

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

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



Terezie Čížková

VLIV POHYBOVÉ AKTIVITY NA TUKOVOU TKÁŇ: EFEKT OBEZITY A STÁRNUTÍ
Effect of physical exercise on adipose tissue characteristics: influence of obesity and aging

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Michaela Šiklová, Ph.D.

Praha, 2016

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, 12. 5. 2016

Terezie Čížková

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucí své bakalářské práce Ing. Michaele Šiklové, Ph.D. za její odborné rady a vstřícný přístup. Děkuji také své rodině za podporu při studiu na vysoké škole.

Abstrakt

Obezita i stárnutí jsou spojeny se změnami ve vlastnostech tukové tkáně, které jsou považovány za jednu z patofyziologických příčin asociovaných komplikací, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, cukrovka II. typu apod. Pohybová aktivita se již dlouhou dobu považuje za účinnou prevenci nemocí spojených se stárnutím či obezitou. Vliv pohybové aktivity na charakteristiky tukové tkáně jsou však zatím u lidí prozkoumány relativně málo. Cílem této práce je shrnout dosavadní poznatky o těchto efektech. Rešerše dále pojednává o změnách (dysfunkci) tukové tkáně při obezitě a jsou zmíněny i současné poznatky o působení různých typů cvičení na zdravotní stav seniorů. Úvodní kapitola se zabývá morfologií, metabolismem a endokrinní funkcí tukové tkáně. Další část je věnována obezitě, je představen koncept chronického zánětu nízkého stupně jako rizikového faktoru spojeného s obezitou. Klíčovou částí práce je čtvrtá kapitola, ve které jsou probrány efekty pohybové aktivity na tukovou tkáň, především na metabolismus adipocytů a aktivaci imunitních buněk v tukové tkáni. Na závěr jsou rozebrány patofyziologické změny v zánětlivých charakteristikách a distribuci tukové tkáně u seniorů, jakož i způsoby jejich zlepšení pomocí cvičení.

Klíčová slova: fyzická aktivita, tuková tkáň, obezita, senioři, metabolismus, lipolýza, prozánětlivý stav, imunitní buňky, cytokiny

Obesity and ageing are associated with the changes in adipose tissue characteristics, which are considered as one of important contributors to development of complications, such as cardiovascular diseases or type 2 diabetes. Physical exercise is known to be effective in prevention of diseases related to obesity and ageing. However, the effect of exercise on adipose tissue characteristics is only few elucidated in humans. The goal of this bachelor thesis is to summarize the main effects of exercise on adipose tissue characteristics. This thesis subsequently discuss detrimental changes (dysfunction) of the adipose tissue in obesity. Recent findings about the effects of some types of physical training on health of the elderly people are also mentioned. The initial chapter deals with adipose tissue in general, concretely the morphology, metabolism and endocrine function of the adipose tissue are described. Next part is focused on obesity, the concept of a chronic low-grade inflammatory state is introduced. The key section is the fourth chapter, in which the effects of exercise on adipose tissue, i.e. effects on metabolism of adipocytes and activation of immune cells, are reviewed. At the end of this thesis, the pathophysiological changes in inflammatory state and adipose tissue distribution associated with ageing are described, and the effects of exercise on these factors are discussed.

Key words: physical exercise, adipose tissue, obesity, elderly, metabolism, lipolysis, inflammatory state, immune cells, cytokines

