

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

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



Simona Jindrová

Úloha imunitního systému v rozvoji obezity a jejích metabolických komplikací
The role of immune system in development of obesity and derived metabolic complications

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Kristina Bardová

Praha, 2015

Poděkování:

Děkuji své školitelce Mgr. Kristině Bardové za odborné vedení a čas, který mi věnovala během vypracovávání mé bakalářské práce, za cenné rady a podnětné připomínky. Dále bych chtěla poděkovat celému týmu z Oddělení biologie tukové tkáně FgÚ AV ČR za příjemné prostředí a vstřícný přístup a v neposlední řadě i své rodině a příteli za podporu a toleranci.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně pod vedením školitelky Mgr. Kristiny Bardové a že jsem uvedla všechny informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze, dne 11.5.2015

Simona Jindrová

Abstrakt

Obezita je chronické onemocnění, vznikající v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie. Důležitým zdrojem energie v těle je tuk, který se ve formě triacylglycerolů ukládá do buněk tukové tkáně. Tuková tkáň nemá pouze zásobní funkci, ale představuje mimo jiné také endokrinní orgán se schopností sekretovat cytokiny a adipokiny - molekuly, účastníci se řady metabolických procesů. Následkem zvýšeného příjmu tuků dochází ke zvětšování tukových buněk a v souvislosti s tím i ke změně v produkci adipokinů a cytokinů, z nichž řada disponuje prozánětlivou funkcí. V tukové tkáni je tak indukován zánět, v důsledku něhož jsou aktivovány složky imunitního systému, zejména makrofágy. Souhrou těchto a dalších aspektů, včetně vysoké koncentrace mastných kyselin, která taktéž souvisí s poruchou metabolismu v důsledku obezity, může v těle docházet k rozvoji inzulínové rezistence, stavu necitlivosti tkání vůči inzulínu.

Klíčová slova: obezita, adipokiny, cytokiny, imunitní systém, tuková tkáň, inzulínová rezistence

Abstract

Obesity is a chronic disease caused by an imbalance between energy intake and expenditure. Important source of energy is the body fat, stored in adipose tissue cells in the form of triacylglycerols. The adipose tissue does not only store triacylglycerols but also functions as an endocrine organ with the ability to secrete cytokines and adipokines – the molecules, participating in series of the metabolic processes. The consequence of high-fat diet feeding is the growth of adipose cells and altered production of adipokines and cytokines. Majority of them have proinflammatory functions. Consequently inflammation of adipose tissue is increased as well as the activation of components of immune system, especially macrophages. The interplay between these and other aspects, including high free fatty acid plasma levels, also associated with metabolic disorders caused by obesity, is connected with the development of insulin resistance, that means state, when the tissues are nonsensitive to insulin.

Key words: obesity, adipokines, cytokines, immune system, adipose tissue, insulin resistance

Seznam zkratek

18F-FDG	18-fluoro-2-deoxyglukóza (18-fluoro-2-deoxyglucosa)
Acrp30	alternativní název pro adiponektin (adipocyte complement-related protein of 30 kDa)
ADIPO Q	alternativní název pro adiponektin (adiponectin, CQ10 and collagen domain containing)
ApM1	alternativní název pro adiponektin (adipose most abundant gene transcript 1)
Akt/PKB	proteinkináza B (protein kinase B)
AMP	adenosinmonofosfát (adenosin monophosphate)
AMPK	AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMP-activated protein kinase)
aP2	protein vázající kyselinu 2 (acid-binding protein 2)
ATMs	makrofágy tukové tkáně (adipose tissue macrophages)
ATP	adenosintrifosfát (adenosin triphosphate)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CD4+ Th1	pomocné CD4+ T1 lymfocyty (CD4+ T helper 1 cells)
CD4+ Th2	pomocné CD4+ T2 lymfocyty (CD4+ T helper 2 cells)
CDCA	chenodeoxycholová kyselina (chenodeoxycholic acid)
CLSs	struktury připomínající korunu (crown-like structures)
CNS	centrální nervová soustava (central nervous system)
DIO	dietou indukovaná obezita (diet-induced obesity)
GBP28	alternativní název pro adiponektin (gelatin-binding protein of 28 kDa)
GLUT-4	glukózový přenašeč typu 4 (glucose transporter type 4)
HDL	lipoprotein s vysokou hustotou (high density lipoprotein)
HSL	hormon senzitivní lipáza (hormone-sensitive lipase)
IFN- γ	interferon gamma (interferon gamma)
IgG?	imunoglobulin G (immunoglobulin G)
IDDM	diabetes mellitus závislý na inzulínu (insulin-dependent diabetes mellitus)
IKK	kináza inhibitoru κ B (inhibitor of κ B kinase)
IL-1 β	interleukin 1 beta (interleukin-1 beta)
IL-4	interleukin 4 (interleukin-4)

IL-6	interleukin 6 (interleukin-6)
IL-10	interleukin 10 (interleukin-10)
IR	inzulínová rezistence (insulin resistance)
IRS 1	substrát inzulínového receptoru 1 (insulin receptor substrate 1)
IRS 2	substrát inzulínového receptoru 2 (insulin receptor substrate 2)
JNK-1	c-Jun-N-terminální kináza (c-Jun N-terminal kinase)
LDL	lipoprotein s nízkou hustotou (low density lipoprotein)
LRb	leptinový receptor (leptin receptor)
M1	makrofág typu 1 (macrophage type 1)
M2	makrofág typu 2 (macrophage type 2)
MCP1	monocytární chemoatraktivní protein 1 (monocyte chemoattractant protein 1)
MK	mastné kyseliny
NEMK	neesterifikované mastné kyseliny
NIIDM	diabetes mellitus nezávislý na inzulínu (non-insulin-dependent Diabetes Mellitus)
NLRP	(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein)
NO	oxid dusnatý (nitric oxide)
PDK1	kináza pyruvátdehydrogenázy 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1)
PET-CT	pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie (positron emission tomography/computed tomography)
PI3K	kináza fosfatidyl-inositolu 3 (phosphoinositide 3-kinase)
PIP2	fosfatidyl-inositol-4,5-bisfosfát (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)
PIP3	fosfatidyl-inositol-3,4,5-trisfosfát (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate)
PON1	paraoxonáza 1 (paraoxonase 1)
T1DM	diabetes mellitus 1. typu (type 1 diabetes mellitus)
T2DM	diabetes mellitus 2. typu (type 2 diabetes mellitus)
TAG	triacylglyceroly (triacylglycerides)
T-bet	Th1-specifický transkripční faktor (Th1-specific transcription factor)
TNF- α	nádorový nekrotický faktor alfa (tumor necrosis factor alpha)
Treg	regulační T lymfocyty (regulatory T cells)
UCP	odpřahující protein (uncoupling protein)

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Tuková tkáň.....	8
2.1. <i>Metabolismus tuků.....</i>	8
2.2. <i>Bílá tuková tkáň (unilokulární).....</i>	9
2.3. <i>Hnědá tuková tkáň (multilokulární)</i>	9
3. Role imunitního systému v rozvoji zánětu tukové tkáně.....	12
3.1. <i>Buňky myeloidní linie ve vztahu k tukové tkáni</i>	13
3.1.1 Makrofágy.....	13
3.1.2. Granulocyty.....	14
3.1.3. Žírné buňky.....	15
3.2. <i>Buňky lymfoidní linie ve vztahu k tukové tkáni.....</i>	16
3.2.1. T buňky	16
3.2.2. B buňky.....	17
3.3. <i>Adipokiny a cytokiny ovlivňující zánětlivou reakci</i>	17
3.3.1. Adiponektin.....	17
3.3.2. TNF- α	18
3.3.3. Leptin	19
3.3.4. Interleukin 6.....	20
4. Patologie obezity a vznik inzulínové rezistence	21
5. Komplikace asociované s obezitou a IR	25
5.1. <i>Diabetes mellitus</i>	25
5.1.1. Diabetes mellitus typu 1.....	25
5.1.2. Diabetes mellitus typu 2.....	25
5.2. <i>Ateroskleróza.....</i>	26
Závěr.....	28
Seznam použité literatury.....	29

1. Úvod

Prevalence obezity je v posledních letech na strmém vzestupu, což je především důsledkem současných stravovacích návyků a sedavého způsobu života. Ačkoliv je tato zvyšující se tendence otázkou celosvětové důležitosti, nejrychlejšího rozvoje dosahuje obezita zejména ve vyspělých zemích, přičemž v některých státech je odhadováno, že tímto chronickým onemocněním trpí až 1/3 obyvatelstva.

Obezita je v těle asociována s množstvím vedlejších nežádoucích projevů, indukuje řadu komplikací označovaných souhrnným pojmem metabolický syndrom nebo syndrom X. Řadí se sem inzulinová rezistence, diabetes mellitus, dyslipidémie a hypertenze, která představuje vysoce rizikový faktor v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, v důsledku čehož je obezita spojena s vysokým rizikem mortality. Nepochybně i s ohledem na tuto skutečnost je obezitě, s ní souvisejícím komplikacím a jejich potencionální léčbě, věnována ve vědních oborech značná pozornost.

Jedním z hlavních projevů rozvoje metabolických komplikací souvisejících s obezitou je interakce mezi tukovou tkání a imunitním systémem. Nadměrná expanze tukové tkáně v těle vyvolává mírnou zánětlivou reakci, související se složkami imunitního systému, zejména makrofágy. Rozlišujeme dva typy makrofágů - M1 a M2, které se liší způsobem aktivace a spektrem cytokinů, které produkují. Makrofágy se infiltrují do hypertrofické tukové tkáně, přičemž místní zánětlivé mikroprostředí ovlivňuje poměr těchto dvou typů ve prospěch makrofágů M1, charakteristických sekrecí prozánětlivých cytokinů. Tyto cytokiny se svým působením značnou měrou spolupodílí na vzniku celotělové inzulinové rezistence. Inzulinová rezistence je stav, kdy jsou tkáně necitlivé vůči inzulinu, hormonu, který stimuluje příjem glukózy do buněk prostřednictvím glukózových přenašečů GLUT-4. Na vzniku a rozvoji zánětu se podílí i další složky imunitního systému, včetně B a T lymfocytů, granulocytů a žírných buněk.

Cílem práce je zmapovat současné poznatky o možných interakcích obezity s imunitním systémem a s nimi asociovanými onemocněními a zároveň poukázat na soudobé pokroky vědeckého výzkumu na poli potencionální léčby obezity nebo obezitou-indukovaných onemocnění.

2. Tuková tkáň

Tuková tkáň je obecně řazena mezi pojivové tkáně. Je tvořena tukovými buňkami - adipocyty a stroma-vaskulární frakcí. Stroma-vaskulární frakce je tvořena extracelulární matrix a buňkami jako jsou preadipocyty, endoteliální buňky, makrofágy apod. (Mraz 2014). Rozlišujeme 2 základní typy - bílou a hnědou tukovou tkáň, které se od sebe liší funkcemi i složením organel v buňce.

