many hormones secreted by adipose tissue. This hormone occurs in high concentrations in blood serum - makes up 0.01% of total plasma protein, so is much more concentrated than insulin. Its levels are inversely correlated with the development of obesity, which is different from most other hormones produced by adipose tissue. Adiponectin binds to one of two Adiponectin's receptors. Each of these receptors activates different signaling cascades and thus has slightly different function when bound to Adiponectin. Examinations of changes in serum concentrations and degree of expression of Adiponectin were performed on mice models with knockout of the gene for Adiponectin first. A series of clinical studies have been conducted which focused on changes of serum concentrations of Adiponectin, or more precisely its gene expression in patients with obesity, diabetes and many more other diseases. Adiponectin is currently subject of many studies, mainly for its potential therapeutic use in Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and other diseases treatment.

Key words: adipose tissue, Adiponectin, Type 2 diabetes mellitus, obesity

Seznam zkratek

11βHSD	β -hydroxysteroid dehydrogenase enzyme
Acrp30	adipocyte complement-related protein of 30 kDa
AdipoR1	adiponectin receptor 1
AdipoR1-KO	knockout modely pro AdipoR1
AdipoR2	adiponectin receptor 2
AdipoR2-KO	knockout modely pro AdipoR2
AMPK	5'-AMP-activated protein kinase
AN	anorexia nervosa
ApM1	adipose most abundant gene transcript 1
APPL	adaptor protein containing pleck
BADGE	bisfenol-A-diglycidylether
BMI	body mass index
BN	bulimia nervosa
CRP	C-reactive protein
DM2	type 2 diabetes mellitus
EFSA	the european food safety authority
GLUT4	type 4 glucose transporter
HGP	hepatic glucose production
HMW	high molecular weight
chow-fed	chow fenofibrate
IGF-1	insulin-like growth factor 1
KKAy	KK mice overexpressing the agouti protein
LDL	low density lipoprotein
MSR	macrophage scavenger receptor type A
PI3K	phosphatidylinositol-3-kinase
P-NA	purgativní typ mentální anorexie
POPs	persistent organic pollutants
PPAR gama	peroxisome proliferator-activated receptors gama
R-NA	restriktivní typ mentální anorexie
SNPs	single nucleotide polymorphisms
TNF	tumor necrosis factor alpha
TZ	thiazolidindiones
VLCD	very low calorie diet

1 Úvod a cíle práce

Tuková tkáň má mimo úlohy zásobárny energie a tepelného izolátoru také funkci endokrinní. Výzkum této funkce vedl k objevu řady nových hormonů jako například leptinu, rezistinu nebo adiponektinu. Počet těchto hormonů vlivem intenzivního výzkumu stále narůstá a jejich přesná funkce tak dosud není zcela objasněna. Adiponektin je v současné době předmětem mnoha studií hlavně z důvodu jeho možného terapeutického účinku při léčbě *diabetes mellitus* 2. typu, aterosklerózy, inzulinové rezistence a mnoha dalších onemocnění. Tento hormon je pozoruhodný mimo jiné také pro relativně velmi vysoké sérové koncentrace oproti jiným hormonům a je navíc jedním z mála faktorů, které jsou u obezity a diabetu 2. typu produkovány tukovou tkání ve snížené míře. Řada studií navíc prokazuje, že adiponektin má protizánětlivé účinky. Tato unikátní kombinace jej činí zajímavým terapeutickým cílem, jak bylo podrobněji uvedeno výše.

Cílem této práce je shrnout základní informace ohledně struktury, funkce a účinku adiponektinu a jeho receptorů. Dále se zaměřím na roli adiponektinu při obezitě, malnutrici, *diabetu mellitu* 2. typu, inzulinové rezistenci a rozvoji aterosklerotických komplikací.

2 Tuková tkáň

2.1 Typy tukové tkáně

Tuková tkáň je dělena na dva základní typy - na hnědou a bílou, které se od sebe výrazně liší (Hollenberg, 1970). Adipocyt bílé tukové tkáně obsahuje jednu velkou tukovou vakuolu. Oproti tomu hnědá tuková tkáň je charakteristická svou hnědou barvou, která je způsobena velkým počtem tukových kapének obsahujících mnoho mitochondrií. To souvisí s jednou z hlavních funkcí hnědé tukové tkáně - tvorbou tepla za současné spotřeby energie (Aldridge & Street, 1968). Tuto funkci bílá tuková tkáň postrádá. Ve své práci se dále budu zabývat pouze bílou tukovou tkání; její funkci rozeberu hlouběji v dalších kapitolách.

Adipocyty primárně vznikají z mezenchymálních kmenových buněk. Tyto kmenové buňky se nejdříve diferencují na adipoblasty, následně na preadipocyty a v konečné fázi dochází ke zrání na adipocyty (Löffler & Hauner, 1987). Tuková tkáň je složena převážně ze zralých adipocytů a stromavaskulární frakce. Stromavaskulární frakce zahrnuje preadipocyty, endoteliální buňky, fibroblasty, nervová vlákna a imunokompetentní buňky (Hauner, et al., 1989).

Bílá tuková tkáň se dle umístění dělí na viscerální (útrobní) a subkutánní (podkožní). U průměrného člověka je subkutánní tkáň zastoupena významně více než viscerální tuková tkáň (Chowdhury, et al., 1994). Z pohledu rozvoje metabolických onemocnění je ukládání tuku do útroh mnohem více rizikové (Kissebah & Krakower, 1994). Rozdíly v distribuci a množství tuku najdeme i mezi muži a ženami. Obecně rozlišujeme androidní (mužský) typ postavy, kde se tuk ukládá převážně do útroh v oblasti břicha a gynoidní (ženský) typ postavy, kde se tuk ukládá převážně v podkoží hýždí a stehen (Ross, et al., 1994).

2.2 Funkce tukové tkáně

Tukové tkáni byla dříve přisuzována převážně funkce energetické zásobárny, mechanické ochrany vnitřních orgánů proti nárazům a funkce tepelné izolace (Sethi & Vidal-Puig, 2007). V dnešní době je však známo, že tuková tkáň je také vysoce aktivním metabolickým a endokrinním orgánem.

Energie se v adipocytech ukládá ve formě triglyceridů, jejichž metabolismus je významně regulován inzulinem. Zvýšená hladina inzulinu v krvi a zároveň pokles glukagonu

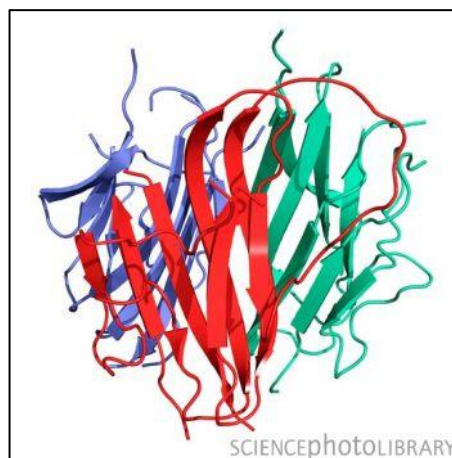
tak pozitivně reguluje ukládání tuků do adipocytů. Uvolňování energie uložené v adipocytech (lipolýza) je aktivováno zvýšenou hladinou glukagonu v krvi a stimulací sympatického nervového systému. Dochází k hydrolýze esterových vazeb triglyceridů účinkem hormon senzitivní lipázy. Z adipocytů se tak uvolní glycerol a volné mastné kyseliny, které jsou následně krví dopravovány do jater a svalů. Zde jsou použity při oxidaci mastných kyselin. Lipolýza je negativně regulovaná inzulinem (Holeček, 2006; Sethi & Vidal-Puig, 2007).

Důležitost funkce ukládání triglyceridů do tukové tkáně byla potvrzena studii na transgenních myších – na modelech se zcela chybějící tukovou tkání a u pacientů s lipoatrofickým diabetem (Reitman, et al., 1999; Garg, et al., 2001). V těchto případech docházelo k ukládání triglyceridů do jiných orgánů (tzv. ektopické ukládání tuku) a to převážně do jater a svalů, což vedlo k rozvoji těžké inzulinové rezistence a diabetu.

Výsledky studie Siiteriho a kolektivu z roku 1987, zabývající se možným vylučování prostaglandinů z tukové tkáně, daly vzniknout teorii, že má tuková tkáň i významnou endokrinní funkci (Siiteri, 1987). Tato teorie byla podpořena v roce 1993 objevem sekrece Tumor Necrosis Factoru alfa (TNF-alfa) z tukové tkáně (Hotamisligil, et al., 1993). Přímý důkaz o primární endokrinní sekreci tukové tkáně byl ale podán až v roce 1994, kdy byla v tukové tkáni objevena sekrece proteinu leptinu, produktu *ob* genu (Zhang, et al., 1994).

Bioaktivní peptidy (hormony) vylučované adipocyty a jinými buňkami tukové tkáně souhrnně označujeme jako adipokiny nebo adipocytokiny (Polák, et al., 2006).

Zaměříme-li se na konkrétní místo produkce hormonů, můžeme hormony tukové tkáně rozdělit na hormony vylučované pouze adipocyty (leptin, adiponektin – viz obrázek č. 1) a na hormony vylučované adipocyty i dalšími buňkami tukové tkáně (TNF alfa a další). Adipocytokinů již byla popsána celá řada, mezi dosud nejvíce studované patří například leptin, resistin, vistafin, TNF-alfa a adiponektin. Významným producentem hormonů a cytokinů v tukové tkáni jsou kromě adipocytů především imunokompetentní buňky. Imunokompetentní buňky se stávají zejména u pacientů s obezitou významným producentem prozánětlivých faktorů a jejich počet v tukové tkáni u



Obrázek č. 1 Sekundární struktura adiponektinu
Zdroj: <http://www.sciencephoto.com/>

obezity stoupá (Shoelson SE, 2006). Změny hmotnosti pak mohou významně měnit jak počet, tak i vlastnosti imunokompetentních buněk v tukové tkáni (Lumeng, et al., 2007).