Seznam zkratek

ACC	acetyl-CoA karboxylasa	MCP 1	monocyární chemoatraktivní protein 1
AdipoR1	adiponektinový receptor typu 1	METRNL	<i>meteorin-like</i>
AdipoR2	adiponektinový receptor typu 2	MGL	monoacylglycerol lipasa
AGPAT	1-acylglycerol-3-fosfát acyltransferasa	MK	mastná kyselina
AMPK	adenosinmonofosfát aktivovaná kinasa	MMW	střední molekulová hmotnost (<i>medium-molecular weight</i>)
ANP	atriální natriuretický peptid	mRNA	transferová ribonukleová kyselina (<i>messenger ribonucleic acid</i>)
ATGL	lipáza tukové tkáně (<i>adipose triglyceride lipase</i>)	NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
ATP	adenosintrifosfát	Ob-R	leptinový receptor
BMI	index tělesné hmoty (<i>body mass index</i>)	PGC-1 α	PPAR- γ koaktivátor 1 α (<i>peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha</i>)
cAMP	cyklický adenosintrifosfát	PKA	proteinkinasa A
CCAAT	sekvence DNA cytosin-cytosin-adenosin-adenosin-thymidin	PPAR	receptor aktivovaný proliferátorem peroxisomu (<i>peroxisome proliferator-activated receptor</i>)
CD	diferenciační skupina	RNA	ribonukleová kyselina (<i>ribonucleic acid</i>)
C/EBPs	zesilující proteiny vázající CCAAT (<i>CCAAT-enhancer-binding proteins</i>)	SAA	sérový amyloid A
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát	sICAM	solubilní intrecelulární adhezní molekula
CLS	struktury podobné koruně (<i>crown-like-structure</i>)	sIL-6r	solubilním IL-6 receptor
CoA	koenzym A	SREBP-1c	transkripční protein 1c vázající sterol-regulační oblast (<i>Sterol regulatory element-binding transcription protein 1c</i>)
CRP	C-reaktivní protein	sVCAM	solubilní vaskulární celulórní adhezní molekula
Da	dalton	TAG	triacylglycerol
DGAT	diacylglycerol acyltransferasa	TGF β	transformující růstový faktor beta (<i>transforming growth factor beta</i>)
DNA	deoxyribonukleová kyselina	T _{reg}	regulační T-lymfocyt
FAS	syntasa mastných kyselin	TH1	pomocný T-lymfocyt typu 1
G3P	glycerol-3-fosfát	TLR	<i>toll-like receptor</i>
G _i protein	inhibiční protein vázající guanosin	TNF- α	tumor nekrotizující faktor alfa
GLUT4	glukózový transporter 4	TT	tuková tkáň
GPAT	glycerol-3-fosfát acyltransferasa	UCP-1	odpřahující protein 1 (<i>uncoupling protein-1</i>)
G _s protein	stimulační protein vázající guanosin	UK	Spojené království Velké Británie a Severního Irska
HMW	vysoká molekulová hmotnost (<i>high-molecular weight</i>)	USA	Spojené státy americké
HSL	hormosenzitivní lipasa	VLDLs	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (<i>very low-density lipoproteins</i>)
ICAM-1	intercelulární adhezní molekula 1	WHO	Světová zdravotnická organizace (<i>World Health Organisation</i>)
IL-1ra	antagonista receptoru IL-1		
IL	interleukin		
IR	inzulínová rezistence		
LMW	nízká molekulová hmotnost (<i>low-molecular weight</i>)		
LPL	lipoprotein lipase		
M1	makrofág typu 1		
M2	makrofág typu 2		

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Tuková tkáň.....	2
2.1 Typy tukové tkáně.....	2
2.1.1 Dělení podle lokalizace: podkožní, viscerální a ektopická TT.....	2
2.1.2 Dělení podle morfologie: bílá a hnědá TT.....	3
Bílá tuková tkáň.....	3
Hnědá tuková tkáň.....	3
2.2 Adipogeneze.....	4
2.3 Metabolismus tukové tkáně.....	4
2.3.1 Lipogeneze.....	5
2.3.2 Lipolýza.....	5
2.4 Endokrinní funkce tukové tkáně.....	6
Leptin.....	6
Adiponektin.....	7
Cytokiny.....	8
3. Dysfunkce tukové tkáně a obezita.....	9
4. Pohybová aktivita.....	14
4.1 Efekty cvičení na vybrané tkáně a systémy.....	14
4.1.1 Efekty pravidelného cvičení na tukovou tkáň.....	14
a) Změna lipidového metabolismu v adipocytech – lipolýza a lipogeneze.....	14
b) Infiltrace makrofágů do TT a jejich fenotyp.....	15
c) „Browning“ adipocytů.....	16
4.1.2 Efekty cvičení na zánětlivé cytokiny a imunitní systém.....	17
a) Sekrece cytokinů.....	17
b) „Toll-like“ receptory.....	17
c) Prozánětlivé monocyty.....	18
d) Regulační T-lymfocyty.....	18
4.2 Pohybová aktivita u seniorů.....	19
4.2.1 Vliv pohybové aktivity na zánětlivý stav organismu.....	19
4.2.2 Vliv pohybové aktivity na redistribuci tukové tkáně.....	20
4.2.3 Vliv pohybové aktivity na sarkopenii.....	21
5. Speciální metodiky používané při studiu tukové tkáně.....	22
5.1 Průtoková cytometrie.....	22
5.2 Mikrodialýza.....	22
6. Závěr.....	24
7. Seznam literatury.....	25