2.1. Metabolismus tuků

Tuky v podobě triacylglycerolů (TAG) získáváme ze stravy a jejich syntézou, tzv. lipogenezí, která probíhá zejména v adipocytech, hepatocytech či enterocytech. Hlavní hydrolytické štěpení tuků probíhá po příjmu potravy v tenkém střevě, kde jsou nejprve působením pankreatických lipáz hydrolyzovány esterové vazby v pozicích 1 a 3. Vzniklé volné mastné kyseliny (MK) a monoacylglyceroly jsou za přispění žlučových kyselin transportovány do enterocytů, kde dochází k jejich opětovnému složení za vzniku TAG. Značná část těchto lipidů je následně zainkorporována do lipoproteinových komplexů zvaných chylomikrony. Ty putují z buněk střevní sliznice do lymfy a přes hrudní mízovod, propojený se žilním systémem, do krevního řečiště. Zde jsou štěpeny lipoproteinovými lipázami na glycerol a MK, které poté vstupují do buněk, v jejichž mitochondriích jsou enzymaticky odbourávány v procesu β -oxidace. Ne všechny MK však podstupují tuto metabolickou dráhu, namísto toho jsou transportovány do adipocytů, kde se podrobují esterifikaci a jsou zde ve formě TAG ukládány jako zásobní energie. V závislosti na fyziologickém a nutričním stavu organismu dochází v adipocytech buď k hydrolytickému štěpení TAG, terminologicky lipolýze, nebo, je-li dostatek prekurzorů, převažuje proces lipogeneze (Voet 1994).

Oba tyto děje jsou řízeny hormonálně. Inzulín vylučovaný pankreatickými β -buňkami stimuluje lipogenezi a svým inhibičním účinkem na hormon-senzitivní lipázu (HSL) naopak potlačuje v adipocytech probíhající lipolýzu. Antagonisticky k němu působí glukagon, který je sekretován rovněž buňkami slinivky břišní, a to α -buňkami. Poměr mezi koncentrací inzulínu a glukagonu je tak důležitým prvkem rozhodujícím o dalším osudu mastných kyselin.

2.2. Bílá tuková tkáň (unilokulární)

Bílá tuková tkáň je tvořena adipocyty, které jsou vyplněny pouze jednou tukovou kapénkou. Kapénka zaujímá téměř celý obsah buňky a jádro vytlačuje na periferii (obr. 1A). Tato tkáň je vaskularizovaná a inervovaná a můžeme ji dále více specifikovat a rozlišit na minoritně zastoupenou viscerální (útrobní) a majoritní subkutánní (podkožní) tukovou tkáň, která se vyjma např. očních víček nebo ušního boltce vyskytuje na většině těla. U žen má vyšší procentuální zastoupení v celkové tělesné hmotnosti, pohybující se kolem 20-25%, zatímco u muže zaujímá jen asi 15-20% hmotnosti.

Důležitými funkcemi tukové tkáně je tepelná izolace a ukládání a uvolňování TAG v závislosti na energetických potřebách organismu. Jak bylo v posledních letech zjištěno, zastupuje i významnou úlohu v roli endokrinního orgánu. Vylučuje bioaktivní molekuly zvané adipokiny ovlivňující řadu metabolických a imunologických pochodů. Mezi známé a celkem dobře prozkoumané patří např. adiponektin, leptin, nádorový nekrotický faktor α (TNF- α – z anglického tumor necrosis factor) či interleukin 6 (IL-6) (Trayhurn 2004).

2.3. Hnědá tuková tkáň (multilokulární)

V tomto typu tkáně nalezneme adipocyty s vysokým počtem tukových kapének a mitochondrií, obsahujících cytochrom b, který způsobuje její typické hnědé zbarvení (obr. 1B). Podobně jako bílá tuková tkáň se podílí na produkci adipokinů.

Vyskytuje se běžně u hlodavců v oblasti krku, podpaží, mezi lopatkami, mezihrudí a v okolí ledvin (Walden 2012). U lidí, jak bylo popsáno již v 70. letech minulého století, je hnědá tuková tkáň zastoupena zejména u novorozenců (obr. 2A), přičemž během prvních let života se její množství významně redukuje a u dospělých přetrvává minoritně jen v některých oblastech (Heaton 1972). Za pomoci techniky ^{18}F -FDG PET-CT byla v relativně nedávné době detekována u dospělých jedinců v oblasti kolem krční a hrudní páteře (obr. 2B) (Lichtenbelt 2009). Zatímco lokalizace hnědé tukové tkáně v těle se mezi pohlavími neliší, její množství bylo naměřeno vyšší u žen (Cypess 2009). U novorozenců je nicméně distribuce této tkáně velmi významná, jelikož zastupuje asi 2-5% celkové váhy těla. Toto poměrně vysoké zastoupení u čerstvě narozených dětí má důležitý význam v procesu netřesové termogeneze.

V některých případech nalezneme adipocyty hnědé tukové tkáně i v oblastech, pro které je typický výskyt tkáně bílé. Dochází k tomu obvykle po vystavení organismu působením chemických látek (např. CDCA) (Teodoro 2014), nebo chladu (Young 1984) procesem

zvaným hnědnutí, nebo-li "browning". Takovéto adipocyty pak označujeme jako "brite". Výsledky mnohých studií naznačují, že "browning" proces má protektivní účinky před rozvojem obezity (Giralt 2013).

První zmínka a popis netřesové termogeneze se datuje do roku 1954 (Sellers 1954); cit. dle (Nedergaard 2001). Samotnou příčinou tohoto termoregulačního mechanismu je funkce odpřahujícího proteinu 1 (UCP1) v hnědé tukové tkáni. Jeho vlivem dochází ke zkratu protonového gradientu, který je produktem elektrotransportního řetězce na vnitřní mitochondriální membráně. UCP1 odpřahuje oxidativní fosforylaci, což má za následek zamezení tvorby ATP a energie se uvolňuje ve formě tepla. Důležitým spouštěčem netřesové termogeneze je stresový hormon noradrenalin, který je na podnět sympatiku uvolňován po vystavení chladu z dřene nadledvin (Carlson 1956); cit. dle (Nedergaard 2001).

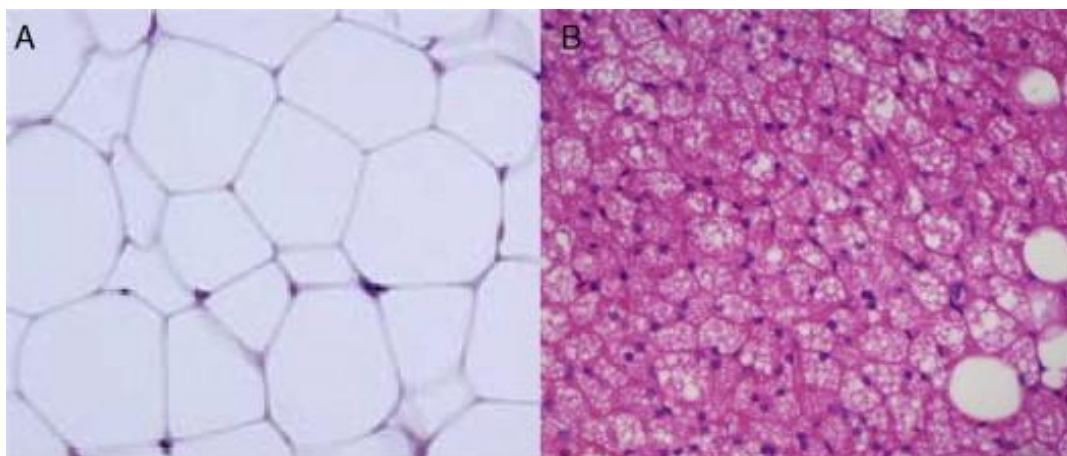
UCP1 patří spolu s dalšími uvedenými UCP do rodiny mitochondriálních odpřahujících proteinů. Stejně tak jako jeho homologové - UCP2 a UCP3 - je UCP1 integrálním proteinem vnitřní membrány mitochondrií, avšak na rozdíl od svých homologů, které nalezneme napříč tkáněmi, UCP1 je exprimován pouze v hnědé tukové tkáni a brite buňkách (Cousin 1992). Bylo dokázáno, že díky termogenní funkci UCP1 se může tento protein podílet na řízení tělesné hmotnosti a na regulaci ukládání tuku v organismu. Ve studii, kde byl UCP1 transgenně exprimován pod $\alpha 2$ promotorem v tukové tkáni a makrofázích, přítomnost UCP1 způsobovala redukci tukové tkáně a bránila před rozvojem obezity (Kopecky 1995).

UCP2, jak již bylo zmíněno, se vyskytuje v buňkách celé řady tkání, přičemž nejhojněji je exprimován v makrofázích (Fleury 1997). Jeho funkce není prozatím zcela jasná, jedna z teorií ovšem předkládá domněnku, že by úloha tohoto typu odpřahujícího proteinu mohla spočívat ve schopnosti kontrolovat tvorbu kyslíkových radikálů v mitochondriích a chránit tím buňku před jejich škodlivými účinky vedoucími k poškození, zánětu a při závažných postiženích až k apoptóze (Negre 1997).

UCP3 je exprimován především v hnědé tukové tkáni a kosterním svalu a jeho funkce jsou stále předmětem zkoumání. Nicméně dle typu tkání, ve kterých je UCP3 exprimován, se usuzuje, že by jeho potenciální úloha mohla spočívat ve zprostředkovávání adaptivní termogeneze (Vidal-Puig 1997).

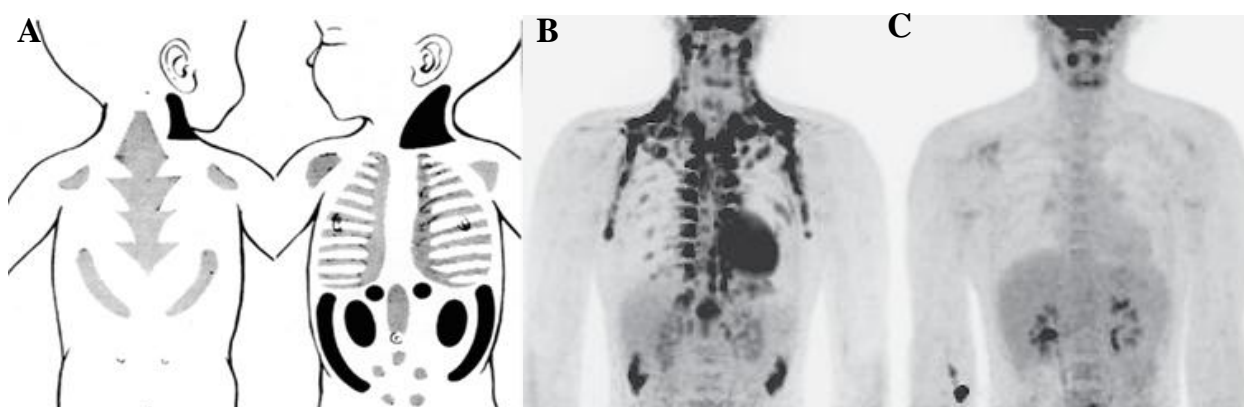
V relativně nedávné době byla především u starších lidí odhalena nepřímá závislost mezi množstvím hnědé tukové tkáně a BMI (z anglického body mass index - index tělesné hmotnosti) (Cypess 2009). S tímto závěrem korelují i výsledky měření, během kterých byl sledován vztah mezi BMI a aktivitou hnědé tukové tkáně. I tato závislost se ukázala jako

nepřímá a na jejím základě tak byla vyslovena hypotéza o možném úbytku hnědé tukové tkáně u obézních pacientů (Vijgen 2011).