Tuková tkáň může mít mimo endokrinní také parakrinní funkci. Typickým příkladem jsou faktory produkované makrofágy v tukové tkáni, které regulují metabolické a hormonální funkce adipocytů (Lumeng, et al., 2007). Parakrinní funkci mají také adipokiny. Ty ovlivňují jak lokální adipocyty, tak další buňky tukové tkáně (makrofágy, fibroblasty, endotelie atd.) (Polák, et al., 2006). Celkově však převládá funkce endokrinní, kdy jsou tyto látky sekretovány do krevního řečiště a ovlivňují další orgány, jako například sval, játra, mozek a endotel (Polák, et al., 2006).

Tuková tkáň je také místem konverze inaktivních hormonálních prekurzorů na aktivní hormony. Příkladem je hormon kortizon, který se pomocí enzymu 11-beta-OH-steroid dehydrogenázy (11 β HSD) konvertuje na aktivní kortizol (Stewart, et al., 1999). Studie na myších modelech, kterým byla podávána vysokotuková dieta, prokázaly, že inaktivace 11 β HSD ve viscerální tukové tkáni (11 β -HSD-1^{-/-} myši) zvyšuje inzulinovou senzitivitu a chrání před diabetem (Morton, et al., 2001).

Relativně nedávno byla u tukové tkáně objevena nová potenciálně významná vlastnost, a to depozice organických polutantů ze zevního prostředí (*persistent organic pollutants*; POPs). POPs jsou lipofilní toxiny, které se do lidského organismu dostávají z potravy. Vyskytují se například v mase tučných ryb, zvířecím mase a mléčných výrobcích. Mezi POPs ukládané do bílé tukové tkáně patří například organochlorové pesticidy, polychlorované bifenylly, dioxiny, dibenzofurany a další (Müllerová & Kopecký, 2007) Bylo zjištěno, že nadměrné ukládání dioxinu do bílé tukové tkáně zvyšuje riziko diabetu a kardiovaskulárních onemocnění (EFSA, 2004). Z tukové tkáně byl také například vyizolován BADGE (bisfenol-A-diglycidylether), který inhibuje faktor PPAR gama (*peroxisome proliferator-activated receptors gama*) v tukové tkáni a má tak negativní vliv na diferenciaci adipocytů a inzulinovou senzitivitu (Wright, et al., 2000).

3 Funkce a struktura adiponektinu

3.1 Objev adiponektinu

Adiponektin byl poprvé popsán v roce 1995 v práci Scherera et al., kteří tento protein izolovali z myši tukové tkáně a pojmenovali jej Acrp30 (*adipocyte complement-related protein of 30 kDa*). Detailní funkce v této době nebyla známa, nicméně Scherer prokázal, že míra exprese tohoto proteinu je inhibována inzulinem (Scherer, et al., 1995). O rok později se existence tohoto proteinu prokázala i v lidské tukové tkáni, kde byl pojmenován ApM1 (*AdiPose Most abundant Gene transcript 1*) (Maeda, et al., 1996). Díky objevení téhož proteinu několika vědci současně dochází k jisté nejednotnosti názvu. V publikacích nyní převažuje název adiponektin.

3.2 Formy

Adiponektin je protein skládající se z 244 aminokyselin a mající molekulovou hmotnost 30kDa. Gen pro adiponektin je umístěn na 3. chromozomu, konkrétně na lokusu 3q27. Adiponektin má dvě domény – jednu strukturně homologní s kolagenem typu VIII a druhou strukturně homologní s faktorem komplementu C1q (Gesta, et al., 2007). Strukturní homologii s kolagenem vykazuje adiponektin na N-terminální fibrilární doméně (Hu, Liang, & Spiegelman, 1996). Dle počtu podjednotek můžeme adiponektin vyskytující se v organismu rozdělit na trimerní, hexamerní a vysokomolekulární formu (*High molecular weight*; dále jen HMW). Vysokomolekulární forma je komplex skládající se z 12 až 18 podjednotek. Jednotlivé monomerní jednotky jsou mezi sebou spojené disulfidickými můstky (Tsao, et al., 2003). Kromě výše zmíněných celých molekul se adiponektin vyskytuje i jako fragment - globulární doména, která byla v malém množství zjištěna například v krevním séru. Většina adiponektinu v organismu je však ve formě celých molekul (Fruebis, et al., 2001).

3.3 Výskyt a lokální funkce

Adiponektin je hojně zastoupen v krevní plazmě, kde tvoří až 0,01% veškerých plazmatických bílkovin. Jeho množství se pohybuje řádově v jednotkách až desítkách mg/ml (Weyer, et al., 2001). Hlavním producentem adiponektinu, ze kterého je uvolňován do cirkulace, je tuková tkáň. Adiponektin je převážně exprimován v adipocytech tukové tkáně, v malém množství se však exprimuje i v buňkách dalších tkání. Chen et al. ve své publikaci prokázal produkci a sekreci adiponektinu v lidské placentě. Zároveň bylo prokázáno, že

cytokiny (TNF-alfa, leptin, interleukiny apod.) v placentě snižují množství mRNA, jak receptoru pro adiponektin, tak samotného adiponektinu (Chen, et al., 2006). Výsledky naznačují, že adiponektin může hrát významnou roli při adaptaci organismu na metabolické změny spojené s těhotenstvím.

Adiponektin působí v mnoha různých tkáních odlišně. Shibata et al. se ve své studii zabýval účinky adiponektinu na srdeční sval. Výsledky prokázaly, že adiponektin snižuje hypertrofii myokardu a mohl by tak být vhodný pro léčbu hypertrofické kardiomyopatie pacientů, kteří současně trpí DM2 (*diabetes mellitus 2. typu*) a obezitou (Shibata, et al., 2004). Adiponektin ovlivňuje také centrální nervový systém, konkrétně hypothalamus. Kadowaki et al. prokázal, že adiponektin působí v *nukleus arcuatus* hypotalamu (Kadowaki, et al., 2008), kde stimuluje příjem potravy a snižuje energetický výdej. Expres adiponektinu byla objevena také v kostech (Berner, et al., 2004). Přesná funkce dosud není známa, ale předpokládá se, že adiponektin pozitivně ovlivňuje kostní denzitu. Slinivka břišní je další z orgánů, jehož funkci a viabilitu adiponektin zřejmě ovlivňuje. Dokládá to studie Yamada et al., v níž se skupina zabývala studiem myši s knockoutem genu pro adiponektin a navozenou chronickou pankreatitidou. Ty následně porovnávala s kontrolními myšmi. Výsledky prokázaly, že naprostá absence adiponektinu u studovaných myši způsobila horší průběh cerulein-indukované pankreatitidy oproti kontrolám (Yamada, et al., 2010). V játrech byla exprese adiponektinu objevena také. Stefan et al. zjistil, že snížená míra exprese adiponektinu v tomto místě způsobuje snížení inzulínové senzitivity (Stefan, et al., 2002). Podobná funkce adiponektinu byla objevena i v kosterním svalu (Dyck, et al., 2006). Dále bylo objeveno, že adiponektin v kosterním svalu přispívá ke zvýšené oxidaci mastných kyselin a snižuje tak množství triglyceridů ve svalech.

3.4 Regulace sérové koncentrace a mRNA exprese adiponektinu

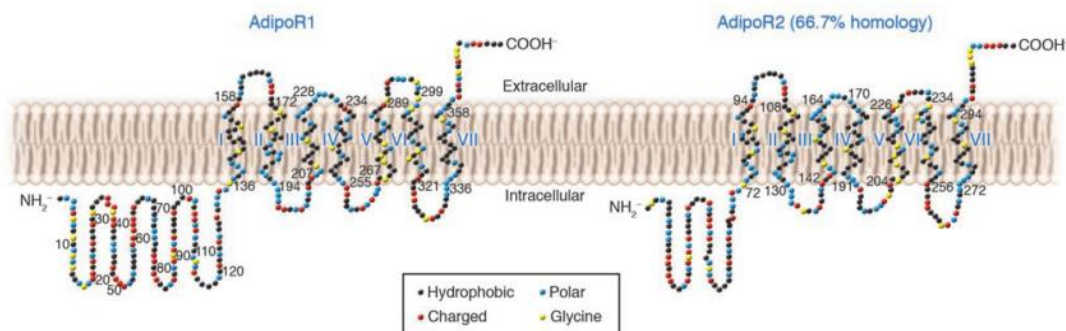
Na regulaci sérové koncentrace adiponektinu má vliv několik aspektů. Jedním z nich je i množství tuku v organismu. Studie Lacinové a kolektivu prokázala, že se vzrůstající hodnotou indexu tělesné hmotnosti (BMI) dochází u žen s nadváhou ke snižování sérové koncentrace adiponektinu (Lacinová, et al., 2007). Negativní korelaci koncentrace adiponektinu s hodnotou BMI potvrzuje také například článek Yang et al., který se zaměřil na měření sérové koncentrace adiponektinu u obézních pacientů při redukční dietě (Yang, et al., 2001). Koncentraci adiponektinu snižuje podávání beta-adrenergních agonistů nebo TNF-alfa (Ouchi, et al., 2000). Naopak ke zvýšení koncentrace adiponektinu dochází působením

inzulin-podobnému růstovému faktoru (IGF-1) (Fasshauer, et al., 2002). Rovněž krátkodobé podávání inzulinu vede ke zvýšení sérových koncentrací adiponektinu (Berg, et al., 2001).