1. Úvod

Se zlepšující se zdravotnickou péčí roste počet starších jedinců v populaci. Stoupající trend pozorujeme i u prevalence obezity. Obě tyto skupiny spojuje stav chronického zánětu nízkého stupně, který přispívá k rozvoji metabolických poruch, jako například inzulínové rezistence. Zánětlivý stav u obézních lidí a seniorů významně ovlivňuje tuková tkáň, respektive její dysfunkce. V posledních dvaceti letech bylo zjištěno v mnoha experimentálních studiích, že tuková tkáň není pouze pasivní úložiště tukových zásob, ale je chápána i jako endokrinní orgán ovlivňující celkový metabolismus člověka. V tomto ohledu se také stala tuková tkáň předmětem intenzivního studia. Další oblastí současného výzkumu je studium pohybové aktivity a její uplatnění v prevenci a léčbě zdravotních problémů souvisejících s obezitou a stárnutím. Vzhledem k rostoucím evidencím o pozitivních účincích fyzické aktivity začínají vznikat různé projekty, které se snaží informovat veřejnost o důležitosti pravidelného pohybu. Jedním příkladem je program s názvem „*Exercise is medicine*“ (pohyb je lék), jež představila Americká vysoká škola sportovní medicíny (ACSM) (Web. 1). Tyto iniciativy jsou dalším důkazem, že stárnutí populace a vyšší procento obézních lidí jsou závažná zdravotní rizika 21. století.

Hlavním cílem této práce je shrnout současné poznatky o tom, jak pohybová aktivita působí na tukovou tkáň, zejména pak na metabolismus adipocytů, infiltraci a aktivaci imunitních buněk v tukové tkáni a na „*browning*“ adipocytů. Dále bych chtěla stručně popsat obecné charakteristiky tukové tkáně a také zdůraznit některé modifikace procesů v tukové tkáni u dvou specifických skupin - obézních jedinců a seniorů.

Na závěr shrnu zásadní poznatky zmíněné v této práci a poukážu na oblasti, ve kterých je třeba dalších studií. Budou zmíněny také některé aspekty pokračování v tomto tématu v mé navazující diplomové práci.

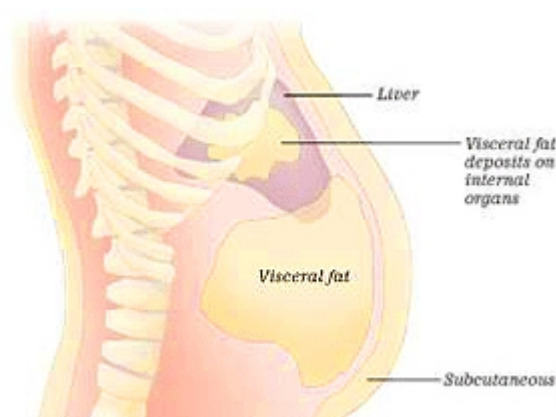
2. Tuková tkáň

Tuková tkáň (TT) tvoří u člověka za normálních okolností značnou část tělesné hmotnosti. U mužů představuje 15 - 20 % a u žen 20 - 25 % celkové tělesné váhy. Mezi její hlavní funkce patří skladování energie, tepelná izolace, tvorba tepla (zejména hnědá tuková tkáň) a mechanická ochrana. Neméně důležitá je však i její schopnost sekretovat různé biologicky aktivní látky ovlivňující celkový energetický metabolismus, a proto lze TT řadit i mezi endokrinní orgány. V TT se nachází hlavně adipocyty, dále pak preadipocyty, fibroblasty, endothelie, nervové a imunokompetentní buňky.