Obr. 1: Histologický snímek A - bílé, B - hnědé tukové tkáně.

Pořízeno světelným mikroskopem.
(převzato z (Ràfols 2014))



Obr. 2: Lokalizace hnědé tukové tkáně

A - Schéma lokalizace u novorozence

(převzato a upraveno podle (Merklin 1974); dle (van Marken Lichtenbelt 2011))

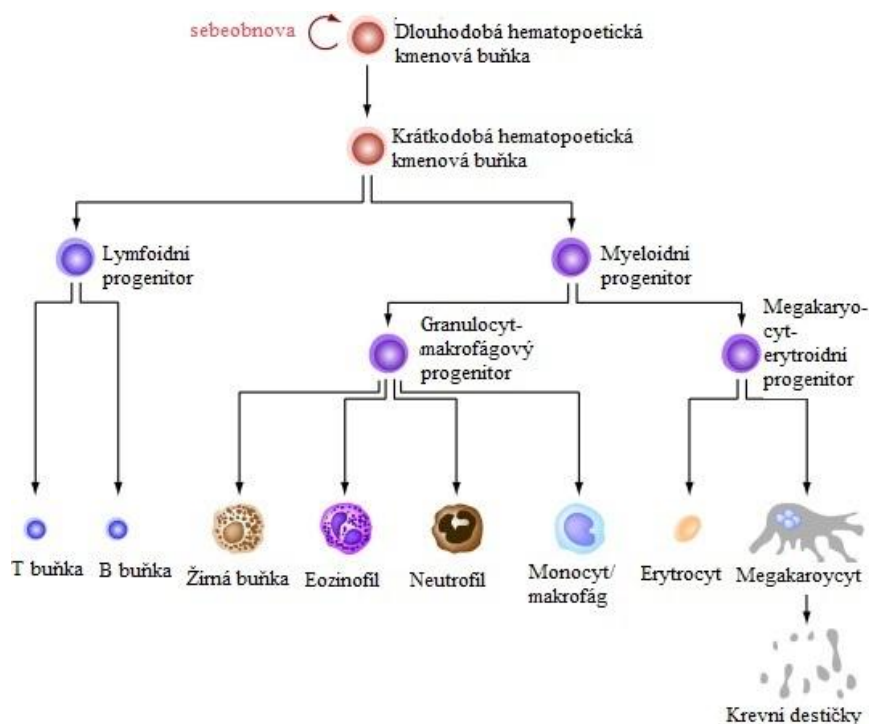
B - Detekce aktivované BAT po vystavení organismu chladu. **C** - Aktivita BAT při termoneutrálních podmínkách. Snímky jsou pořízeny technikou PET-CT s ^{18}F -FDG.

(převzato a upraveno podle (Lichtenbelt 2009))

3. Role imunitního systému v rozvoji zánětu tukové tkáně

Imunitní systém je regulační systém zodpovědný za udržení homeostázy organismu. Chrání jej před škodlivým působením vnějších i vnitřních faktorů, na něž reaguje adekvátní odpovědí. Tyto odpovědi jsou zprostředkovávány imunitními mechanizmy, které se dělí na specifické (adaptivní), jejichž složky prochází vývojem až v postnatálním období (např. protilátky, B lymfocyty), a nespecifické (neadaptivní), zastoupené mechanizmy a komponentami již vrozenými (např. komplement, NK buňky).

Buňky imunitního systému jsou zpravidla řazeny do dvou základních linií - myeloidní a lymfoidní, dle jejich původu v procesu krvetvorby (hematopoézy). Myeloidní progenitor popsáný teprve v roce 2000 (Akashi 2000) dává vznik megakaryocytům, erytrocytům, žírným buňkám, makrofágům a granulocytům (bazofily, neutrofil, eozinofil), zatímco lymfoidní progenitor, jež byl identifikován u myši o tři roky dříve (Kondo 1997) diferencuje v NK buňky, T buňky a B buňky (obr. 4) (Mraz 2014).



Obr. 4: Hematopoetická buněčná linie

Schéma ilustrující vývoj krevních buněčných složek, které zároveň tvoří hlavní komponenty imunitního systému. Vznikají procesem hematopoézy (krvetvorby) ve dvou liniích - myeloidní a lymfoidní. Společným prekurzorem je multipotentní hematopoetická kmenová buňka schopná diferencovat v jakýkoliv typ buněk v rámci dané tkáně. (převzato a upraveno podle (Matsumoto 2013))

3.1. Buňky myeloidní linie ve vztahu k tukové tkáni

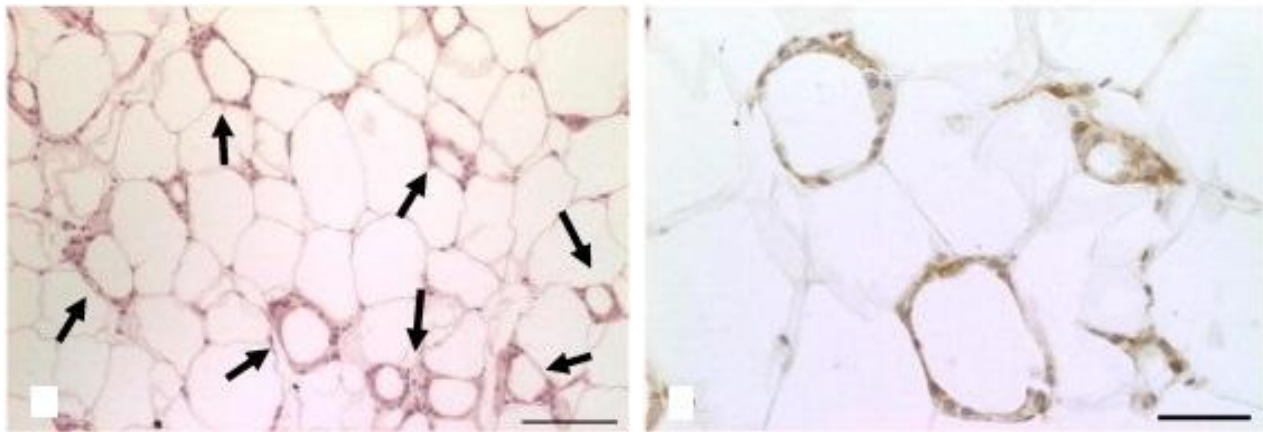
3.1.1 Makrofágy

Makrofágy jsou jednojaderné imunitní buňky schopné fagocytózy. Jsou odvozeny od monocytů kolujících v krvi (Weisberg 2003) a jejich vývoj tedy běží po myeloidní linii. Monocyty z krevního řečiště prostupují skrze stěnu cév tzv. diapedézou. Tento proces usnadňují adipokiny aktivací endotelových buněk, která spočívá ve zvýšené expresi adhezivních molekul, zpomalujících pohyb monocytů cévou, a díky tomu může diapedéza probíhat v daleko větším rozsahu (Curat 2004).

Makrofágy vyskytující se v tukové tkáni (ATMs - z anglického adipose tissue macrophages) rozlišujeme na klasicky (M1) a alternativně (M2) aktivované makrofágy. Zatímco M1 makrofágy jsou typické sekrecí prozánětlivých cytokinů, jako je např. TNF- α či IL-6, makrofágy typu M2 produkují molekuly s protizánětlivými účinky, včetně interleukinu 10 (IL-10) (Osborn 2012) a početně dominují za podmínek, kdy se množství ani velikost buněk tukové tkáně u myši krmených dietou s nízkým obsahem tuku nemění (Wali 2014). Podle Weisberga et al. se procentuální zastoupení makrofágů v tukové tkáni u hubených myší (i lidí) pohybuje pod 10% celkového množství buněk, přičemž u extrémně obézních jej odhadují až na 40-50% (Weisberg 2003).

Expanzí tukové tkáně, založené na zvětšování adipocytů (hypertrofie) a zvyšování jejich počtu (hyperplazie), dochází přímo úměrně i ke zvyšování produkce adipocytů produkovaných cytokinů a adipokinů, které mohou podnítit vznik zánětu. Na takovou situaci bezprostředně reagují složky nespecifické imunity, především pak makrofágy typu M1. Zvýšená infiltrace makrofágů do tukové tkáně může být vyvolána také smrtí adipocytů. Adipocyty, které podstoupily buněčnou smrt, jsou obklopeny makrofágy, které vytváří charakteristickou strukturu, terminologicky nazývanou jako crown-like structures (CLSs) (obr. 5) (Cinti 2005).

U myší, u kterých byla indukována obezita podáváním stravy s vysokým obsahem tuku, byla pozorována přímá závislost mezi velikostí tukových buněk a tvorbou zánětlivých CLS struktur na místě adipocytů podléhajících buněčné smrti. Z této korelace vědci usuzují, že důležitým přispěvatelem k buněčné smrti adipocytů musí být spojitost mezi velikostí adipocytů a mírou infiltrace zánětlivých makrofágů (Strissel 2007).



Obr. 5: Crown-like structures (CLSs)

Charakteristické struktury vytvářené makrofágy typu M1 okolo mrtvých či poškozených adipocytů. Pořízeno světelným mikroskopem. Délka kalibrační úsečky na obrázku vlevo 100 μ m, na obrázku vpravo 50 μ m.

(převzato a upraveno podle (Furuya 2010))

Naproti tomu u obézních pacientů bylo zjištěno, že průměrná velikost adipocytů podkožního tuku nesouvisí přímo se zánětem tukové tkáně. Vztah se zánětem prokazovala pouze populace malých adipocytů, což nasvědčuje tomu, že by mohlo jít o souvislost s deregulací tvorby adipocytů či jejich terminální diferenciací (McLaughlin 2010).

3.1.2. Granulocyty

Granulocyty je souhrnné označení pro jednu ze dvou podskupin bílých krvinek (leukocytů) charakteristickou výskytem drobných granul, rozptýlených v cytoplazmě. Druhou podskupinu tvoří agranulocyty, u kterých tato specificky se barvící granula chybí. Rozlišujeme tři typy granulocytů: neutrofilů, eozinofilů a bazofilů.

Neutrofilů zaujímají největší podíl všech leukocytů, který činí asi 60-70%. Na histologických preparátech jsou snadno detekovatelné díky svému typickému segmentovanému jádru, sestávajícího z 2-5 laloků. Neutrofilů v rámci imunitního systému participují na obraně proti mikroorganismům, které fagocytují a uvnitř svých vakuol za pomoci sníženého pH a lyzosymálních enzymů ničí. Odtud jejich sekundární označení "mikrofágy".