Míra exprese adiponektinu je do značné míry závislá na BMI. Studie Lacinové a kolektivu se zaměřila na měření genové exprese adiponektinu v subkutánní tukové tkáni u pacientů s různými stupni obezity a štíhlých kontrolních subjektů. Výsledky prokázaly negativní korelaci míry exprese adiponektinu s BMI (Lacinová, et al., 2007). Ke zvýšení exprese adiponektinu v podkožním tuku obézních dochází po snížení hmotnosti například pomocí dlouhodobé nízkokalorické diety (*very low calorie diet*, VLCD) (Liu, et al., 2003). Exprese adiponektinu může být stimulována také pomocí některých léků – konkrétně glitazonů. Glitazony (thiazolidindiony, TZD) jsou perorální antidiabetika a zvyšují inzulinovou senzitivitu u pacientů s DM2 (Haluzík & Svačina, 2005). Tyto látky se váží na receptory PPAR gama a napomáhají tak diferenciaci adipocytů v tukové tkáni. Tímto přímým působením na adipocyty dochází ke zvýšení mRNA exprese adiponektinu (Maeda, et al., 2001).

3.5 Receptory

Adiponektin působí prostřednictvím 2 typů specifických receptorů – adiponektinový receptor 1 (AdipoR1) a adiponektinový receptor 2 (AdipoR2). Jejich struktura byla poprvé popsána v roce 2003 (Yamauchi, et al., 2003). Oba typy receptorů jsou umístěny na membráně a mají 7 transmembránových domén, stejně jako receptory G-proteinů, od kterých se ale liší funkcí a uspořádáním. Receptory AdipoR1 a AdipoR2 mají N-koncovou doménu uvnitř a C-koncovou doménu vně buněčné membrány, což je opačné uspořádání než najdeme na receptorech G-proteinů (Wess, 1997; Capeau, 2007). Struktura adiponektinových receptorů je znázorněna na obrázku č. 2.



Obrázek 2 Struktura adiponektinových receptorů AdipoR1 a AdipoR2 (Kadowaki, et al., 2007)

Receptory AdipoR1 a AdipoR2 se od sebe v řadě aspektů liší. Byla prokázána jejich odlišnost v afinitě vazby k adiponektinu (Yamauchi, et al., 2003). Na AdipoR1 se váže globulární fragment adiponektinu s vysokou afinitou, zatímco celá molekula adiponektinu se váže s velmi nízkou afinitou. AdipoR2 má střední afinitu jak ke globulárnímu fragmentu, tak k celé molekule adiponektinu. Receptory se také mezi sebou liší v míře zastoupení v jednotlivých tkáních. Ve studii Okazaki et al. se autoři zaměřili na míru exprese AdipoR1 a AdipoR2 v jednotlivých typech tkání. AdipoR1 byl téměř všudypřítomný, nejvíce byl však zastoupen v kosterním svalu. AdipoR2 byl nejhojnější v jaterní tkáni (Okazaki, et al., 2002).

Vazba adiponektinu na receptor je uskutečněna přes C-terminální extracelulární doménu receptoru, zatímco N-terminální doména interaguje s adaptorovým proteinem APPL (*adaptor protein containing pleck*) (Capeau, 2007). Po vazbě adiponektinu na receptor dochází k aktivaci signálních kaskád s následnou stimulací 5'-AMP - protein kinázy (AMPK) u receptoru AdipoR1 nebo PPAR alfa u receptoru AdipoR2 (Yamauchi, et al., 2007).

3.6 Hlavní účinky adiponektinu

Adiponektin se významnou měrou podílí na zvýšení inzulínové senzitivity zvýšením oxidace volných mastných kyselin s následným snížením ektopického ukládání lipidů a také řadou dalších mechanismů. Relativně velká pozornost byla soustředěna na studie, které podávaly rekombinantní molekuly adiponektinu a jejich částí experimentálním zvířatům. Berg et al., jenž se věnoval podávání rekombinantní molekuly adiponektinu normálním a diabetickým experimentálním zvířatům, prokázal, že u normálních i diabetických zvířat dochází ke snížení sérové koncentrace glukózy bez zvýšené sekrece inzulínu (Berg, et al., 2001). Ve studii Fruebis et al. byla globulární část adiponektinu podávána myším na dietě s vysokým obsahem tuků a sacharidů. Myši měly po podání snížené sérové koncentrace volných mastných kyselin, triglyceridů a glukózy (Fruebis, et al., 2001). Výše uvedené studie potvrzují prokazatelný vliv adiponektinu na zlepšení řady metabolických parametrů a pozitivní ovlivnění inzulínové senzitivity.

Studie zaměřené na korelaci hladin respektive exprese adiponektinu s inzulínovou senzitivitou a výskytem či kompenzací DM2 probíhaly také přímo na pacientech s těmito nemocemi. Výsledky článku Weyer et al. prokazují pozitivní korelaci adiponektinu s inzulínovou senzitivitou (Weyer, et al., 2001). Stejných výsledků bylo dosaženo i ve studiích provedených u mladých pacientů s obezitou. Dokázán byl také negativní vliv snížené

hladiny adiponektinu na chronickou inzulinovou rezistenci (Bacha, et al., 2004). Studie tak dokázaly, že inzulin-senzitivní účinky adiponektinu mohou být významné i u lidí.

Adiponektin se také podílí na potlačení vzniku a progresu aterosklerózy. První zmínky o tomto dalším významu adiponektinu byly publikovány v článku Ouchi et al., který se zaměřil na produkci adiponektinu v makrofázích. Studie *in vitro* prokázala, že přidáním adiponektinu do narušené cévy dochází k potlačení exprese makrofág-scavengerového receptoru typu A (*macrophage scavenger receptor*; MSR) v makrofázích a následně se tak v místě nemohou shromažďovat lipidy (Ouchi, et al., 2001). Makrofágy se díky působení adiponektinu nemohou přeměnit na pěnové buňky, které jsou důležité pro rozvoj aterosklerózy. Yamauchi et al. výše zmíněnou hypotézu potvrdil *in vivo* na transgenních myších s deficiencí apolipoproteinu E, který má za následek spontánní aterosklerózu a vysokou hladinu cholesterolu v krvi (Yamauchi, et al., 2003). Výsledky ukázaly, že po podání adiponektinu došlo ke snížení exprese MSR typu A a redukci aterosklerotických lézí.

Obezita a s obezitou související onemocnění, jako jsou ateroskleróza, inzulinová rezistence a DM2, jsou spojeny s tzv. subklinickým chronickým zánětem. Pacienti trpící těmito onemocněními mají vysokou sérovou koncentraci cytokinů (prozánětlivých faktorů), jako jsou například interleukin-6, TNF-alfa nebo C-reaktivní protein (CRP). Adiponektin tento zánět ovlivňuje regulací TNF alfa. Ve studii Kern et al. byl zjištěn úzký vztah mezi mRNA expresí TNF alfa a mRNA expresí adiponektinu v tukové tkáni (Kern, et al., 2003). Zde bylo také zjištěno, že adiponektin a TNF-alfa jsou vzájemnými antagonisty a regulují expresi dalších cytokinů, jako je interleukin-6 nebo CRP v játrech (Blake & Ridker, 2001). Celkově tak můžeme říct, že adiponektin (spolu s TNF alfa a dalšími faktory) reguluje stupeň zánětu v tukové tkáni (Ouchi, et al., 2003).

4 Výzkum adiponektinu na myších modelech

4.1 Modely s knockoutem nebo zvýšenou mírou exprese adiponektinu a jeho receptorů

Nové poznatky v oblasti úlohy adiponektinu přinesl výzkum na myších modelech s knockoutem genu pro adiponektin. Skupina Kubota et al. takto studovala inzulinovou senzitivitu u heterozygotních (*adipo*^{+/-}) a homozygotních (*adipo*^{-/-}) myších modelů. Homozygotní myši měly středně vážnou inzulinovou rezistenci a glukózovou intoleranci. Heterozygotní myši vykazovaly mírnou inzulinovou rezistenci. Vzhledem k tomu, že míra inzulinové rezistence byla nezávislá na dietě, kterou byly myši krmeny, jedná se o důkaz přímého vlivu adiponektinu na inzulinovou rezistenci (Kubota, et al., 2002). Podobné výsledky publikoval Maeda et al., který prokázal vysokou mRNA expresi TNF alfa v subkutánní tukové tkáni a vysokou sérovou koncentraci TNF alfa u homozygotních myší s knockoutem genu pro adiponektin. TNF alfa se tak zdá jedním z důležitých faktorů rozvoje inzulinové rezistence. Tyto myši měly při normální dietě inzulinovou rezistenci srovnatelnou s kontrolní skupinou. Při vysokotukové dietě se však rezistence prudce zvýšila. (Maeda, et al., 2002). Celkově se však veškeré publikace shodují, že podáváním vysokotukové diety vyvolá u adiponektin knockout myší zvýšenou inzulinovou rezistenci.

Jak již bylo zmíněno, adiponektin hraje důležitou roli při zpomalení rozvoje aterosklerózy, a to inhibicí přeměny makrofágů na pěnové buňky (Ouchi, et al., 2001; Yamauchi, et al., 2003). Knockout modely byly také použity pro výzkum vlivu adiponektinu na aterosklerózu. Nawrocki et al. křížil myší modely s knockoutem genu pro adiponektin (*Adn*^{-/-}) nebo adiponektin transgenní modely (*Adn*^{Tg}) s myšmi s knockoutem receptoru pro LDL (*low density lipoprotein*) a knockoutem genu pro Apolipoprotein E (*ApoE*^{-/-}). Těmto myším byly podávány různé typy diet (vysokokalorická, vysokotuková apod.) a měřeny míry zastoupení cholesterolu v aortě. Celkové výsledky ukazují na komplexní mnohostrannou roli adiponektinu při kardiovaskulárních onemocněních a na fakt, že adiponektin se nepodílí na tvorbě aterosklerotického plátu (Nawrocki, et al., 2010). Zajímavé výsledky publikovala skupina Shibata et al., která na základě použití myší s knockoutem od skupiny Matsuzawa et al. prokázala, že adiponektin v ischemických tkáních podporuje angiogenezi (Shibata, et al., 2004). Adiponektin by tak mohl napomáhat při léčbě obezity spojené s cévními chorobami.

