Obezita je jedním z hlavních rizikových faktorů pro rozvoj diabetu 2. typu, arteriální hypertenze a progresi aterosklerózy. Je doprovázena chronickým zánětlivým stavem tukové tkáně. Tuková tkáň je v současné době považována za aktivní sekreční a imunitní orgán. Zvýšením jejího objemu v důsledku dlouhodobé pozitivní energetické bilance dochází k nárůstu produkce adipokinů s prozánětlivým účinkem. Tyto hormony a cytokiny produkované adipocyty i makrofágy působí lokálně v tukové tkáni a současně vykazují systémové účinky. Mohou se tak různou měrou podílet na vzniku patofyziologických změn charakterizujících metabolický syndrom a vedoucích k rozvoji endoteliální dysfunkce a progresi aterosklerózy. Naopak nevelké množství tukové tkáně u štíhlých jedinců či výrazné snížení jejího objemu u obézních pacientů po redukci hmotnosti je spojeno s nárůstem produkce faktorů s příznivými metabolickými účinky a poklesem produkce prozánětlivých a inulinovou rezistenci indukujících faktorů.
Endoteliální dysfunkce a zánět jsou důležitými markery aterogenního procesu a zhoršené prognózy u pacientů s metabolickým syndromem a diabetem 2. typu. Detekce endoteliální dysfunkce je užitečným nástrojem pro výzkum mechanismů aterosklerózy, screening z hlediska budoucího kardiovaskulárního rizika a sledování odpovědi na terapeutické zásahy.

V současné době je značná pozornost věnována úloze PPAR-γ agonistů – thiazolidindionů v ovlivnění endoteliální dysfunkce a snížení kardiovaskulární morbidity a mortality. Thiazolidindiony regulují expresi genů hrajících klíčovou roli v glukózovém a lipidovém metabolismu. Kromě přímého vlivu na inzulinovou senzitivitu může vést aktivace PPAR-γ ke zlepšení vaskulárních funkcí a zmírnění zánětu. Cílem naší studie bylo zhodnocení vlivu terapie PPAR-γ agonistou rosiglitazonem na hladiny cirkulujících markerů endoteliální dysfunkce u pacientů s diabetem 2. typu a posouzení role změn endokrinní funkce tukové tkáně v tomto procesu.
26
5měsíční podávání rosiglitazonu vedlo kromě zlepšení kompenzace diabetu k signifikantnímu zvýšení koncentrace adiponektinu (aniž by byla ovlivněna koncentrace rezistinu) a k poklesu hladin cirkulujících markerů endoteliální dysfunkce sVCAM-1, PAI-1 a E-selektinu. Současně byl zaznamenán pokles MMP-9, výsledek však nedosáhl statistické významnosti. Pozitivní vliv rosiglitazonu na endoteliální dysfunkci tak lze nejspíše vysvětlit kombinací poklesu glykémie a vzestupu koncentrace antiaterogenně působícího adiponektinu.
V současné době je všeobecně akceptována souvislost mezi zvýšenou produkcí určitých faktorů v tukové tkáni a rozvojem metabolických a kardiovaskulárních komplikací obezity. Na druhou stranu i výrazně redukované množství tukové tkáně je doprovázeno četnými metabolickými a endokrinními abnormalitami. V několika studiích byly demonstrovány snížené koncentrace leptinu a zvýšené koncentrace adiponektinu u pacientek s mentální anorexií. V naší druhé práci jsme testovali hypotézu, že dlouhodobá kalorická restrikce vede u pacientek s mentální anorexií ke zvýšení exprese adiponektinu a poklesu exprese prozánětlivých adipokinů v subkutánní tukové tkáni. Přestože koncentrace cirkulujícího adiponektinu byly ve skupině pacientek s mentální anorexií signifikantně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou, exprese adiponektinové mRNA v subkutánní tkáni byla

výrazně nižší. Tento nález lze zřejmě vysvětlit zvýšenou produkcí adiponektinu v jiných lokalizacích, například ve viscerální tukové tkáni či ve svalové tkáni. Nebyl nalezen rozdíl v koncentracích rezistinu mezi oběma sledovanými skupinami. Velmi zajímavým zjištěním však je, že exprese rezistinu v subkutánní tukové tkáni byla u pacientek s mentální anorexií výrazně vyšší, ačkoli exprese dalšího faktoru s prozánětlivými účinky IL-6 byla nižší ve srovnání s kontrolními subjekty. Předpokládáme, že se změny v lokální produkci určitých adipokinů mohou podílet na rozvoji některých

metabolických odchylek v subkutánní tukové tkáni u pacientů s mentální anorexií.

Ačkoli experimentální i klinický výzkum v této oblasti přináší stále nové informace, přesná úloha jednotlivých adipokinů zůstává z velké části neobjasněná. Pochopení endokrinní funkce tukové tkáně by nám mělo výrazně napomoci v hledání efektivních přístupů v terapii patologických stavů spojených s její nadměrnou akumulací či naopak úbytkem. Zkoumání vlastností tukové tkáně a její úloha při rozvoji metabolického syndromu a komplikací s ním spojených bude i do budoucna jedním z hlavních cílů naší práce.