Eozinofilů tvoří jen asi 2-4% leukocytů v krvi. Obsahují dvousegmentové jádro a velké množství granul. Jejich hyperplazie je spojená s odpovědí imunitního systému na infekci parazitem nebo s alergickou reakcí.

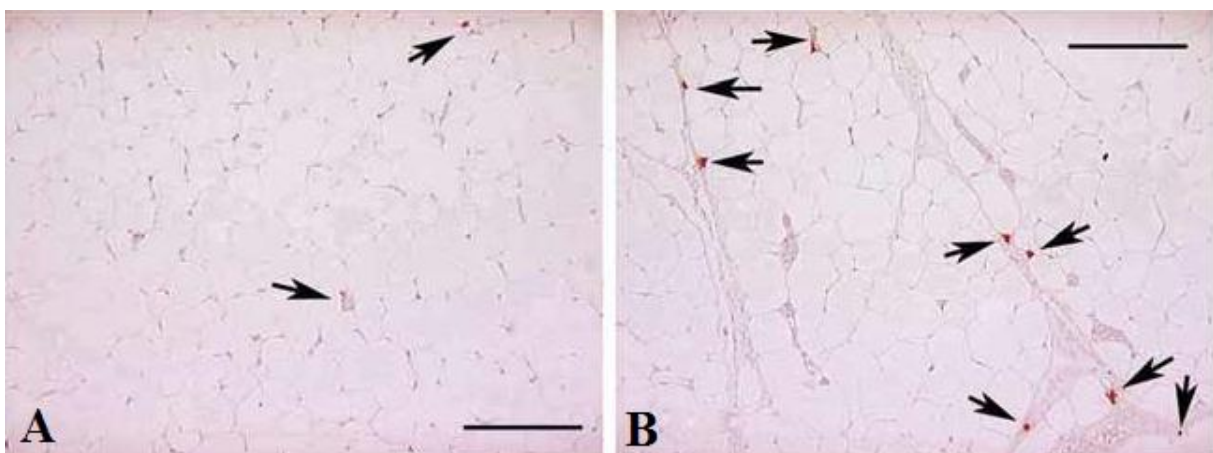
Bazofily svým výskytem menším než 1% zastupují nejméně početnou skupinu leukocytů. Mají výrazná granula, která obsahují, podobně jako u žírných buněk, heparin a histamin.

I granulocyty, především pak neutrofilů a eozinofilů, mají schopnost produkce cytokinů, čímž se pravděpodobně, alespoň částečně, podílí na vzniku zánětu v tukové tkáni (Talukdar 2012).

3.1.3. Žírné buňky

Žírné buňky, nebo-li mastocyty, jsou imunitní buňky hojně se vyskytující zejména v tkáních, které často přichází do kontaktu s patogeny. Mezi takové tkáně patří kůže či mukóza trávicí soustavy (Mraz 2014), kde jsou spolu s dalšími buňkami součástí tzv. slizničního imunitního systému. Mastocyty mají původ v hematopoetických kmenových buňkách a je pro ně typické, že oproti většině imunitních buněk nejsou nahrazovány nově vznikajícími, ale přežívají v těle po celý život. Dále je pro ně charakteristická sekrece zánětlivých mediátorů jako je heparin nebo histamin.

Jejich výskyt byl zaznamenán, kromě již uvedených tkání, také v bílé tukové tkáni, kde je koncentrace žírných buněk tím vyšší, čím vyšší stupeň obezity je u daného člověka/myši vyvinut (obr. 6). V souvislosti s tím bylo experimentálně zjištěno, že eliminace počtu žírných buněk vede k redukci tělesné hmotnosti a snížení koncentrace prozánětlivých cytokinů. Výsledky této studie poukazují na nový možný směr, kudy se ubírat při léčbě obezity a diabetu (Liu 2009).



Obr. 6: Žírné buňky v bílé tukové tkáni člověka

Žírné buňky u hubeného (A) a obézního (B) člověka (označeno šipkami). Délka kalibrační úsečky 100 μ m.
(převzato z (Liu 2009))

3.2. Buňky lymfoidní linie ve vztahu k tukové tkáni

3.2.1. T buňky

T buňky, nebo-li také T lymfocyty, jsou imunitní buňky, jejichž vývoj spadá do lymfoidní linie. Dozrávají v brzlíku z prekurzorů, které sem byly transportovány krví z kostní dřeně. V tomto lymfatickém orgánu, uloženém v těle pod hrudní kostí, podstupují ústřední procesy jejich vývoje. Během nich dochází k vyselektování pouze imunokompetentních T buněk, tedy takových lymfocytů, které budou schopné rozeznat antigen a adekvátně na něj zareagovat. Děje se tak tzv. negativní a pozitivní selekcí, kdy jsou vyřazeny autoreaktivní buňky a lymfocyty neschopné rozeznávat hlavní histokompatibilní komplexy na povrchu buněk obratlovců (Hořejší 2005).

T lymfocyty jsou obecně rozděleny do mnoha subtypů dle jejich funkce či koreceptorů na jejich povrchu. V tukové tkáni mají v rámci imunitních buněk druhé nejvyšší procentuální zastoupení hned po makrofágích (Mraz 2014). V souvislosti s problematikou, které se tato práce věnuje, se zaměříme především na regulační $CD4^+$ T lymfocyty (Treg) s významnou funkcí omezovat autoimunitní reakce a pomocné $CD4^+$ Th1 a $CD4^+$ Th2 lymfocyty, lišící se skladbou cytokinů, které produkují, a způsobem aktivace imunitní odpovědi (Hořejší 2005). Podobně jako u makrofágů i Th1 lymfocyty sekretují prozánětlivý typ cytokinu interferon- γ (IFN- γ), zatímco Th2 naopak produkují především interleukin 4 (IL-4) s funkcí zánět utlumovat (Szabo 2000).

Výsledky nedávných studií poukazují na to, že koncentrace regulačních Treg lymfocytů je podstatně vyšší u hubených myší v porovnání s obézními (Feuerer 2009). Množství Treg lymfocytů navíc negativně koreluje s koncentrací leptinu v těle (De Rosa 2007), zatímco na hladině adiponektinu je koncentrace Treg lymfocytů závislá přímo. Vědci z týmu, zabývajícího se touto problematikou, se domnívají, že by nepřímý vztah mezi počtem Treg a obezitou mohl být vysvětlen dvěma možnými způsoby. Buď je malé množství Treg příčinou nedostatečné obrany tukové tkáně vůči nadměrné infiltraci makrofágů a jimi vylučovaným prozánětlivým cytokinům, díky které pak snáze dojde k rozvoji chronického zánětu, nebo je tato eliminace důsledkem souhry několika příčin. Mezi tyto příčiny je řazena zejména hypertrofie adipocytů asociovaná se zvýšeným počtem zánětlivých M1 makrofágů a vysoká koncentrace leptinu, která pozitivně koreluje s expanzí tukové hmoty. Ačkoliv není spojitost mezi nárůstem tukové tkáně a rolí Treg ještě zcela objasněna, spekuluje se o tom, že by mohlo být v budoucnu jejich schopnosti tlumit reakce vedoucí k zánětu využito v léčebné terapii a předcházet díky tomu metabolickým komplikacím (Feuerer 2009).

Strava s vysokým obsahem tuku indukuje vcestování Th1 buněk do tukové tkáně, což vede k posunu poměru Th1:Treg směrem k Th1 a tedy i ke zvýšené sekreci prozánětlivého cytokinu IFN- γ . IFN- γ tvoří jednu z mnoha podskupin cytokinů, produkovaných imunitním systémem při napadení hostitele patogenem, a kromě vlivu na fenotypovou konverzi M2 makrofágů do typu M1, stimuluje také expresi dalších cytokinů (O'Rourke 2012). Následkem této zvýšené koncentrace je intenzivní infiltrace klasicky aktivovaných makrofágů M1, schopných indukovat chronický zánět v tukové tkáni a inzulínovou rezistenci (Wali 2014).

3.2.2. B buňky

Vývoj B lymfocytů je, na rozdíl od T lymfocytů, dokončován v sekundárních lymfatických orgánech, včetně uzlin a sleziny. Zde po kontaktu s antigenem diferencují na plazmatické a paměťové buňky. Zatímco plazmatické buňky jsou zodpovědné za produkci protilátek, paměťové zprostředkovávají při dalším setkání s tímž antigenem výrazně rychlejší reakci.

Teprve v roce 2011 byla objevena významná účast B lymfocytů na indukci inzulínové rezistence a glukóзовé intolerance u myši s obezitou, navozenou podáváním diety s vysokým obsahem tuku. B lymfocyty se v bílé tukové tkáni hromadí, aktivují zde prozánětlivé T buňky a makrofágy a samy přispívají k rozvoji inzulínové rezistence produkcí patogenních IgG protilátek (Winer 2011).

3.3. Adipokiny a cytokiny ovlivňující zánětlivou reakci

Adipokiny a cytokiny jsou bioaktivní molekuly, které se podílí na řízení širokého spektra metabolických reakcí. Jsou produkovány více typy buněk, např. adipocyty, makrofágy nebo T lymfocyty.

3.3.1. Adiponektin

Adiponektin byl objeven nezávisle čtyřmi skupinami vědců, proto se u něj můžeme setkat se čtyřmi ekvivalentními názvy Acrp30 (Scherer 1995), AdipoQ (Hu 1996), ApM1 (Maeda 1996) a GBP28 (Nakano 1996). Tato 30 kDa velká sekreční molekula je složena z několika domén: amino-terminální sekvence a C-terminální globulární domény, mezi něž je vmezeřena navíc ještě variabilní doména a oblast kolagenních repetitiv (Scherer 1995). Adiponektin v těle cirkuluje ve formě komplexu. Jednotlivé monomery spolu vzájemně asociují v oblastech globulárních domén a tvoří homotrimery. Tyto homotrimery se mohou

dále skládat a vytvářet vysokomolekulární oligomerické struktury (Scherer 1995).

Adiponektin má významné protektivní účinky v rozvoji inzulínové rezistence i lipoatrofie (= lokální úbytek subkutánní tukové tkáně). Prostřednictvím stimulace AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK), klíčového enzymu zastupujícího úlohu v energetickém metabolismu, reguluje utilizaci glukózy a oxidaci mastných kyselin v játrech a ve svalech (Yamauchi 2002). Tento proces vede v konečném důsledku ke snížení koncentrace TAG v tkáni.

Plazmatická koncentrace adiponektinu je u pacientů trpících obezitou či diabetem typu 2 (T2DM) nižší, než u zdravých jedinců a nepřímo koreluje s množstvím tělesného tuku. S odlišnou koncentrací se setkáme i mezi pohlavími. Plazmatická hladina adiponektinu je u samic (žen) vyšší než u samců (mužů), což nabízí hypotézu o možné účasti pohlavních hormonů, estrogeneru a testosteronu, na regulaci produkce tohoto adipokinu. Rozdílnými hladinami adiponektinu mezi pohlavími by se navíc dala vysvětlit i vyšší citlivost samic (žen) vůči inzulínu v porovnání se samci (muži) (Kadowaki 2006; Medrikova 2011).