Receptory AdipoR1 a AdipoR2 mají v glukózovém metabolismu odlišnou funkci. To popisuje rozsáhlá studie Yamauchi et al., která se soustředila na pozměnění exprese receptorů AdipoR1 a AdipoR2 pomocí adenovirových vektorů. Ty způsobují zvýšenou expresi receptorů v játrech. Studie probíhaly na obézních a inzulin rezistentních *db/db* myších (se sníženou mRNA expresí obou receptorů v játrech). Zvýšená exprese AdipoR1 způsobila sníženou produkci glukózy v játrech (*hepatic glucose production*; HGP) a to aktivací AMPK kaskády. Snížila se tak míra exprese enzymů nutných pro glukoneogenezi. Nadprodukce AdipoR2 neměla žádný vliv na HGP ani na enzymy glukoneogeneze, aktivovala však glukokinázu a zvýšila hladinu glukózy v játrech (Yamauchi, et al., 2007). Oba receptory tak pozitivně ovlivnily diabetes, i když každý jinou cestou. V této studii byly také zkoumány knockout modely pro AdipoR1 (AdipoR1-KO), AdipoR2 (AdipoR2-KO) a oba receptory současně (AdipoR1/2-KO). AdipoR1-KO myši byly fertlní, vykazovaly však poruchu glukózové tolerance, inzulinovou rezistenci a zvýšeně exprimovaly enzymy pro glukoneogenezi. AdipoR2-KO myši byly také fertlní, měly však zvýšenou hladinu inzulinu. Dvojitě knockout myši AdipoR1/2-KO měly výraznou glukózovou intoleranci, vysokou hladinu inzulinu a značnou inzulinovou rezistenci (Yamauchi, et al., 2007). Na tuto studii navázaly další studie, které dokázaly, že AdipoR1-KO myši při vysokotukové dietě měly sníženou glukózovou toleranci a myši s AdipoR2-KO při vysokotukové dietě měly sníženou inzulinovou rezistenci (Bjursell, et al., 2007; Liu, et al., 2007).

4.2 Změny u experimentálních modelů obezity a DM 2. typu

Fyziologické a metabolické změny byly pozorovány také u myších modelů obezity. Příkladem je již výše zmíněná publikace Yamauchi et al., která se soustředila na úlohu rekombinantního globulárního adiponektinu spolu s deficitem leptinu u ob/ob myší. Výsledky ukázaly, že vlivem této kombinace dochází k nadprodukci globulárního adiponektinu a díky tomu také ke snížení inzulinové rezistence u obézních myších modelů. Tato publikace také potvrdila pozitivní účinek globulárního adiponektinu na inhibici rozvoje aterosklerózy a DM2 (Yamauchi, et al., 2003). Studie na myších obézních modelech probíhaly také na úrovni agonistů receptorů PPAR gama a alfa. Agonisty stimulovaný receptor PPAR gama zvyšuje hladinu adiponektinu a má tak zásadní vliv na inzulinovou rezistenci a řadu dalších onemocnění. Thiazolidindiony (TZ) jsou agonisté PPAR gama, u kterých byla po jejich podání prokázána zvýšená sérová hladina adiponektinu u myších modelů obezity (Combs, et al., 2002). Naopak jiné léky jako metformin nebo agonisté PPAR alfa nemají na plazmatickou

hladinu adiponektinu žádný vliv, což se ukázalo na ob/ob myších nebo modelech krmených vysokotukovou dietou (Combs, et al., 2002). Jistá spolupráce mezi PPAR gama a alfa byla popsána v publikaci Tsuchida et al. Zde bylo popsáno, že současná aktivace PPAR alfa a gama zvyšuje expresi adiponektinových receptorů a zvyšuje množství vysokomolekulárního adiponektinu k celkovému množství adiponektinu (Tsuchida, et al., 2005). Celkově tak současná aktivace PPAR alfa a gama zlepšuje působení adiponektinu u obézních diabetických myší.

Modelovým organismem pro studium významu adiponektinu na inzulinovou rezistenci a DM2 se staly KKAY (*KK mice overexpressing the agouti protein*) myší modely, u kterých se spontánně rozvíjí DM2, jsou obézní, hyperglykemické, hyperinzulinemické a inzulin rezistentní (Ohashi, et al., 2001; Yamauchi, et al., 2001). Veškeré studie prokázaly, že KKAY modely krmené vysokotukovou dietou měly sníženou plazmatickou hladinu adiponektinu oproti KKAY modelům krmeným stravou s vysokým podílem sacharidů. KKAY modelům s vysokotukovou dietou se sérová koncentrace adiponektinu zvýšila po podání rekombinantního adiponektinu. Došlo tak ke zlepšení inzulinové rezistence a hypertriglyceridemii. Výsledky tedy ukazují na souvislost vysokotukové diety s inzulinovou rezistencí.

5 Možný význam adiponektinu u pacientů s malnutricí

5.1 Obecný úvod

Malnutrice je definovaná jako abnormální stav pacienta způsobený vlivem akutní nebo chronické poruchy příjmu potravy. Malnutrice často vede k nefunkčnosti různých orgánů. Obecně rozdělujeme malnutrici na kwashiorkorovou (proteinová malnutrice) a marantickou (hladovění). Kwashiorkorový typ je charakteristický nedostatečným přísunem bílkovin, kdy následně dochází k neschopnosti těla efektivně využívat sacharidy a lipidy. Množství podkožní tukové tkáně se u pacienta nemění, jelikož si tělo bere proteiny z jiných zásob (plazmatických, viscerálních a svalových). Pro marantickou malnutrici je typický celkový nedostatečný příjem energie a bílkovin spojený s úbytkem tukové tkáně (Svačina & kolektiv, 2008). V tomto případě hovoříme o podvýživě, která je často spojována s onemocněními jako jsou *anorexia nervosa* (AN) a *bulimia nervosa* (BN). Obě onemocnění jsou spojována s chronickým snížením příjmu potravy pramenícím ze strachu z obezity (Yamauchi, et al.,

2001). AN dělíme na dva základní typy - purgativní a restriktivní. Restriktivní typ (R-NA) je charakterizován značným omezením příjmu potravy. Purgativní typ (P-NA) se mimo redukovaný příjem potravy vyznačuje střídáním fáze hladovění s fází záchvatu přejídání s následným uměle vyvolaným zvracením. BN je také spojena se záchvaty přejídání a následným zvracením, popřípadě využitím projímadel apod. BN je však oproti P-AN charakterizována normální hodnotou BMI (Tagami, et al., 2004). O pravděpodobné podvýživě mluvíme u BMI nižším než 18,5 kg/m².

5.2 Nutriční a hormonální změny u pacientů s mentální anorexií a bulimií

AN je často spojovaná se změnou v metabolismu glukózy a lipidů. Změny můžeme pozorovat také ve zvýšené četnosti endokrinních poruch nebo poruch imunitního systému. Článek Dostálové a kolektivu prokázal zvýšenou inzulinovou senzitivitu u pacientek s AN (Dostálová, et al., 2007). Tyto výsledky byly potvrzeny také dalšími studiemi (Delporte, et al., 2003; Misra, et al., 2004). V rozporu s tím ale byly výsledky skupiny Pannacciulli et al., která zjistila naopak snížení inzulinové senzitivity u pacientek s AN (Pannacciulli, et al., 2003). U pacientek s AN byly také naměřeny téměř nezměněné sérové koncentrace glukózy oproti kontrolám. Sérové koncentrace inzulinu byly nejnižší u R-AN, u P-AN byly o něco málo vyšší a nejvyšší u BN a kontrolní skupiny (Housova, et al., 2005). Článek Tagami et al. taktéž prokázal sníženou hladinu glukózy a inzulinu ve srovnání se zdravými ženami (Tagami, et al., 2004). Ke změnám dochází také v expresi dalších adipokinů, jako například leptinu a adiponektinu. Studie prokázaly také snížené sérové koncentrace leptinu u AN v porovnání s BN a zdravými ženami (Housova, et al., 2005; Tagami, et al., 2004). Z těchto výsledků tedy vyplývá, že u pacientek s AN dochází ve srovnání se zdravými ženami k významným změnám endokrinní funkce tukové tkáně a také k řadě hlubokých metabolických změn.

5.3 Změny sérových koncentrací adiponektinu u pacientek s mentální anorexií a bulimií, vliv nutriční intervence

Podíváme-li se na výsledky jednotlivých publikací zabývajících se sérovou koncentrací adiponektinu u pacientek s AN a BN, můžeme pozorovat určitou nejednotnost. Studie Housové a kolektivu prokázala zvýšené sérové koncentrace adiponektinu u pacientek s R-NA a P-NA oproti BN pacientkám a kontrolním zdravým ženám. Rozdíl mezi sérovou hladinou adiponektinu u BN a zdravých žen se však neprokázal (Housova, et al., 2005). Stejně výsledky prokázala například studie Delporte et al. Tyto výsledky Delporte přisuzuje

nedostatečné negativní zpětné vazbě tukové tkáně a zvýšené inzulinové senzitivitě (Delporte, et al., 2003). Iwahashi et al. prokázal negativní korelaci mezi hodnotami BMI a hladinou adiponektinu pouze u zdravých žen. Při porovnávání hladin adiponektinu u AN a zdravých žen nebyly zjištěny rozdíly (Iwahashi, et al., 2003). V rozporu s výše zmíněnými závěry byly výsledky studie Tagami et al., které prokázaly sníženou sérovou koncentraci adiponektinu u AN i BN oproti zdravým ženám (Tagami, et al., 2004). Rozpory mezi publikacemi byly zaznamenány také při následné změně výživy pacientů s AN v rámci léčby (nutriční intervence). Studie Iwahashi et al. zaznamenala pomalé zvyšování sérové koncentrace adiponektinu (Iwahashi, et al., 2003). Rozdílné výsledky publikovala Tagami et al., kde se sérová koncentrace zvýšila velmi brzy (Tagami, et al., 2004). Studie tak dokazují, že různé druhy abnormálních stravovacích návyků pacientů s AN mohou ovlivnit následné zvýšení sérové koncentrace adiponektinu (Tagami, et al., 2004).