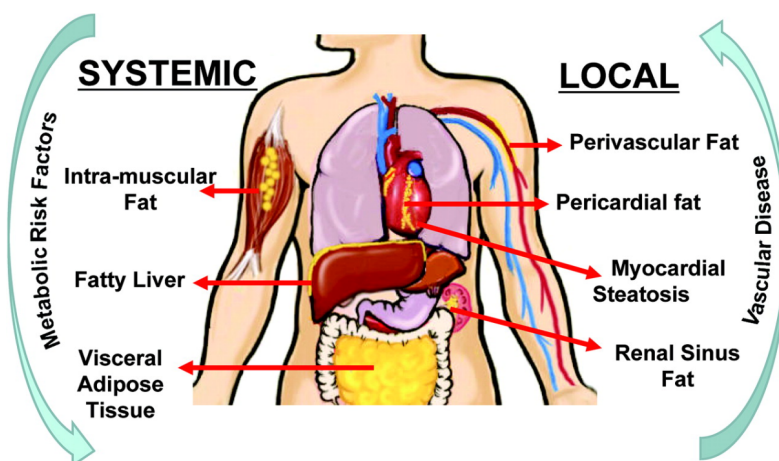
2.1 Typy tukové tkáně

2.1.1 Dělení podle lokalizace: podkožní, viscerální a ektopická TT

Podle umístění tukové tkáně lze rozlišit tři základní typy: viscerální, podkožní (subkutánní) a ektopickou TT (viz obr. 1 a obr. 2). Pod pojmem ektopický tuk je myšleno uskladňování triacylglycerolů v buňkách, které jsou primárně určeny k jiné funkci a za fyziologických podmínek obsahují jen malé množství tuku. Ektopický tuk se vyskytuje často například v jaterní, svalové a srdeční tkáni. Mezi ektopická úložiště tuku lze řadit i viscerální TT, ale vzhledem k jejím specifickým vlastnostem ji ponechám definovanou jako samostatný typ.



Obr. 1: **Viscerální a podkožní TT** (Web. 2)



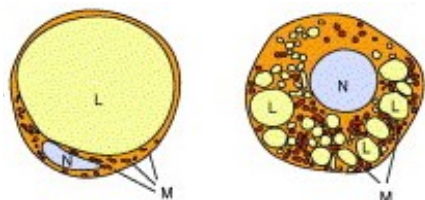
Obr. 2: **Ektopická úložiště tuku** – rozdělení podle potenciálního systémového a lokálního účinku (Britton and Fox 2011)

2.1.2 Dělení podle morfologie: bílá a hnědá TT

Bílá tuková tkáň

U dospělého člověka je nejvíce zastoupena bílá tuková tkáň. Její rozložení a množství jsou závislé na věku, pohlaví a genetické predispozici. Adipocyty této tkáně obsahují velkou centrální tukovou kapénku, která zaujímá většinu objemu buňky a zatlačuje jádro, cytoplazmu a ostatní organely na periferii (viz. Obr. 3). Jednotlivé adipocyty jsou drženy sítí retikulárních vláken. Do TT je vmezeřené řídké vazivo, které zajišťuje prokrvení a inervaci.

V bílé tukové tkáni může za určitých podmínek docházet k indukci tvorby adipocytů, které jsou funkčně podobné hnědým adipocytům (Loft et al. 2015). Tento proces se v literatuře nazývá „*beiging*“ či „*browning*“ adipocytů. Tyto „béžové“ adipocyty exprimují některé proteiny důležité pro termogenezi včetně „*Uncoupling protein-1*“ (UCP-1), který ještě bude zmíněn později. Mezi faktory indukující „*browning*“ adipocytů patří například dlouhodobé vystavení chladu nebo určité typy cvičení.



Obr. 3: **Schématický obrázek adipocytů 1) bílé a 2) hnědé TT:** L – tuková kapénka, M – mitochondrie, N – jádro. Převzato a upraveno z (Villarroya et al. 2005).

Hnědá tuková tkáň

Zastoupení hnědé tukové tkáně se mění v průběhu růstu a dospívání jedince (Heaton 1972). Nejvíce hnědé TT mají novorozenci, a to zejména v interskapulárních a perirenálních oblastech. Její hlavní metabolická aktivita je termogeneze. Prvních pár měsíců života je to primární zdroj tepla. Postupně se vyvíjejí jiné mechanismy termogeneze a množství hnědé tukové tkáně se zmenšuje, nemizí však úplně. U dospělých jedinců se nachází hlavně v oblasti krku, hrudníku a okolo ledvin.

Typické nahnědlé zbarvení je dáno vysokým obsahem mitochondrií v adipocytech a vysokou vaskularizací tkáně. Od bílé TT se adipocyty hnědé TT odlišují nejenom větším množstvím mitochondrií ale i jiným způsobem uskladnění tukových zásob (viz. Obr. 3). Hnědé adipocyty mají více menších tukových kapének. Jádro je umístěno centrálně. V hnědých adipocytech se exprimuje speciální protein UCP-1, který odpráhuje syntézu ATP od reakcí dýchacího řetězce (Lin and Klingenberg 1980). V rámci dýchacího řetězce se vytvoří protonový gradient mezi intermembránovým prostorem a matrix mitochondrie, který je následně využíván enzymem ATP syntázou k produkci ATP. Molekuly UCP-1 ovšem vytvářejí v membráně kanál, který umožňuje protonům projít membránou po koncentračním spádu, přičemž se místo ATP uvolňuje teplo.