Předpokládá se, že parenterálním podáváním adiponektinu u pacientů s nízkými plazmatickými hladinami adiponektinu se otevírají nové způsoby léčby inzulínové rezistence a T2DM (Yamauchi 2001).

3.3.2. TNF- α

TNF- α patří do skupiny prozánětlivých cytokinů. Poprvé byl identifikován v endotoxinem produkovaném séru zprostředkovávající nádorovou nekrózu a odtud pochází i jeho název (Carswell 1975). Až o deset let později se ukázalo, že je faktorem shodujícím se s kachektinem, faktorem produkovaným prostřednictvím makrofágů (Beutler 1985); cit. dle (Ruan 2003). Vyskytuje se ve dvou formách - buď jako transmembránový protein (26 kDa), nebo jako rozpustný homotrimer (17 kDa), který vzniká odštěpením z prvního jmenovaného působením metaloproteináz (Horiuchi 2010). Transmembránový protein je sekretován zejména klasicky aktivovanými makrofágy typu M1, lokalizovanými v tukové tkáni.

Jeho exprese přímo koreluje s nárůstem tukové tkáně. Svými účinky se velmi významnou měrou podílí na rozvoji inzulínové rezistence. V adipocytech potlačuje expresi genů účastnících se regulace příjmu a skladování neesterifikovaných mastných kyselin (NEMK) a genů regulujících lipogenezi. Zvýšená koncentrace NEMK v tkáních se přímo podílí na rozvoji inzulínové rezistence. V hepatocytech negativně ovlivňuje expresi genů podílejících se na utilizaci glukózy a na metabolismu a oxidaci mastných kyselin. TNF- α aktivuje serinovou kinázu, která fosforyluje IRS 1 a 2 (inzulínové receptorové substráty) -

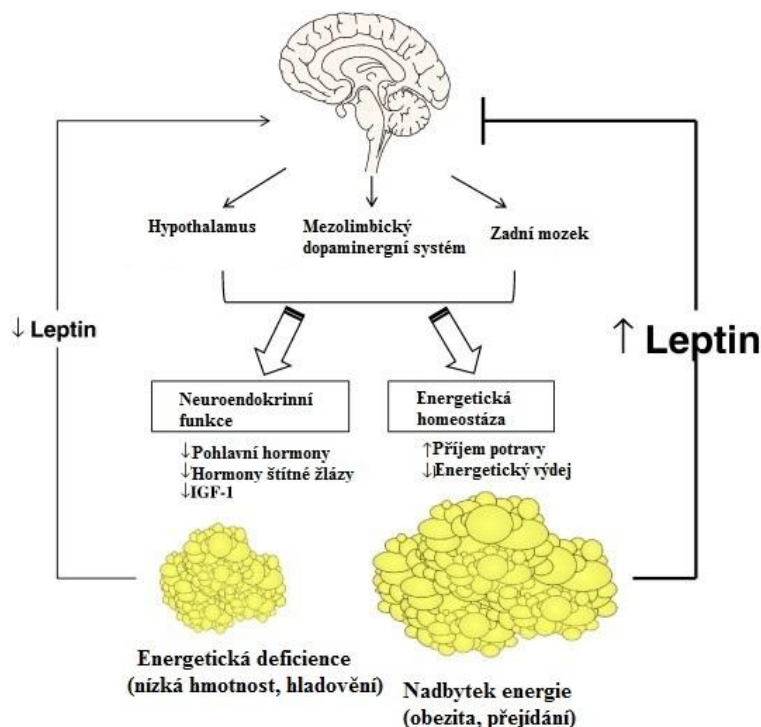
důležité substráty účastníci se inzulínové signalizace, a tím tuto dráhu významně narušuje (Kershaw 2004).

3.3.3. Leptin

Leptin, peptidový biopolymer o velikosti 16 kDa, je složen ze 167 aminokyselin a strukturně se velmi podobá cytokinům (Kershaw 2004). První zmínka o něm je z roku 1994 (Zhang 1994). Významnou úlohou leptinu je regulace energetického příjmu a tělesné hmotnosti, prostřednictvím leptinových receptorů (LRb) ve ventromediálním jádře hypothalamu (Tartaglia 1995). Tato oblast CNS (centrální nervové soustavy), též nazývaná jako centrum sytosti, má mj. důležitou funkci v řízení energetického metabolismu a tedy i řízení příjmu potravy.

Množství leptinu v krevní plazmě stoupá úměrně s expandující tukovou tkání a svým působením na hypothalamická jádra ovlivňuje zpětnovazebně potlačení chuti k jídlu a naopak zvýšení energetického výdeje (obr. 3) (Zhang 1994), cit. dle (Kennedy 1953).

Pokud zvýšená hladina leptinu v cirkulaci nevede ke snížení příjmu potravy a tedy ani k redukci tukové tkáně, mluvíme o tzv. leptinové rezistenci. Tento stav je důsledkem kombinací několika aspektů dohromady, uvádí se však, že podstatnou úlohu zde sehrává zamezení přístupu leptinu k receptorům v hypothalamu prostřednictvím hematoencefalické bariéry a defekty v leptinem aktivované buněčné signalizaci (El-Haschimi 2000).



Obr. 3: Schéma působení leptinu v závislosti na množství tukové tkáně v těle.

U hubených subjektů je koncentrace leptinu nízká, což vede, působením na hypothalamická jádra v mozku, ke zvýšení chuti k jídlu a snížení energetického výdeje. Expanzí tukové tkáně dochází k narušení energetické rovnováhy a k zvýšení hladiny leptinu v těle, která má supresivní účinky na příjem potravy a naopak stimuluje energetický výdej.

(převzato a upraveno podle (Park 2015))

3.3.4. Interleukin 6

Interleukin 6 je hexamerický komplex, produkováný kromě některých typů imunitních buněk také adipocyty bílé tukové tkáně, jehož velikost se pohybuje v rozmezí 22 až 27 kDa (Kershaw 2004).

Koncentrace tohoto cytokinu roste s množstvím adipocytů a má široké spektrum účinků. Kromě toho, že se podílí na regulaci dějů řídících tělesnou hmotnost, má také vliv na řízení hematopoézy, tedy tvorby krevních složek. Indukuje diferenciaci B lymfocytů a tvorbu protilátek (Okada 1983). Spolu s TNF- α má inhibiční účinky na lipoprotein lipázu, která hydrolyzuje TAG na glycerol a MK (Greenberg 1992). V hepatocytech stimuluje syntézu C-reaktivního proteinu, dalšího z řady prozánětlivých faktorů, který se jistou měrou podílí na vzniku arterotrombózy (Castell 1988). Bylo dokázáno, že IL-6 je tukovou tkání produkován ve větší míře v noci, než přes den. To přispělo ke spekulaci o vlivu IL-6 na regulaci energetické homeostázy v tukové tkáni a pozitivním působení tohoto cytokinu, dlouhou dobu považovaného za vysoce prozánětlivý faktor, na metabolismus lipidů (MohamedAli 1997).

4. Patologie obezity a vznik inzulínové rezistence

U lidí a myši přijímajících dlouhodobě stravu s vysokým obsahem tuků se po překročení zásobní kapacity adipocytů začnou TAG ektopicky ukládat do jiných tkání, především pak do tkáně jaterní a svalové. Výsledkem je narušení a změny metabolických procesů v těchto tkáních, což může posléze vyústit k částečné nebo úplné ztrátě citlivosti vůči inzulínu, k tzv. inzulínové rezistenci (IR), která je jednou z hlavních příčin indukce T2DM (Shulman 2000).

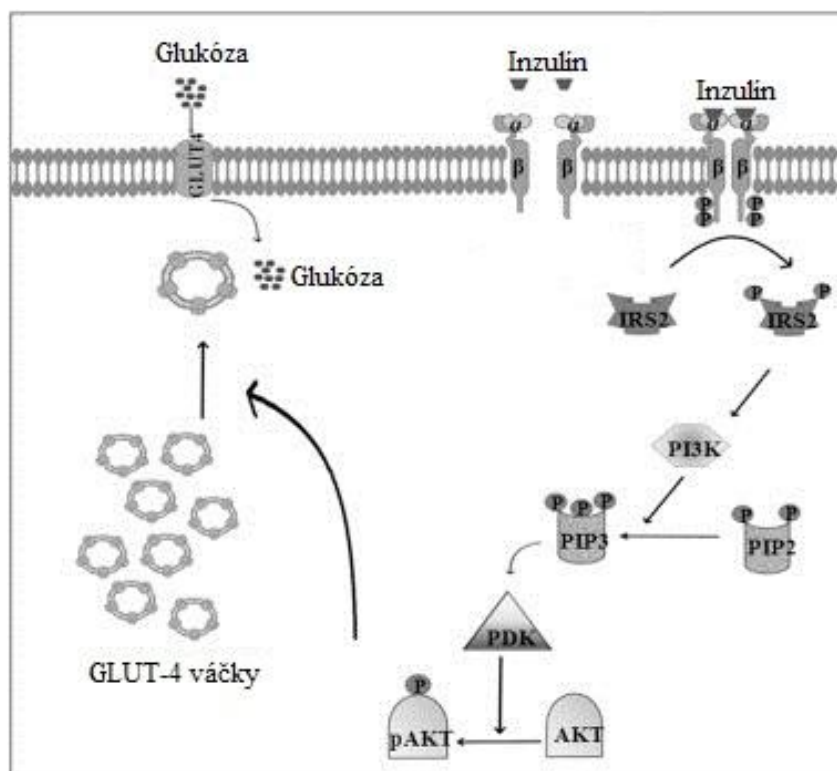
Obezita navíc sama o sobě vyvolává v těle zánětlivou reakci (Wali 2014), která aktivuje podsložky neadaptivního imunitního systému se snahou eliminovat ji. Do takto postižené oblasti tukové tkáně se infiltruje velké množství makrofágů. Bylo také zjištěno, že vlivem obezity dochází ke změně poměru počtu makrofágů ve prospěch typu M1 (Lumeng 2007), produkujících prozánětlivé chemokiny a cytokiny typu TNF- α a IL-6. Mechanizmy, kterými může k tomuto posunu docházet, jsou známy zatím dva:

- 1) Fenotypová konverze M2 typu do M1, zapříčiněná lipotoxicitou, hypertrofií a následnou dysfunkcí adipocytů (Prieur 2011).
- 2) Zvýšená infiltrace M1 makrofágů do tukové tkáně. (Lumeng 2008).

S tím také korespondují výsledky studie, které ukazují, že množství M1 a M2 makrofágů i poměr M1/M2 se zvyšuje po konzumaci diety s vysokým obsahem tuků, včetně nárůstu exprese genů charakteristických pro M1 makrofágy, jako je TNF- α nebo MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1). Domněnkou tedy je, že všechny tyto ukazatele pravděpodobně souvisí s inzulínovou rezistencí (Fujisaka 2009).