6 Možný význam adiponektinu u pacientů s obezitou

6.1 Obezita

Obezita vzniká nadměrným ukládáním tuku v organismu, což je způsobeno vyšším příjmem energie nad jejím výdejem (Urbanová, 2008). Obezita se nejčastěji charakterizuje podle BMI, které je definováno jako tělesná hmotnost v kilogramech dělená druhou mocninou tělesné výšky v metrech (kg/m^2) (Berghöfer, et al., 2008). Hodnoty BMI v rozmezí 25 až 30 označujeme jako nadváhu, BMI 30 a více jsou již považovány za mírné, střední až morbidní typy obezity. Tato metoda však nezohledňuje distribuci tukové tkáně, kterou je proto u pacientů potřeba zjišťovat dalšími metodami, např. stanovením poměru obvodu pasu a boků (waist hip ratio, WHR) (Chan, et al., 1994).

Výskyt obezity od počátku 19. století prudce narůstá. Tento nárůst je spojen s příchodem nového životního trendu v podobě příjmu vysokokalorické stravy a sedavého způsobu života. Studie Berghöfer et al. zjistila, že v Evropě byla od roku 1990 do roku 2005 prevalence obézních mužů v rozmezí 4% až 28,3% a žen v rozmezí 6,2% až 36,5%. V České republice bylo v roce 1992 zastoupení počtu obézních v populaci u mužů 18,6% a žen 28,2%. V roce 2005 se však hodnoty zvýšily u mužů na 30% a u žen na 32% (Berghöfer, et al., 2008). Zvýšení prevalence obézních v České republice potvrdila i studie Skodové a kolektivu, která tuto změnu přisuzuje politickým změnám v roce 1989 a následným sociálním změnám

(Skodová, et al., 1994). S obezitou je spojena řada dalších onemocnění. Prokázán byl například vliv na zvýšení rizika vzniku kardiovaskulární onemocnění (Lissner, 1994), rakoviny a DM2 (Gikas, et al., 2004). Míra obezity populace je také odlišná v různých zeměpisných oblastech a při různém věkovém zastoupení (Bartali, et al., 2002).

6.2 Nutriční a hormonální změny u pacientů s obezitou

Vznik a rozvoj obezity je spjat s nutričními změnami organismu. Obecně je toto onemocnění často spojeno se snížením energetického výdeje (Ravussin, et al., 1988). Skupina Thomas et al. dokázala, že obézní při vysokosacharidové dietě oxidují mnohem více sacharidů a méně tuků než štíhlí. Zároveň potvrdila, že štíhlí při vysokotukové dietě vykazovali pozitivní korelaci mezi příjmem a oxidací tuku, u obézních se však tato korelace neprokázala (Thomas, et al., 1992). Výsledky naznačují, že k obezitě vede snížená schopnost lidského organismu oxidovat tuk oproti oxidaci sacharidů, která je schopna se mnohem více přizpůsobit jeho příjmu. Obézní tak oproti štíhlým vykazují sníženou schopnost oxidovat tuk.

Při obezitě dochází k mnoha změnám i v hormonální aktivitě, jako například k hyperinzulinemii, zvýšení sérové koncentrace leptinu a snížení citlivosti na leptin (Campfield & Smith, 2000). Úzká vazba je také mezi obezitou a pohlavními hormony, jako například estrogeny, jejichž hladiny jsou při obezitě sníženy (Brown, et al., 2010). Stejně výsledky byly zaznamenány také u růstového hormonu (Scacchi, et al., 1999).

6.3 Změny genové exprese adiponektinu a jeho receptorů u pacientů s obezitou

Jak již bylo zmíněno, adiponektin je jeden z mála hormonů, který negativně koreluje s hodnotou BMI. Publikace Lacinové a kolektivu prokázala, že mRNA exprese adiponektinu v subkutánní tukové tkáni byla nepatrně vyšší u kontrolních žen než u žen s různými stupni obezity, ale rozdíly nedosáhly statistické významnosti (Lacinová, et al., 2007). Závěry publikace Arita et al. prokázaly závislost zvýšení míry exprese adiponektinu na maturaci preadipocytů, zároveň prokázaly sníženou mRNA expresi adiponektinu v subkutánní tukové tkáni obézních oproti kontrolním pacientům (Arita, et al., 1999). Faktem zůstává, že přesné mechanismy a důvody těchto změn mRNA exprese adiponektinu u obézních jsou dosud nejasné.

Ve studii Lacinové a kolektivu podávali obézním nízkokalorickou dietu (*very low calorie diet*; VLCD) po dobu třech týdnů. Tato dieta však neměla žádný prokazatelný vliv na mRNA expresi adiponektinových receptorů. mRNA exprese adiponektinu se sice zvýšila, ale pouze velmi nepatrně (Lacinová, et al., 2007). Ve studii Garaulet et al. byla porovnávána míra exprese adiponektinu před a po čtyř-týdenní VLCD dietě. Naměřené hodnoty neprokázaly žádnou signifikantní změnu míry exprese mRNA adiponektinu v subkutánní tukové tkáni (Garaulet, et al., 2004). Z výše popsaných studií můžeme soudit, že krátkodobé diety nemají na změnu míry exprese adiponektinu signifikantní vliv.

Studie Lacinové a kolektivu měřila expresi jednotlivých adiponektinových receptorů v subkutánní tukové tkáni žen. Výsledky prokázaly, že u kontrolních žen byla mRNA exprese receptorů AdipoR1 a AdipoR2 vyšší než u obézních žen. U AdipoR2 však rozdíl v expresi nebyl tak znatelný (Lacinová, et al., 2007). Rozsáhlá studie Rasmussen et al. taktéž prokázala sníženou míru exprese AdipoR1 a AdipoR2 u obézních pacientů a to v průměru o 30 až 60%. Dle této studie však může být tento pokles exprese receptorů pouze dočasný. To dokazují naměřené hodnoty u obézních před a po průměrném snížení hmotnosti o 12 kg váhy, kdy došlo k výraznému zvýšení exprese AdipoR1. Dále studie prokázala negativní korelaci BMI s mírou exprese AdipoR1 v subkutánní tukové tkáni (Rasmussen, et al., 2006).

6.4 Změny sérových koncentrací adiponektinu u pacientů s obezitou

Mimo změny exprese adiponektinu dochází u obézních také ke změnám sérových koncentrací adiponektinu. Na to se zaměřil Weyer et al., který zkoumal pacienty různých etnických skupin. Výsledky prokázaly sníženou hladinu sérových koncentrací adiponektinu při obezitě. Tento článek dokonce prokázal negativní korelaci sérových koncentrací adiponektinu vůči hodnotám poměru obvodu pasu a boků a procentuálnímu zastoupení tuku v těle (Weyer, et al., 2001). Podobné výsledky prokázal i článek Lacinové a kolektivu (Lacinová, et al., 2007). Skupina Arita et al. navíc rozdělila pacienty do skupin dle pohlaví a věku. Výsledky prokázaly nižší sérové koncentrace adiponektinu u mužů oproti ženám a to jak mezi obézními, tak neobézními pacienty. S věkem však sérové koncentrace adiponektinu po adjustaci na BMI nekorelovaly (Arita, et al., 1999).

Změna sérové koncentrace adiponektinu byla zkoumána také u obézních, kteří snižovali hmotnost pomocí VLCD diety. Skupina Lacinové a kolektivu zkoumala obézní před a po podání 3 týdní VLCD diety. Studie však neodhalila žádnou prokazatelnou změnu sérové

koncentrace adiponektinu po podání VLCD diety (Lacinová, et al., 2007). Stejně výsledky prokázal článek Garaulet, při které obézním podávali VLCD dietu po dobu 4 týdnů (Garaulet, et al., 2004). Dle výsledků výše zmíněných článků tak zřejmě krátkodobá nízkokalorická dieta nemá vliv na sérovou koncentraci adiponektinu, přestože v průběhu diety k určité ztrátě tělesné hmotnosti došlo.

Mnoho článků se zaměřilo na změny sérových koncentrací adiponektinu po snížení tělesné hmotnosti chirurgickým zákrokem. Například studie Faraj et al. měřila sérové koncentrace adiponektinu před a po bypassu žaludku. Studie prokázala zvýšenou sérovou koncentraci adiponektinu velmi brzo po zákroku (Faraj, et al., 2003). Stejně pozitivní výsledky byly prokázány i ve studii Guldstrand et al., ve které také došlo ke ztrátě tělesné hmotnosti vlivem chirurgického zákroku (Guldstrand, et al., 2003). Jistým vysvětlením této rychlé reakce změny hladin adiponektinu je fakt, že pro snížení tělesné hmotnosti u obou studií bylo použito chirurgického zákroku, který vede k podstatně rychlejšímu a výraznějšímu poklesu hmotnosti než jiné přístupy. Dalším důvodem je, že studovaní pacienti byli morbidně obézní. Dle výše zmíněných výsledků můžeme říct, že chirurgický zákrok morbidně obézním napomáhá ke zvýšení sérové koncentrace adiponektinu mnohem více než jiné konzervativní přístupy.

