

SÚHRN

Je zjavné, že nerovnováha medzi energetickým príjmom a výdajom prichádza ruka v ruke s "westernizáciou" nášho životného štýlu, čo vedie postupne k zvýšenému počtu osôb s nadváhou a obezitou, ktorí majú podstatne vyššie riziko vzniku chronických komplikácií (ako napr. inzulínová rezistencia, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne ochorenia). Vznik týchto komplikácií úzko súvisí s dysfunkciou tukového tkaniva, ktorá vedie k periférnej inzulínovej rezistencii a metabolickým poruchám inzulín senzitívnych orgánov (napr. svaly, pečeň) a následne môže dojsť k vzniku centrálnej inzulínovej rezistencii. Vzhľadom k tomu, že tukové tkanivo je najväčší endokrinný orgán v tele a produkuje veľa hormónov, ktoré ovplyvňujú funkcie tukového tkaniva samotného ako aj iných orgánov, zmeny v ich produkcii je jedným z možných induktorov či prispievateľov k narušeniu energetickej homeostázy.

Tukové tkanivo je prednostným miestom skladovania prebytkov živín, avšak dlhodobá pozitívna energetická nerovnováha a vysoký kalórický príjem vedú nielen k expanzii tukového tkaniva, ale hlavne k jeho patologickým zmenám. V stave obezity, tukové tkanivo je pod neustálym metabolickým stresom, čo vedie k aktivácii zápalových reakcií. Dochádza k prestavbe tukového tkaniva so zvýšenou akumuláciou makrofágov - dôležitý zdroj prozápalových cytokínov v tukovom tkanive. Abnormálne uvoľňovanie adipokínov a voľných mastných kyselín, ktoré pôsobia parakrinne alebo autokrinne, umocňujú prozápalový stav tukového tkaniva a spôsobujú lokálnu inzulínovú rezistenciu. Zvýšené ukladanie tukov súvisí so zmenou veľkosti adipocytov, čo môže ovplyvniť produkciu niektorých adipokínov ako výsledok dysregulácie metabolizmu adipocytov. Boli preukázané rozdiely v produkcii adipokínov medzi jednotlivými depotmi tukového tkaniva (napr. subkutánný (SAT) versus viscerálny (VAT)) a patologické dôsledky abnormálneho metabolizmu tukového tkaniva sa líšia vzhľadom k jeho umiestneniu v rámci tela.

Adiponektin vyniká medzi adipokínmi ako najhojnejší produkt exprimovaný tukovým tkanivom, sú známe jeho široké pleiotropné účinky nielen v metabolizme, má vysoké hladiny v plazme a preukazuje neobvyklú negatívnu koreláciu s množstvom tuku a obezitou. Adiponektin sa ukazuje ako dôležitý faktor v patogenéze komplikácií spojených s obezitou, ako napr. inzulínová rezistencia a diabetes. Preto sa adiponektinu a jeho regulácii venuje značná pozornosť a stal sa potencionálnym cieľom pri liečbe ochorení spojených s obezitou. Dva hlavné terapeutické prístupy môžu byť použité pre manipuláciu zastúpenia proteínov, a

to; podávanie rekombinantného proteínu, alebo zvyšovanie jeho endogénnej produkcie. Produkcia rekombinantného adiponektínu sa stretla s radou problémov kvôli jeho komplikovanej multimérovej, ale biologicky dôležitej štruktúre. Rovnako, relatívne vysoké plazmatické hladiny adiponektínu viedli k presmerovaniu úsilia na zlepšenie endogénnej produkcie adiponektínu a zvýšenie jeho plazmatických hladín farmakologickými či nefarmakologickými prístupmi. Viacero liekov používaných pri liečbe diabetu alebo hypertenzie (napr. TZDs, statíny) preukázalo efekt na produkciu adiponektínu na rôznych úrovniach (mRNA, post-translačné modifikácie alebo sekrečný proces). Ďalším prístupom je liečba obezity samotnej a v dôsledku toho normalizácia hladiny adiponektínu.

Základné prístupy na liečbu obezity sú rozdelené do 3 hlavných kategórií: nefarmakologická (diéta a zvýšenie fyzickej aktivity), farmakologická (liečivá) a chirurgická (napr. bandáž žalúdka) liečba. Obmedzenie príjmu kalórií je účinný prístup k zlepšeniu metabolických parametrov a citlivosti na inzulín, a možnosť zvýšenia hladín adiponektínu pomocou diétnych intervencií priťahuje čoraz väčšiu pozornosť a bol jedným z hlavných cieľov nášho štúdia.

V našich klinických štúdiách sme sa zamerali predovšetkým na reguláciu izoforiem adiponektínu vo vzťahu k molekulárnym adaptáciám ľudského tukového tkaniva po diétnych intervenciách. Vzhľadom na sekrečnú aktivitu tukového tkaniva sme sledovali možné mechanizmy ovplyvňujúce profil izoforiem adiponektínu a vplyv obezity. Na základe našich výsledkov a výsledkov ďalších štúdií sa zdá, že produkcia adiponektínu a zvýšenie jeho hladín v cirkulácii by mohlo byť účinne dosiahnuteľné zmenou životného štýlu, avšak výrazné zníženie telesnej hmotnosti sa zdá byť kritickým faktorom. Naša štúdia porovnávajúca sekreciu adiponektínu dvoch hlavných depot tukového tkaniva (SAT a VAT) ukázala, že profil izoforiem adiponektínu sa líši v jednotlivých depotoch s ohľadom na stav obezity. Preto rozdielny metabolizmus a funkcie tukového tkaniva v závislosti na lokalizáciu v rámci tela hrá rolu v regulácii adiponektínu a ukazuje sa ako jeden z možných mechanizmov ovplyvňujúci expresiu izoforiem adiponektínu v obezite.

Ďalšie skúmanie regulácie adiponektínu, najmä jeho izoforiem, je potrebné na pochopenie mechanizmu jeho zníženej tvorby v obezite a aby bolo možné hľadať nové prístupy k zvýšeniu hladiny adiponektínu pri poruchách spojených s obezitou.