Inzulínová rezistence může být vyvolána také blokací inzulínové signalizační kaskády, jejímž výsledkem je usnadnění vstupu glukózy do buňky. Kaskáda je aktivována vazbou inzulínu na jeho receptor - transmembránovou tyrosin-kinázu. Ta se následkem vazby autofosforyluje a začne fosforylovat substráty včetně IRS, které aktivují fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Po této aktivaci je kináza schopna katalyzovat přeměnu fosfatidylinositol-4,5-bisofátu (PIP2) na fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfát (PIP3), který patří mezi významné druhé posly (obr. 5) (Saltiel 2001).

Prostřednictvím inzulínové signalizační kaskády je aktivována také proteinkináza B (Akt/PKB), která je nezbytná mimo jiné i pro translokaci glukózového přenašeče GLUT-4 na povrch buňky (Kalupahana 2012).



Obr. 5: Schéma popisující inzulínovou signální kaskádu.

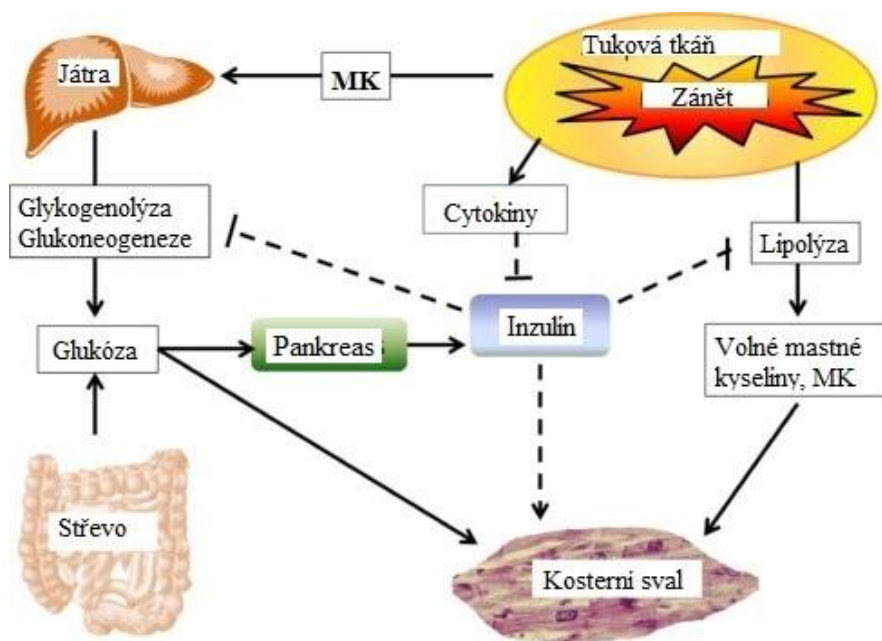
Inzulín je nejprve navázán na jeho receptor- transmembránovou tyrosin-kinázu, která se v důsledku toho autofosforyluje. Fosforylací IRS (inzulínový receptorový substrát) zahájí sled fosforylací, které dále pokračuje modifikací PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza). Ta vzápětí fosforyluje PDK1 (pyruvátdehydrogáza-kináza 1) a proteinkinázu B (Akt/PKB), která je tímto aktivovaná a umožní translokaci glukózových přenašečů GLUT4 do membrány.

(převzato a upraveno podle (Agarwal 2013))

Inhibičně na tuto signální dráhu působí zvýšená koncentrace nasycených mastných kyselin, která je projevem dlouhodobého příjmu stravy s vysokým obsahem tuku, a po rozvinutí inzulínové rezistence k této zvýšené koncentraci navíc přispívá blokáde inhibičního účinku inzulínu na lipolýzu. Prostřednictvím kináz IKK a JNK-1 fosforylují IRS 1 a 2 na serinu, což vyústí v degradaci těchto inzulínových substrátů a analogicky jako v předešlém případě - k narušení inzulínové signalizace (Wali 2014). Jejich vysoká hladina také negativně přispívá k inhibici glukózového transportu, vedoucí ke zpomalení oxidace glukózy a syntézy glykogenu ve svalech (Roden 1996). V souvislosti s mastnými kyselinami (MK) je nutno alespoň stručně zmínit inhibiční účinky ceramidu, derivátu palmitátu, na fosforylací a aktivaci Akt, což v konečném důsledku vede opětovně k narušení inzulínové signální dráhy a užití glukózy do myocytů (Schmitz-Peiffer 1999).

S dlouhodobým příjmem diety s vysokým obsahem tuku a indukcí T2DM, souvisí také aktivační kaskáda, jejímž výsledkem je produkce prozánětlivého cytokinu interleukinu 1 β (IL-1 β). Její indukce je v tomto případě důsledkem vysoké hladiny nenasycených mastných kyselin, zastoupených zejména palmitátem. Tato nefyziologicky vysoká koncentrace, odborně označována jako hyperlipidémie, aktivuje NLRP inflamazóm (z ang. NACHT, LRR and PYD domains-containing protein inflammasome) (Wen 2011), proteinový komplex se schopností aktivovat kaspázu-1 (Martinon 2002). Kaspáza-1 s proteázovou funkcí specificky naštěpí proformy cytokinu IL-1 β a dá tak vznik plnohodnotnému cytokinu se signální funkcí. Jeho prozánětlivé účinky spočívají jednak v inhibici inzulinové signalizační kaskády prostřednictvím serinové fosforylace IRS 1, jednak nepřímo přispívá k produkci dalšího zánětlivého faktoru TNF- α (Wen 2011).

Obdobný účinek mají i cytokiny, které mají inhibiční vliv na působení inzulinu (obr. 6) (Kalupahana 2012).



Obr. 6: Schéma patologického působení obezity a inzulinové resistance na okolní tkáň.

Chronický zánět tukové tkáně souvisí s intenzivní produkcí cytokinů, jejichž vysoká koncentrace vede k inzulinové rezistenci a inhibici účinků inzulinu. Inzulin za optimálních podmínek blokuje glykogenolýzu a glukoneogenezi v játrech a naopak zde stimuluje tvorbu glykogenů. Mimo to má inhibiční účinky na lipolyzu. (převzato a upraveno podle (Kalupahana 2012))

Nemalou měrou k rozvoji inzulínové rezistence a následného T2DM přispívá role Th1-specifického transkripčního faktoru (T-bet) v organismu. T-bet je řazen do rodiny T-box transkripčních faktorů a je schopný indukovat sekreci IFN- γ z CD4⁺ Th1 lymfocytů a dalších typů buněk (Szabo 2000).

5. Komplikace asociované s obezitou a IR

5.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, pro laickou veřejnost známé spíše pod názvem cukrovka, je chronické onemocnění, postihující k roku 2012, dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR, přes 840 000 osob, což odpovídá téměř 8% naší populace. Rozlišujeme 2 typy diabetu, které se navzájem liší příčinou vzniku. Původní označení „na inzulínu závislé“ (IIDM) a „na inzulínu nezávislé“ (NIIDM), zavedené Světovou zdravotnickou organizací v roce 1980, se později ukázalo být zavádějící, proto se ustanovila nová, dodnes přijímaná klasifikace - Diabetes mellitus typu 1 (T1DM) a Diabetes mellitus typu 2 (T2DM) (Alberti 1998).

5.1.1. Diabetes mellitus typu 1

Etiologie spočívá v autoimunitní destrukci pankreatických β buněk vlastním imunitním systémem. Pankreatické β buňky lokalizované v Langerhansových ostrůvcích jsou zodpovědné za produkci inzulínu. Inzulín je hormon peptidové povahy, který hraje důležitou úlohu v transportu glukózy do nitra buněk orgánů, které ji využívají jako energetický substrát. Mezi široké spektrum jeho účinků řadíme, mimo výše zmíněného, také inhibiční vliv na glukoneogenezi a degradaci lipidů a naopak stimulaci syntézy glykogenu v játrech.

Přesná příčina samotné autoimunitní odpovědi u T1DM není zcela známa, na jejím vzniku se však podílí řada faktorů včetně genetické predispozice pacienta a vlivu prostředí. V důsledku nedostatku inzulínu dochází v krvi k hyperglykémii, při které je koncentrace glukózy definována, dle Světové zdravotnické organizace, hodnotou ≥ 7.0 mmol/l nalačno, nebo ≥ 11.0 mmol/l 2 hodiny po jídle (Alberti 1998). Pacienti s diagnózou tohoto onemocnění musí přijímat inzulín parenterální cestou pomocí externích inzulínových pump či injekčních aplikací.

5.1.2. Diabetes mellitus typu 2

Diabetes mellitus typu 2 je rozšířenějším typem diabetu a je velmi úzce spjat s rozvojem obezity a následně obezitou-indukovaným zánětem. T2DM je často charakterizován "stavem relativního nedostatku inzulínu", zatímco při T1DM dochází destrukcí β buněk k absolutnímu nedostatku inzulínu.

Nízká citlivost tkání vůči inzulínu vede k jeho zvýšené produkci pankreatickými buňkami se snahou tuto necitlivost překonat. Po určité době dochází ke kolapsu β buněk a produkce inzulínu ustává (Prentki 2006).

Domněnky o snížené efektivitě buněčného dýchání v mitochondriích pacienta trpícího T2DM byly zpochybněny výsledkem experimentu R. Boushela a kol., opublikovaném roku 2007. Za malým výtěžkem respiračního řetězce u pacientů s T2DM stojí, podle vědců, nízký počet mitochondrií, nikoliv omezení jejich činnosti (Boushel 2007). I díky tomuto závěru je nedílnou součástí léčebného plánu pacientů trpících T2DM intenzivní pohybová aktivita. V důsledku ní dochází v myocytech k růstu počtu a velikosti mitochondrií, a tím k úměrně zvýšené oxidativní kapacitě (Toledo 2007).

T2DM se v současné době léčí i farmakologickou cestou, tzv. antidiabetiky. Mezi nejznámější patří metformin ze skupiny biguanidů, jehož účinky spočívají v potlačení glukoneogeneze v játrech, a tak zvyšuje inzulínovou senzitivitu periferních tkání (Hundal 2000).

5.2. Ateroskleróza

Obezita velmi významně zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění, mimo jiné i prostřednictvím schopnosti tukové tkáně produkovat adipokiny. Některé typy těchto biomolekul a zvláště, jsou-li sekretovány ve zvýšené míře, se spolupodílí na vzniku zánětu a přispívají k rozvoji aterosklerózy (Nigro 2014).