7 Adiponektin a diabetes

7.1 Metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. typu

Metabolický syndrom je onemocnění charakteristické souborem rizikových faktorů, které vznikají následkem vzniku a rozvoje inzulinové rezistence (Reaven, 1993). Tyto faktory pozitivně korelují s inzulinovou rezistencí. Metabolický syndrom zvyšuje riziko vzniku a rozvoje aterosklerózy. V důsledku pak může docházet ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Metabolický syndrom také zvyšuje riziko vzniku DM2. Ke vzniku DM2 dochází při snížené inzulinové senzitivitě, kdy je aktivita inzulinu v tkáních porušena. Vlivem této snížené inzulinové senzitivity dochází ke zvýšené sekreci inzulinu z důvodu zachování standardní sérové koncentrace glukózy v těle. Dlouhodobě je však tato zvýšená sérová koncentrace inzulinu snížena blokováním beta-buněk. Dochází tak k narušení glukózové tolerance a následně vzniku DM2. Mimo inzulinovou rezistenci patří ke klinickým příznakům DM2 také hyperglykémie (DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini, 1992).

Na vznik a rozvoj DM2 mají kromě genetické dispozice vliv také aspekty vnějšího prostředí. Mezi nejčastější aspekty vnějšího prostředí patří obezita, nadměrný příjem živin, kouření, stres a absence fyzické aktivity (Olšovský, 2005). Na fyzickou aktivitu se soustředila studie Trovati et al., jejichž výsledky prokázaly snížené sérové koncentrace glukózy, glukózové tolerance a zvýšení aktivity inzulínu po šesti-týdenním pravidelném cvičení (Trovati, et al., 1984).

7.2 Mechanismus působení adiponektinu na inzulínovou senzitivitu

Adiponektin se významnou měrou podílí na zvýšení inzulínové senzitivity snížením hladiny volných mastných kyselin, glukózy a zvýšením působení inzulínu ve svalové, tukové a jaterní tkáni. V kosterním svalu adiponektin pozitivně ovlivňuje přenašeče mastných kyselin, jako jsou CD36, díky kterým jsou takto přenášené volné mastné kyseliny následně metabolizovány beta-oxidací. Ve svalu se tak snižuje množství volných mastných kyselin (Yamauchi, et al., 2001). V játrech je působením adiponektinu potlačována glukoneogeneze (Yamauchi, et al., 2002).

Výše zmíněné inzulino-senzitizující účinky adiponektinu jsou zprostředkovány skrze aktivaci AMP kinázy. Na tyto účinky poukazuje publikace Yamauchi et al., v níž se autoři soustředili na aktivaci AMPK v játrech a kosterním svalu pomocí plně dlouhého a globulárního fragmentu adiponektinu. Výsledky prokázaly, že globulární fragment mnohem lépe aktivuje AMPK a oxidaci mastných kyselin v kosterním svalu než plně dlouhý adiponektin. Plně dlouhý adiponektin však jako jediný aktivuje AMPK v játrech (Yamauchi, et al., 2002). Inzulín-senzitizujícím účinkům také napomáhá PPAR alfa ve svalech aktivovaný skrze globulární fragment adiponektinu, což potvrdila i publikace Yamauchi et al. (Yamauchi, et al., 2003).

Tuková tkáň má při inzulínové rezistenci velmi významnou roli. Studie Bergmana et al. prokázala, že sérové koncentrace volných mastných kyselin jsou obvykle spojeny s inzulínovou rezistencí, obezitou a DM2 (Bergman & Ader, 2000). Inzulínová rezistence je charakteristická změnami v aktivitách a sérových koncentracích substrátu inzulínového receptoru a fosfatidylinositol-3.kinázy (*phosphatidylinositol-3-kinase*; PI3K). PI3K je za normálních (inzulín-senzitivních) podmínek inzulínem aktivován a způsobuje tak ukládání volných mastných kyselin do buněk ve formě triglyceridů. Při inzulínové rezistenci je však jeho aktivita a sérová koncentrace snížena. Během inzulínové rezistence dochází také

ke snížení translokace glukózového přenašeče 4 (*glucose transporter type 4*; GLUT4) na buněčnou membránu a následně ke sníženému transportu glukózy do buněk. Adiponektin však tomuto ukládání tuku zabraňuje zvýšením transportu volných mastných kyselin do míst beta-oxidace (Saltiel & Kahn, 2001).

7.3 Změny sérové koncentrace a mRNA exprese adiponektinu u pacientů s DM 2. typu

Sérové koncentrace adiponektinu byla studovány u zdravých pacientů s vyšším rizikem vzniku DM2. Na pacienty neobézní, jejichž nejbližší příbuzní trpí DM2, se zaměřila publikace Pellmé et al. Výsledky prokázaly sníženou sérovou koncentraci adiponektinu u těchto pacientů oproti kontrolním subjektům, v jejichž nejbližším okruhu příbuzných nikdo DM2 netrpěl. Dále bylo u těchto pacientů objeveno, že tento stav hraje významnou roli v možné změně metabolických rizikových faktorů, jako je například inzulinová senzitivita (Pellmé, et al., 2003). Odlišné výsledky publikovala skupina Lihn et al., která neprokázala žádný výrazný rozdíl mezi sérovou koncentrací postižených pacientů oproti kontrolám. Tato publikace však objevila sníženou mRNA expresi adiponektinu v subkutánní tukové tkáni pacientů oproti kontrolám (Lihn, et al., 2003). Skupina Pellmé et al. sníženou mRNA expresi adiponektinu potvrdila u neobézních inzulin-rezistentních pacientů (Pellmé, et al., 2003).

Přestože je obezita jeden z častých doprovodných onemocnění při DM2, existují pacienti, kteří při této nemoci obezitou netrpí. Skupina Wang et al. tuto problematiku studovala u čínských pacientů starších 60ti let postižených DM2. Výsledky prokázaly, že nízké sérové koncentrace adiponektinu mohou způsobovat zvýšené riziko vzniku a rozvoje DM2 u starších čínských pacientů. Studie však neobjevila žádnou prokazatelnou závislost adiponektinu s obezitou (Wang, et al., 2010). Studie Ohya et al. publikovala stejné závěry, ale u japonských pacientů (Ohya, et al., 2005). Studie Taniguchi et al. mimo stejné závěry, jako dvě předešlé skupiny, prokázala negativní korelaci sérových koncentrací adiponektinu s indexy insulinové rezistence a hodnotou BMI (Taniguchi, et al., 2006). Zdá se tak, že sérová koncentrace adiponektinu je ovlivněna nejen obezitou, ale také inzulinovou rezistencí a tedy i přítomností DM2.

Mnoho publikací se zaměřilo na studium obézních s DM2. Studie Hotta et al. prokázala sníženou sérovou koncentraci adiponektinu u pacientů s DM2 a to bez ohledu na hodnoty BMI (Hotta, et al., 2000). Studie Weyer et al. potvrdila, že snížená sérová koncentrace

adiponektinu je v úzkém vztahu s DM2 a obezitou, a to napříč etnickými skupinami. Studie také naznačuje, že sérové koncentrace adiponektinu mají zřejmě u obézních pacientů trpících DM2 větší váhu, než inzulinová rezistence a hyperinzulinemie (Weyer, et al., 2001).

Samotnou expresi adiponektinu u obézních pacientů studoval kolektiv Statnick et al. Dle výsledků je u těchto pacientů výrazně snižená mRNA exprese v subkutánní tukové tkáni a je tak jedním z faktorů, které ovlivňují patogenezi inzulinové rezistence a tedy i DM2 (Statnick, et al., 2000).

Mimo změny sérových koncentrací a míry exprese adiponektinu, byl DM2 zkoumán také na úrovni genové exprese. Výsledky publikace Mori et al. prokázaly, že u těchto pacientů existuje v genomu 9 oblastí, které souvisejí s DM2 a jedna z těchto oblastí byla lokalizována na genu pro adiponektin. Objeveny byly také jednonukleotidové polymorfismy (*single nucleotide polymorphisms*; SNPs) v genu pro adiponektin, které byly spojené s DM2 (Mori, et al., 2002). Publikace Hara et al. poukázala na souvislost SNPs s DM2 a také s inzulinovou rezistencí (Hara, et al., 2002). Výše zmíněná data naznačují, že důležitá není jen samotná míra exprese a sérová koncentrace adiponektinu, ale také jeho genotyp, který rozhoduje o výsledné struktuře exprimovaného adiponektinu. Případná mutace v genu pro adiponektin tak může ovlivnit schopnost multimerizace adiponektinu a rozhodnout tak o jeho funkčnosti a rozvoji DM2 (Waki, et al., 2003).

8 Možná role adiponektinu jako léku

Adiponektin je často spojován s možným terapeutickým využitím při léčbě DM2 a kardiovaskulárních onemocnění. Tuto myšlenku podpořil také fakt, že jeho sérové koncentrace negativně korelují s těmito onemocněními a odlišuje se tak od většiny ostatních adipokinů. Předmětem výzkumu se tak staly možnosti zvýšení koncentrace adiponektinu. Jedny z látek, které zvyšují sérovou koncentraci adiponektinu, jsou již výše zmíněné glitazony (Haluzík & Svačina, 2005). Tyto látky pomocí aktivace PPAR gama zvyšují počty a míru diferenciace tzv. malých adipocytů, které jsou inzulin senzitivní (Okuno, et al., 1998). Na tyto adipocyty glitazony působí dvěma způsoby - zvyšováním sekrece adiponektinu (Okuno, et al., 1998) nebo pomocí aktivace mRNA exprese genu pro adiponektin (Iwaki, et al., 2003).