Ateroskleróza je systémové progresivní onemocnění velkých tepen, charakteristické poškozením endotelu, který vystýlá vnitřní stěnu cév. Hlavní příčinou, díky níž dochází k postupnému zužování průchodnosti tepen, je hromadění lipidů, zejména cholesterolu, přenášených nejčastěji lipoproteiny s nízkou hustotou (LDL). Ty pronikají pasivní difúzí prostřednictvím těsných spojů mezi endotelovými buňkami do intimy (Lusis 2000), kde dochází k vystavení těchto lipoproteinových částic účinkům reaktivních forem kyslíku a tím pádem k jejich oxidaci. Vzhledem k experimentům, během kterých bylo prokázáno, že disrupce 12/15-lipoxygenázy u pozorovaných myší vede k eliminaci vývoje aterosklerotických lézí, se vědci domnívají, že možným zdrojem kyslíkových radikálů je právě tento enzym (Cyrus 1999). Oxidované LDL mají navíc schopnost inhibovat oxid dusnatý (NO), který je ústředním mediátorem zprostředkovávajícím vazodilataci cév, což vede k nežádoucímu zvýšení krevního tlaku, působícího na stěnu cév (Knowles 2000). Akumulace takto modifikovaných lipidových komplexů je imunitním systémem rozpoznána

jako tělu nežádoucí a je proti nim zahájena protizánětlivá reakce. Podstatnou úlohu v ní sehrávají monocyty, které jsou do takovýchto míst chemotakticky přitahovány. Následně se infiltrují do místa léze, fagocytují oxidované LDL částice a vznikají z nich tzv. pěnové buňky.

TAG mohou být po těle transportovány také v komplexu s lipoproteiny s vysokou hustotou (HDL), které na rozdíl od LDL vykazují antiaterogenní vlastnosti. Jejich součástí je totiž enzym paraoxonáza (PON1) s antioxidačními účinky, jež zamezuje oxidaci lipoproteinů (Shih 2000). Bylo zjištěno, že mimo výše zmíněných faktorů, přispívá svým dílem k vývoji aterosklerózy také perivaskulární tuková tkáň lokalizovaná v okolí krevních cév. Konkrétně se tak děje prostřednictvím sekrece prozánětlivých chemokinů (Henrichot 2005). Zatímco strukturně se od bílé tukové tkáně liší (Chatterjee 2009), schopnost produkovat cytokiny je oběma typům společná. Zvýšenou koncentrací některých cytokinů, zejména visfatinu, je podporována nežádoucí migrace a proliferace buněk hladké svaloviny (Wang 2009), které přispívá k tvorbě aterosklerotických lézí ve stěně cév.

O to více pozoruhodné jsou závěry práce Chang a kol. z roku 2012, podle kterých se perivaskulární tuková tkáň morfologicky podobá hnědé tukové tkáni a rovněž disponuje schopností, v tomto případě intravaskulární, termoregulace. Výsledky jejich měření ukazují, že nedostatek perivaskulární tukové tkáně v těle vede k rozvoji aterosklerózy (Chang 2012).

Závěr

Předložená práce poukazuje na těsnou spojitost mezi imunitním systémem, rozvojem obezity a jejích metabolických komplikací. Obezita, nejrozšířenější rizikový faktor mortality dnešní společnosti, indukuje v těle mírný chronický zánět, který spouští imunitní odpověď analogicky, jako je tomu při zánětu vyvolaném například mechanickým poškozením či napadením organismu vnějším patogenem. Na této reakci, aktivované za účelem potlačit zánět, mají účast jak složky adaptivní imunity (T a B lymfocyty), tak komponenty imunity vrozené (makrofágy, granulocyty, žírné buňky). Zánět v tukové tkáni a další metabolické poruchy související s obezitou vyústí v inzulínovou rezistenci, tedy stav, kdy tkáň ztrácí citlivost vůči inzulínu a nepřijímají glukózu, která se následkem toho hromadí v krevním oběhu (hyperglykémie).

K inzulínové rezistenci vede i samotné hromadění tuků v těle, které narušuje metabolismus buněk tkáni, do kterých se tuk nefyziologicky ve formě TAG ukládá. Vysoká koncentrace MK v krvi má také inhibiční vliv na inzulínovou signalizační kaskádu vedoucí k transportu glukózových přenašečů na povrch buňky.

Souhrou všech těchto a jistě ještě celé řady zatím neobjasněných příčin, dochází v těle k rozvoji vedlejších komplikací, včetně T2DM, aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění.

Seznam použité literatury

- Agarwal, P., Srivastava, R., Srivastava, A. K., Ali, S. and Datta, M.** (2013). "miR-135a targets IRS2 and regulates insulin signaling and glucose uptake in the diabetic gastrocnemius skeletal muscle." Biochim Biophys Acta **1832**(8): 1294-1303.
- Akashi, K., Traver, D., Miyamoto, T. and Weissman, I. L.** (2000). "A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages." Nature **404**(6774): 193-197.
- Alberti, K. G. and Zimmet, P. Z.** (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation." Diabet Med **15**(7): 539-553.
- Beutler, B., Greenwald, D., Hulmes, J. D., Chang, M., Pan, Y. C., Mathison, J., Ulevitch, R. and Cerami, A.** (1985). "Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin." Nature **316**(6028): 552-554.
- Boushel, R., Gnaiger, E., Schjerling, P., Skovbro, M., Kraunsoe, R. and Dela, F.** (2007). "Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle." Diabetologia **50**(4): 790-796.
- Carlson, L. D. and Cottle, W. H.** (1956). "Regulation of heat production in cold-adapted rats." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine **92**(4): 845-849.
- Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R. L., Green, S., Fiore, N. and Williamson, B.** (1975). "An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors." Proc Natl Acad Sci U S A **72**(9): 3666-3670.
- Castell, J. V., Gomez-Lechon, M. J., David, M., Hirano, T., Kishimoto, T. and Heinrich, P. C.** (1988). "Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes." FEBS Lett **232**(2): 347-350.
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S. and Obin, M. S.** (2005). "Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans." J Lipid Res. **46**(11): 2347-2355.
- Cousin, B., Cinti, S., Morroni, M., Raimbault, S., Ricquier, D., Penicaud, L. and Casteilla, L.** (1992). "Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization." Journal of Cell Science **103**: 931-942.
- Curat, C. A., Miranville, A., Sengenès, C., Diehl, M., Tonus, C., Busse, R. and Bouloumie, A.** (2004). "From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes." Diabetes **53**(5): 1285-1292.
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y., Doria, A., Kolodny, G. M. and Kahn, C. R.** (2009). "Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans." New England Journal of Medicine **360**(15): 1509-1517.
- Cyrus, T., Witztum, J. L., Rader, D. J., Tangirala, R., Fazio, S., Linton, M. F. and Funk, C. D.** (1999). "Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apo E-deficient mice." J Clin Invest **103**(11): 1597-1604.

- De Rosa, V., Procaccini, C., Cali, G., Pirozzi, G., Fontana, S., Zappacosta, S., La Cava, A. and Matarese, G.** (2007). "A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation." *Immunity* **26**(2): 241-255.
- El-Haschimi, K., Pierroz, D. D., Hileman, S. M., Bjorbaek, C. and Flier, J. S.** (2000). "Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity." *J Clin Invest* **105**(12): 1827-1832.
- Feuerer, M., Herrero, L., Cipolletta, D., Naaz, A., Wong, J., Nayer, A., Lee, J., Goldfine, A. B., Benoist, C., Shoelson, S. and Mathis, D.** (2009). "Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters." *Nat Med* **15**(8): 930-939.
- Fleury, C., Neverova, M., Collins, S., Raimbault, S., Champigny, O., Levi-Meyrueis, C., Bouillaud, F., Seldin, M. F., Surwit, R. S., Ricquier, D. and Warden, C. H.** (1997). "Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia." *Nature Genetics* **15**(3): 269-272.
- Fujisaka, S., Usui, I., Bukhari, A., Ikutani, M., Oya, T., Kanatani, Y., Tsuneyama, K., Nagai, Y., Takatsu, K., Urakaze, M., Kobayashi, M. and Tobe, K.** (2009). "Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice." *Diabetes* **58**(11): 2574-2582.
- Furuya, D. T., Poletto, A. C., Favaro, R. R., Martins, J. O., Zorn, T. M. and Machado, U. F.** (2010). "Anti-inflammatory effect of atorvastatin ameliorates insulin resistance in monosodium glutamate-treated obese mice." *Metabolism* **59**(3): 395-399.
- Giralt, M. and Villarroya, F.** (2013). "White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions?" *Endocrinology* **154**(9): 2992-3000.
- Greenberg, A. S., Nordan, R. P., McIntosh, J., Calvo, J. C., Scow, R. O. and Jablons, D.** (1992). "Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia." *Cancer Research* **52**(15): 4113-4116.
- Heaton, J. M.** (1972). "The distribution of brown adipose tissue in the human." *J Anat* **112**(Pt 1): 35-39.
- Henrichot, E., Juge-Aubry, C. E., Pernin, A., Pache, J. C., Velebit, V., Dayer, J. M., Meda, P., Chizzolini, C. and Meier, C. A.** (2005). "Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis?" *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **25**(12): 2594-2599.
- Horiuchi, T., Mitoma, H., Harashima, S., Tsukamoto, H. and Shimoda, T.** (2010). "Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents." *Rheumatology (Oxford)* **49**(7): 1215-1228.
- Hu, E., Liang, P. and Spiegelman, B. M.** (1996). "AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity." *Journal of Biological Chemistry* **271**(18): 10697-10703.
- Hundal, R. S., Krssak, M., Dufour, S., Laurent, D., Lebon, V., Chandramouli, V., Inzucchi, S. E., Schumann, W. C., Petersen, K. F., Landau, B. R. and Shulman, G. I.** (2000). "Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes." *Diabetes* **49**(12): 2063-2069.
- Chang, L., Villacorta, L., Li, R., Hamblin, M., Xu, W., Dou, C., Zhang, J., Wu, J., Zeng, R. and Chen, Y. E.** (2012). "Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis." Circulation **126**(9): 1067-1078.

Chatterjee, T. K., Stoll, L. L., Denning, G. M., Harrelson, A., Blomkalns, A. L., Idelman, G., Rothenberg, F. G., Neltner, B., Romig-Martin, S. A., Dickson, E. W., Rudich, S. and Weintraub, N. L. (2009). "Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding." Circ Res **104**(4): 541-549.

Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K. and Tobe, K. (2006). "Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome." J Clin Invest **116**(7): 1784-1792.

Kalupahana, N. S., Moustaid-Moussa, N. and Claycombe, K. J. (2012). "Immunity as a link between obesity and insulin resistance." Mol Aspects Med **33**(1): 26-34.

Kennedy, G. C. (1953). "The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat." Proc R Soc Lond B Biol Sci **140**(901): 578-596.

Kershaw, E. E. and Flier, J. S. (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ." J Clin Endocrinol Metab **89**(6): 2548-2556.

Knowles, J. W., Reddick, R. L., Jennette, J. C., Shesely, E. G., Smithies, O. and Maeda, N. (2000). "Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-)Apoe(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment." J Clin Invest **105**(4): 451-458.

Kondo, M., Weissman, I. L. and Akashi, K. (1997). "Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow." Cell **91**(5): 661-672.

Kopecky, J., Clarke, G., Enerback, S., Spiegelman, B. and Kozak, L. P. (1995). "Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity." Journal of Clinical Investigation **96**(6): 2914-2923.

Lichtenbelt, W. D. V., Vanhomerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M. A. F., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P. and Teule, G. J. J. (2009). "Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men." New England Journal of Medicine **360**(15): 1500-1508.

Liu, J., Divoux, A., Sun, J., Zhang, J., Clement, K., Glickman, J. N., Sukhova, G. K., Wolters, P. J., Du, J., Gorgun, C. Z., Doria, A., Libby, P., Blumberg, R. S., Kahn, B. B., Hotamisligil, G. S. and Shi, G. P. (2009). "Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice." Nat Med **15**(8): 940-945.

Lumeng, C. N., Bodzin, J. L. and Saltiel, A. R. (2007). "Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization." J Clin Invest **117**(1): 175-184.

Lumeng, C. N., Delproposto, J. B., Westcott, D. J. and Saltiel, A. R. (2008). "Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes." Diabetes **57**(12): 3239-3246.

Lusis, A. J. (2000). "Atherosclerosis." Nature **407**(6801): 233-241.

Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. and Matsubara, K. (1996). "cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most

abundant Gene transcript 1)." Biochemical and Biophysical Research Communications **221**(2): 286-289.

Martinon, F., Burns, K. and Tschopp, J. (2002). "The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta." Mol Cell **10**(2): 417-426.

Matsumoto, A. and Nakayama, K. I. (2013). "Role of key regulators of the cell cycle in maintenance of hematopoietic stem cells." Biochim Biophys Acta **1830**(2): 2335-2344.

McLaughlin, T., Deng, A., Yee, G., Lamendola, C., Reaven, G., Tsao, P. S., Cushman, S. W. and Sherman, A. (2010). "Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size." Diabetologia **53**(2): 369-377.

Medrikova, D., Macek, J. Z., Bardova, K., Janovska, P., Rossmeisl, M. and Kopecky, J. (2011). "Sex differences during the course of diet-induced obesity in mice: adipose tissue expandability and glycemic control." International Journal of Obesity **36**(2): 262-272.

Merklin, R. J. (1974). "Growth and distribution of human fetal brown fat." Anat.Rec. **178**(3): 637-645.

MohamedAli, V., Goodrick, S., Rawesh, A., Yudkin, J. and Coppack, S. (1997). "Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumour necrosis factor-alpha in vivo." Diabetes **46**: 215-215.

Mraz, M. and Haluzik, M. (2014). "The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation." J Endocrinol.

Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N. H., Mazda, T. and Tomita, M. (1996). "Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma." J Biochem **120**(4): 803-812.

Nedergaard, J., Golozoubova, V., Matthias, A., Asadi, A., Jacobsson, A. and Cannon, B. (2001). "UCP1: the only protein able to mediate adaptive non-shivering thermogenesis and metabolic inefficiency." Biochimica et Biophysica Acta **1504**(1): 82-106.

Negre, S., Hirtz, C., Carrera, G., Cazenave, R., Trolly, M., Salvayre, R., Penicaud, L. and Casteilla, L. (1997). "A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation." FASEB Journal **11**: 809-816.

Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., Palmieri, A., Mazzarella, G., Costagliola, C., Bianco, A. and Daniele, A. (2014). "New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases." Biomed Res Int **2014**: 658913.

O'Rourke, R. W., White, A. E., Metcalf, M. D., Winters, B. R., Diggs, B. S., Zhu, X. and Marks, D. L. (2012). "Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN-gamma knockout mice." Metabolism **61**(8): 1152-1161.

Okada, M., Sakaguchi, N., Yoshimura, N., Hara, H., Shimizu, K., Yoshida, N., Yoshizaki, K., Kishimoto, S., Yamamura, Y. and Kishimoto, T. (1983). "B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation." J Exp Med **157**(2): 583-590.

- Osborn, O. and Olefsky, J. M.** (2012). "The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease." Nat Med **18**(3): 363-374.
- Park, H. K. and Ahima, R. S.** (2015). "Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism." Metabolism **64**(1): 24-34.
- Prentki, M. and Nolan, C. J.** (2006). "Islet beta cell failure in type 2 diabetes." J Clin Invest **116**(7): 1802-1812.
- Prieur, X., Mok, C. Y., Velagapudi, V. R., Nunez, V., Fuentes, L., Montaner, D., Ishikawa, K., Camacho, A., Barbarroja, N., O'Rahilly, S., Sethi, J. K., Dopazo, J., Oresic, M., Ricote, M. and Vidal-Puig, A.** (2011). "Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice." Diabetes **60**(3): 797-809.
- Ràfols, M. E.** (2014). "Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional." Endocrinología y Nutrición **61**(2): 100-112.
- Roden, M., Price, T. B., Perseghin, G., Petersen, K. F., Rothman, D. L., Cline, G. W. and Shulman, G. I.** (1996). "Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans." J Clin Invest **97**(12): 2859-2865.
- Ruan, H. and Lodish, H. F.** (2003). "Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha." Cytokine Growth Factor Rev **14**(5): 447-455.
- Saltiel, A. R. and Kahn, C. R.** (2001). "Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism1." Nature **414**(6865): 799-806.
- Sellers, E. A., Scott, J. W. and Thomas, N.** (1954). "Electrical activity of skeletal muscle of normal and acclimatized rats on exposure to cold." Am J Physiol **177**(3): 372-376.
- Shih, D. M., Xia, Y. R., Wang, X. P., Miller, E., Castellani, L. W., Subbanagounder, G., Cheroutre, H., Faull, K. F., Berliner, J. A., Witztum, J. L. and Lusis, A. J.** (2000). "Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis." J Biol Chem **275**(23): 17527-17535.
- Shulman, G. I.** (2000). "Cellular mechanisms of insulin resistance." J Clin Invest **106**(2): 171-176.
- Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. and Lodish, H. F.** (1995). "A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes." J Biol.Chem. **270**(45): 26746-26749.
- Schmitz-Peiffer, C., Craig, D. L. and Biden, T. J.** (1999). "Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate." J Biol Chem **274**(34): 24202-24210.
- Strissel, K. J., Stancheva, Z., Miyoshi, H., Perfield, J. W., DeFuria, J., Jick, Z., Greenberg, A. S. and Obin, M. S.** (2007). "Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications." Diabetes **56**(12): 2910-2918.
- Szabo, S. J., Kim, S. T., Costa, G. L., Zhang, X., Fathman, C. G. and Glimcher, L. H.** (2000). "A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment." Cell **100**(6): 655-669.

- Talukdar, S., Oh, D. Y., Bandyopadhyay, G., Li, D., Xu, J., McNelis, J., Lu, M., Li, P., Yan, Q., Zhu, Y., Ofrecio, J., Lin, M., Brenner, M. B. and Olefsky, J. M.** (2012). "Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase." Nat.Med. **18**(9): 1407-+.
- Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G. J., Campfield, L. A., Clark, F. T., Deeds, J., Muir, C., Sanker, S., Moriarty, A., Moore, K. J., Smutko, J. S., Mays, G. G., Woolf, E. A., Monroe, C. A. and Tepper, R. I.** (1995). "Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R." Cell **83**(7): 1263-1271.
- Teodoro, J. S., Zouhar, P., Flachs, P., Bardova, K., Janovska, P., Gomes, A. P., Duarte, F. V., Varela, A. T., Rolo, A. P., Palmeira, C. M. and Kopecky, J.** (2014). "Enhancement of brown fat thermogenesis using chenodeoxycholic acid in mice." Int J Obes (Lond) **38**(8): 1027-1034.
- Toledo, F. G., Menshikova, E. V., Ritov, V. B., Azuma, K., Radikova, Z., DeLany, J. and Kelley, D. E.** (2007). "Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes." Diabetes **56**(8): 2142-2147.
- Trayhurn, P. and Wood, I. S.** (2004). "Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue." Br J Nutr **92**(3): 347-355.
- van Marken Lichtenbelt, W.** (2011). "Human brown fat and obesity: methodological aspects." Front Endocrinol (Lausanne) **2**: 52.
- Vidal-Puig, A., Solanes, G., Grujic, D., Flier, J. S. and Lowell, B. B.** (1997). "UCP3: An uncoupling homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue." Biochemical and Biophysical Research Communications **235**(1): 79-82.
- Vijgen, G. H., Bouvy, N. D., Teule, G. J., Brans, B., Schrauwen, P. and van Marken Lichtenbelt, W. D.** (2011). "Brown adipose tissue in morbidly obese subjects." PLoS One **6**(2): e17247.
- Walden, T. B., Hansen, I. R., Timmons, J. A., Cannon, B. and Nedergaard, J.** (2012). "Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism **302**(1): E19-E31.
- Wali, J. A., Thomas, H. E. and Sutherland, A. P.** (2014). "Linking obesity with type 2 diabetes: the role of T-bet." Diabetes Metab Syndr Obes **7**: 331-340.
- Wang, P., Xu, T. Y., Guan, Y. F., Su, D. F., Fan, G. R. and Miao, C. Y.** (2009). "Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide." Cardiovasc Res **81**(2): 370-380.
- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L. and Ferrante, A. W.** (2003). "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue." Journal of Clinical Investigation **112**(12): 1796-1808.
- Wen, H., Gris, D., Lei, Y., Jha, S., Zhang, L., Huang, M. T., Brickey, W. J. and Ting, J. P.** (2011). "Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling." Nat Immunol **12**(5): 408-415.
- Winer, D. A., Winer, S., Shen, L., Wadia, P. P., Yantha, J., Paltser, G., Tsui, H., Wu, P., Davidson, M. G., Alonso, M. N., Leong, H. X., Glassford, A., Caimol, M., Kenkel, J. A., Tedder, T. F., McLaughlin, T.,**

Miklos, D. B., Dosch, H. M. and Engleman, E. G. (2011). "B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies." Nat Med **17**(5): 610-617.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K., Eto, K., Akanuma, Y., Froguel, P., Foufelle, F., Ferre, P., Carling, D., Kimura, S., Nagai, R., Kahn, B. B. and Kadowaki, T. (2002). "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase1." Nat.Med. **8**(11): 1288-1295.

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Mori, Y., Ide, T., Murakami, K., Tsuboyama-Kasaoka, N., Ezaki, O., Akanuma, Y., Gavrilova, O., Vinson, C., Reitman, M. L., Kagechika, H., Shudo, K., Yoda, M., Nakano, Y., Tobe, K., Nagai, R., Kimura, S., Tomita, M., Froguel, P. and Kadowaki, T. (2001). "The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity." Nature Medicine **7**(8): 941-946.

Young, P., Arch, J. R. and Ashwell, M. (1984). "Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse." FEBS Letters **167**(1): 10-14.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. and Friedman, J. M. (1994). "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." Nature **372**(6505): 425-432.

Učebnice:

Hořejší, V. and Bartůňková, J. (2005). Základy imunologie3. Praha, Triton.

Voet, D. and Voetová, J. G. (1994). Biochemie2. Praha, Victoria Publishing.