Další možností jak terapeuticky ovlivnit stav výše popsanych onemocnění je zaměřit se na fakt, že v těle převládají dvě oligomerní formy adiponektinu (vysoko- a nízko-

molekulární forma). Vysokomolekulární forma je mnohem více metabolicky aktivní než forma nízko-molekulární a proto je na ni v souvislosti s možnou léčbou zaměřena větší pozornost (Pajvani, et al., 2004). Reálný terapeutický význam této strategie naznačují i výsledky studie Pajvani et al., které prokázaly užší negativní korelaci mezi vysokomolekulární formou adiponektinu a inzulinovou senzitivitou, než celkovou sérovou koncentrací adiponektinu vůči inzulinové senzitivě (Pajvani, et al., 2004). Jedna ze strategií by tak mohla být změna distribuce oligomerních komplexů adiponektinu. Za důležitost zaměření se na jednu konkrétní formu adiponektinu hovoří i fakt, že glitazony podporují sekreci převážně vysoko-molekulární formy adiponektinu (Tsuchida, et al., 2004).

Další možností, která se jako terapeutický cíl nabízí, jsou adiponektinové receptory. Ve studii Tsuchida et al. byla prokázána snížená míra exprese obou receptorů při obezitě, inzulinové rezistenci a DM2. Tato studie také prokázala vliv receptorů na zánět a kardiovaskulární onemocnění (Tsuchida, et al., 2005). Skupina Steals et al. však objevila, že míru exprese adiponektinových receptorů pozitivně ovlivňuje PPAR alfa a gama (Chinetti, et al., 2004). Výše zmíněné studie tak dokazují, že aktivace PPAR gama a alfa pozitivně ovlivňují celkovou sérovou koncentraci adiponektinu, sérovou koncentraci vysokomolekulární formy adiponektinu a počty adiponektinových receptorů. Z těchto důvodů je na ně zaměřena pozornost a snaha využít je terapeuticky.

9 Závěr

Adiponektin je jeden z mnoha hormonů produkovaných tukovou tkání. Významně se však od ostatních hormonů tukové tkáně odlišuje, a to díky jeho negativní korelaci s tělesnou hmotností. Jeho působení je zprostředkováno skrze jeden ze dvou adiponektinových receptorů, které se odlišují svou stavbou, funkcí a mírou zastoupení v různých tkáních organismu. Adiponektin má také značný lokální význam například ve svalech, kde zlepšuje inzulinovou senzitivitu, nebo v játrech, kde blokuje glukoneogenezi. Ve své práci jsem se zaměřila na míru exprese a sérovou koncentraci adiponektinu u experimentálních modelů a pacientů trpících anorexií, bulimií, obezitou a DM2. Dle výsledků má adiponektin prokazatelný pozitivní vliv na inzulinovou rezistenci diabetiků a zlepšuje tak průběh DM2. Adiponektin se tak stal velmi významným indikátorem stavu takto postižených pacientů. Vzhledem k těmto skutečnostem je adiponektin brán také jako jeden z možných proteinů, které by stav těchto populačních onemocnění mohl zlepšit. Mimo podávání glitazonů pacientům trpícím DM2 je terapeutický účinek tohoto hormonu stále předmětem výzkumu.

Citovaná literatura

Aldridge, W., & Street, B. (1968). Mitochondria from brown tissues. *Biochem J.* (107(2):315-7).

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., a další. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* (257(1):79-83).

Bacha, F., Saad, R., Gungor, N., & Arslanian, S. (2004). Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care.* (27(2):547-52).

Bartali, B., Benvenuti, E., Corsi, A., Bandinelli, S., Russo, C., Di Iorio, A., a další. (2002). Changes in anthropometric measures in men and women across the life-span: findings from the InCHIANTI study. *Soz Präventivmed.* (47(5):336-48).

Berg, A., Combs, T., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* (7(8):947-53).

Berghöfer, A., Pischon, T., Reinhold, T., Apovian, C., Sharma, A., & Willich, S. (2008). Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health.* (8:200).

Bergman, R., & Ader, M. (2000). Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* (11(9):351-6).

Berner, H., Lyngstadaas, S., Spahr, A., Monjo, M., Thommesen, L., Drevon, C., a další. (2004). Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* (35(4):842-9).

Bjursell, M., Ahnmark, A., Bohlooly-Y, M., William-Olsson, L., Rhedin, M., Peng, X., a další. (2007). Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes.* (56(3):583-93).

Blake, G., & Ridker, P. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* (89(9):763-71).

Brown, L., Gent, L., Davis, K., & Clegg, D. (2010). Metabolic impact of sex hormones on obesity. *Brain Res.* (1350:77-85).

Campfield, L., & Smith, J. (2000). The pathogenesis of obesity. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 13 (1), 13-30.

Capeau, J. (2007). The story of adiponectin and its receptors AdipoR1 and R2: to follow. *J Hepatol.* (47(5):736-8).

Combs, T., Wagner, J., Berger, J., Doebber, T., Wang, W., Zhang, B., a další. (2002). Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology.* (143(3):998-1007).

DeFronzo, R., Bonadonna, R., & Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care.*, stránky 15(3):318-68.

Delporte, M., Brichard, S., Hermans, M., Beguin, C., & Lambert, M. (2003). Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf).* (58(1):22-9).

Dostálová, I., Smitka, K., Papezová, H., Kvasnicková, H., & Nedvídková, J. (2007). Increased insulin sensitivity in patients with anorexia nervosa: the role of adipocytokines. *Physiol Res.* (56(5):587-94).

Dyck, D., Heigenhauser, G., & Bruce, C. (2006). The role of adipokines as regulators of skeletal muscle fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *Acta Physiol (Oxf).* (186(1):5-16).

EFSA, E. F. (2004). DIOXINS Methodologies and principles for setting tolerable.

Esposito K, P. A. (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial.

Faraj, M., Havel, P., Phélis, S., Blank, D., Sniderman, A., & Cianflone, K. (2003). Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* (88(4):1594-602).

Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M., & Paschke, R. (2002). Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* (290(3):1084-9).

- Fruebis, J., Tsao, T., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M., Yen, F., a další. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (98(4):2005-10).
- Garaulet, M., Viguerie, N., Porubsky, S., Klimcakova, E., Clement, K., Langin, D., a další. (2004). Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. (89(2):756-60).
- Garg, A., Vinaitheerthan, M., Weatherall, P., & Bowcock, A. (2001). Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin a/c gene. *J Clin Endocrinol Metab*. (86(1):59-65).
- Gesta, S., Tseng, Y., & Kahn, C. (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* (131(2):242-56).
- Gikas, A., Sotiropoulos, A., Panagiotakos, D., Peppas, T., Skliros, E., & Pappas, S. (2004). Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health*. (4:2).
- Guldstrand, M., Ahrén, B., & Adamson, U. (2003). Improved beta-cell function after standardized weight reduction in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (284(3):E557-65).
- Haluzik MM, L. Z. (2006). Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels.
- Haluzík, M., & Svačina, Š. (2005). *Metabolický syndrom a nukleární receptory – PPAR*. Grada Publishing, a.s. , 125.
- Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., a další. (2002). Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. (51(2):536-40).

- Hauner, H., Entenmann, G., Wabitsch, M., Gaillard, D., Ailhaud, G., Negrel, R., a další. (1989). Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest.* (84(5):1663-70).
- Holeček, M. (2006). Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin. *Grada Publishing a.s.* (1. vydání).
- Hollenberg, C. (1970). Metabolism of white and brown tissues. *Can Med Assoc J.* (103(8):843-9).
- Hotamisligil, G., Shargill, N., & Spiegelman, B. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* (259(5091):87-91).
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., a další. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (20(6):1595-9).
- Housova, J., Anderlova, K., Krizová, J., Haluzikova, D., Kremen, J., Kumstyrova, T., a další. (2005). Serum adiponectin and resistin concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* (90(3):1366-70).
- Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* , stránky 271(18):10697-703.
- Chan, J., Rimm, E., Colditz, G., Stampfer, M., & Willett, W. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care.* (17(9):961-9).
- Chen, J., Tan, B., Karteris, E., Zervou, S., Digby, J., Hillhouse, E., a další. (2006). Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* (49(6):1292-302).
- Chinetti, G., Zawadski, C., Fruchart, J., & Staels, B. (2004). Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. *Biochem Biophys Res Commun.* (314(1):151-8).

- Chowdhury, B., Sjöström, L., Alpsten, M., Kostantý, J., Kvist, H., & Löfgren, R. (1994). A multicompartment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord.* (18(4):219-34).
- Iwahashi, H., Funahashi, T., Kurokawa, N., Sayama, K., Fukuda, E., Okita, K., a další. (2003). Plasma adiponectin levels in women with anorexia nervosa. *Horm Metab Res.* (35(9):537-40).
- Iwaki, M., Matsuda, M., Maeda, N., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Makishima, M., a další. (2003). Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes.* (52(7):1655-63).
- Kadowaki, T., Yamauchi, T., & Kubota, N. (2008). The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Lett.* (582(1):74-80).
- Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., & Ueki, K. (2007). Adiponectin and adiponectin receptors in obesity-linked insulin resistance. *Novartis Found Symp.* (286:164-76).
- Kern, P., Di Gregorio, G., Lu, T., Rassouli, N., & Ranganathan, G. (2003). Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* (52(7):1779-85).
- Kissebah, A., & Krakower, G. (1994). Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* (74(4):761-811).
- Krakoff J, F. T. (2003). Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian.
- Kubota, N., Terauchi, Y., Yamauchi, T., Kubota, T., Moroi, M., Matsui, J., a další. (2002). Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* (277(29):25863-6).
- Lacinová, Z., Michalský, D., Matoulek, M., & Haluzík, M. (2007). Vliv obezity na genovou expresi adiponektinu a jeho receptorů v subkutánní tukové tkáni. *Vnitřní Lékařství* (53(11): 1190-1197).

- Lihn, A., Østergard, T., Nyholm, B., Pedersen, S., Richelsen, B., & Schmitz, O. (2003). Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (284(2):E443-8).
- Lissner, L. (1994). Causes, diagnosis and risks of obesity. *Pharmacoeconomics.* (5(Suppl 1):8-17).
- Liu, Y., Lacorte, J., Viguerie, N., Poitou, C., Pelloux, V., Guy-Grand, B., a další. (2003). Adiponectin gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese women in response to short-term very low calorie diet and refeeding. *J Clin Endocrinol Metab.* (88(12):5881-6).
- Liu, Y., Michael, M., Kash, S., Bensch, W., Monia, B., Murray, S., a další. (2007). Deficiency of adiponectin receptor 2 reduces diet-induced insulin resistance but promotes type 2 diabetes. *Endocrinology.* (148(2):683-92).
- Löffler, G., & Hauner, H. (1987). Adipose tissue development: the role of precursor cells and adipogenic factors. Part II: The regulation of the adipogenic conversion by hormones and serum factors. *Klin Wochenschr.* (1;65(17):812-7).
- Lumeng, C., Bodzin, J., & Saltiel, A. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* (117(1):175-84).
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* (221(2):286-9).
- Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., a další. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* (8(7):731-7).
- Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., a další. (2001). PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* (50(9):2094-9).
- Misra, M., Miller, K., Almazan, C., Ramaswamy, K., Aggarwal, A., Herzog, D., a další. (2004). Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* (89(7):3486-95).

- Mori, Y., Otabe, S., Dina, C., Yasuda, K., Populaire, C., Lecoeur, C., a další. (2002). Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes*. (51(4):1247-55).
- Morton, N., Holmes, M., Fiévet, C., Staels, B., Tailleux, A., Mullins, J., a další. (2001). Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem*. (276(44):41293-300).
- Müllerová, D., & Kopecký, J. (2007). White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol Res*. (56(4):375-81).
- Nawrocki, A., Hofmann, S., Teupser, D., Basford, J., Durand, J., Jelick, L., a další. (2010). Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (30(6):1159-65).
- Ohashi, K., Ishikawa, H., & Ohta, Y. (2001). Octacosanol ameliorates hyperlipidemia and oxidative stress in KKAy mice with type 2 diabetes. *Journal of Analytical Bio.Science* (Vol. 34, No 3).
- Ohya, M., Taniguchi, A., Fukushima, M., Nakai, Y., Kawasaki, Y., Nagasaka, S., a další. (2005). Three measures of tumor necrosis factor alpha activity and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism*. (54(10):1297-301).
- Okazaki, Y., Furuno, M., Kasukawa, T., Adachi, J., Bono, H., Kondo, S., a další. (2002). Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* (420(6915):563-73).
- Okuno, A., Tamemoto, H., Tobe, K., Ueki, K., Mori, Y., Iwamoto, K., a další. (1998). Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest*. (101(6):1354-61).
- Olšovský, J. (2005). Diabetes mellitus a metabolický syndrom.
- Ouchi N, K. S. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., a další. (2001). Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A

scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. (103(8):1057-63).

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Okamoto, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., a další. (2000). Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* (102(11):1296-301).

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Walsh, K. (2003). Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. (14(6):561-6).

Pajvani, U., Hawkins, M., Combs, T., Rajala, M., Doebber, T., Berger, J., a další. (2004). Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. (279(13):12152-62).

Pannacciulli, N., Vettor, R., Milan, G., Granzotto, M., Catucci, A., Federspil, G., a další. (2003). Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. (88(4):1748-52).

Pellmé, F., Smith, U., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Brekke, H., Wiklund, O., a další. (2003). Circulating adiponectin levels are reduced in nonobese but insulin-resistant first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. (52(5):1182-6).

Pitřhová, P. (2003). *Interní medicína pro praxi 2003 / 11*. Praha: Interní klinika 2. LF UK a FN Motol,.

Polák, J., Klimčáková, E., Kováčiková, M., Vítková, M., Ph.D., B. M., Hejnová, J., a další. (2006). Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. *Interní Med*. (10: 443–446).

Rasmussen, M., Lihn, A., Pedersen, S., Bruun, J., Rasmussen, M., & Richelsen, B. (2006). Adiponectin receptors in human adipose tissue: effects of obesity, weight loss, and fat depots. *Obesity (Silver Spring)* (14(1):28-35).

Ravussin, E., Lillioja, S., Knowler, W., Christin, L., Freymond, D., Abbott, W., a další. (1988). Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*. (318(8):467-72).

Reaven, G. (1993). Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. (44:121-31).

- Reitman, M., Mason, M., Moitra, J., Gavrilova, O., Marcus-Samuels, B., Eckhaus, M., a další. (1999). Transgenic mice lacking white fat: models for understanding human lipotrophic diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* (892:289-96).
- Ross, R., Shaw, K., Rissanen, J., Martel, Y., de Guise, J., & Avruch, L. (1994). Sex differences in lean and adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging: anthropometric relationships. *Am J Clin Nutr.* (59(6):1277-85).
- Saltiel, A., & Kahn, C. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* (414(6865):799-806).
- Scacchi, M., Pincelli, A., & Cavagnini, F. (1999). Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* (23(3):260-71).
- Sethi JK, V.-P. A. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation.
- Sethi, J., & Vidal-Puig, A. (2007). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* (48(6):1253-62).
- Shibata, R., Ouchi, N., Ito, M., Kihara, S., Shiojima, I., Pimentel, D., a další. (2004). Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med.* (10(12):1384-9).
- Shibata, R., Ouchi, N., Kihara, S., Sato, K., Funahashi, T., & Walsh, K. (2004). Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling.
- Shoelson SE, L. J. (2006). Inflammation and insulin resistance.
- Scherer, P., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* (270(45):26746-9).
- Siiteri, P. (1987). Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* (45(1 Suppl):277-82).
- Skodová, Z., Písa, Z., Vojtíšek, P., Emrová, R., Pikhartová, J., Hoke, M., a další. (1994). Changes in the cardiovascular risk profile of the population of the Czech Republic--MONICA 1992. *Cas Lek Cesk.* (133(20):624-6).

Statnick, M., Beavers, L., Conner, L., Corominola, H., Johnson, D., Hammond, C., a další. (2000). Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res.* (1(2):81-8).

Stefan, N., Vozarova, B., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Weyer, C., Lindsay, R., a další. (2002). Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* (51(6):1884-8).

Stewart, P., Boulton, A., Kumar, S., Clark, P., & Shackleton, C. (1999). Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* (84(3):1022-7).

Svačina, & kolektiv. (2008). *Klinická dietologie.* Grada Publishing.

Škop, V., Kontrová, K., Zídková, J., & Zídek, V. (2009). ADIPOCYTOKINY - NEDÁVNO OBJEVENÉ HORMONY TUKOVÉ TKÁNĚ. *Chem. Listy* (103, 187–192).

Tagami, T., Satoh, N., Usui, T., Yamada, K., Shimatsu, A., & Kuzuya, H. (2004). Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* (89(4):1833-7).

Taniguchi, A., Fukushima, M., Ohya, M., Nakai, Y., Yoshii, S., Nagasaka, S., a další. (2006). Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism.* (55(2):258-62).

Thomas, C., Peters, J., Reed, G., Abumrad, N., Sun, M., & Hill, J. (1992). Nutrient balance and energy expenditure during ad libitum feeding of high-fat and high-carbohydrate diets in humans. *Am J Clin Nutr.* (55(5):934-42).

Trovati, M., Carta, Q., Cavalot, F., Vitali, S., Banaudi, C., Lucchina, P., a další. (1984). Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care.* (7(5):416-20).

Tsao, T., Tomas, E., Murrey, H., Hug, C., Lee, D., Ruderman, N., a další. (2003). Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem.* , stránky 278(50):50810-7.

- Tsuchida, A., Yamauchi, T., Ito, Y., Hada, Y., Maki, T., Takekawa, S., a další. (2004). Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem.* (279(29):30817-22).
- Tsuchida, A., Yamauchi, T., Takekawa, S., Hada, Y., Ito, Y., Maki, T., a další. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes.* (54(12):3358-70).
- Urbanová, Z. (2008). MŮŽEME OVLIVNIT OBEZITU V DĚTSTVÍ? *Pediatr. pro Praxi* (9(4): 236–239).
- Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., a další. (2003). Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* (278(41):40352-63).
- Wang, Z., Zhuo, Q., Fu, P., Piao, J., Tian, Y., Xu, J., a další. (2010). Are the associations of plasma leptin and adiponectin with type 2 diabetes independent of obesity in older Chinese adults? *Diabetes Metab Res Rev.* (26(2):109-14).
- Wess, J. (1997). G-protein-coupled receptors: molecular mechanisms involved in receptor activation and selectivity of G-protein recognition. *FASEB J.* (11(5):346-54).
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R., a další. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* (86(5):1930-5).
- Wright, H., Clish, C., Mikami, T., Hauser, S., Yanagi, K., Hiramatsu, R., a další. (2000). A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem.* (275(3):1873-7).
- Yamada, T., Araki, H., Watabe, K., Kamada, Y., Kiso, S., Ogiyama, H., a další. (2010). Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice. *J Gastroenterol.* (45(7):742-9).
- Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., a další. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* (423(6941):762-9).

- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., a další. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* (8(11):1288-95).
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Imai, Y., Shimozawa, N., Hioki, K., a další. (2003). Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* (278(4):2461-8).
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., a další. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* (7(8):941-6).
- Yamauchi, T., Y, N., T, M., M, K., T, T., M, I., a další. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* (13(3):332-9).
- Yang, W., Lee, W., Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Chao, C., a další. (2001). Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* (86(8):3815-9).
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* (374(6521):479).