2.2 Adipogeneze

Bílá tuková tkáň se u člověka zakládá kolem 14. týdne těhotenství. Doba, kdy k tomu přesně dochází, je závislá na velikosti plodu. Ke zvětšování množství tukové tkáně prostřednictvím hyperplazie (proliferace buněk) dochází během lidského života v rámci určitých period. První perioda nastává po vzniku tukové tkáně u plodu (v těhotenství) a trvá zhruba od 14. do 16. týdne. K proliferaci tukových buněk plodu dochází ještě kolem 23. týdne gestace. První rok po porodu je období nejintenzivnějšího růstu dítěte a i zde dochází k významné hyperplazii tukových buněk. Poté, zhruba do desátého roku života roste tuková tkáň spíše zvětšováním již stávajících buněk, neboli hypertrofií. Před pubertou začíná opět intenzivní proliferace a trvá po celé dospívání. Toto období určuje, kolik přibližně adipocytů budeme mít v dospělosti, protože dále už při růstu TT dominuje hypertrofie. To ale neznamená, že by se už nové adipocyty netvořily vůbec. Tukové buňky se tvoří konstantně po celý život a zajišťují tak obměnu starých a poškozených adipocytů.

Adipocyty jsou odvozeny od mezenchymálních kmenových buněk. Je zajímavé, že bílé a hnědé tukové buňky nemají stejné prekurzory. Hnědé adipocyty jsou vývojově bližší buňkám kosterní svaloviny (Seale et al. 2008). Ukázalo se také, že v diferenciaci adipocytů hraje roli i přítomnost krevních cév. Prekurzory adipocytů s nimi bývají často asociované (Gupta et al. 2013).

Adipogeneze se u lidí skládá z růstové fáze, během které dochází k proliferaci prekurzorů (preadipocytů), a z terminální diferenciace. Proces diferenciace adipocytů je regulován složitým systémem zahrnujícím transkripční faktory, proteiny, enzymy i hormony. Klíčovou roli hraje jaderný receptor „*peroxisome proliferator-activated receptor γ* “ (PPAR γ) (Salma, Xiao, and Imbalzano 2006). Ovlivňuje expresi řady genů účastnících se adipogeneze. Mezi důležité regulující proteiny patří například „*CCAAT-binding proteins α , β , δ* “ (C/EBPs – α , β , δ). C/EBP- β a C/EBP- δ indukují transkripci genů pro C/EBP- α a PPAR- γ . C/EBP- α je tedy na rozdíl od C/EBP- β a C/EBP- δ exprimován v pozdní fázi adipogeneze a společně s PPAR γ je odpovědný za fenotyp adipocytů. Aby se transkripční faktory mohly vázat do cílového místa na DNA, je třeba také remodelace chromatinu (Siersbæk et al. 2011).

2.3 Metabolismus tukové tkáně

Metabolismus TT se odvíjí od její primární funkce - ukládání a uvolňování mastných kyselin (MK) dle potřeb energetického metabolismu. Při nadbytečném příjmu energie z potravy ukládají adipocyty MK do tukových kapének v podobě triacylglycerolů (TAG) v procesu zvaném lipogeneze. Když naopak organismus potřebuje více energie, dochází v adipocytech k lipolýze, při níž jsou TAG hydrolyzovány na glycerol a MK. Tyto produkty lipolýzy poté přecházejí do krevního řečiště a jsou vychytávány potřebnými cílovými tkáněmi (sval, srdce, játra).

2.3.1 Lipogeneze

TAG jsou tvořeny z mastných kyselin a glycerol-3-fosfátu (G3P). Syntézu zajišťují v adipocytech enzymy glycerol-3-fosfát acyltransferasa (GPAT), 1-acylglycerol-3-fosfát acyltransferasa (AGPAT), fosfatasa kyseliny fosfatidové a diacylglycerol acyltransferasa (DGAT).

Mastné kyseliny mohou pocházet buď z krevního řečiště nebo jsou syntetizovány *de novo* z nelipidových substrátů. Jedním ze zdrojů MK mohou být volné mastné kyseliny navázané na albumin. Dalším zdrojem jsou lipoproteiny a to zejména chylomikrony (produkované buňkami střevního epitelu, obsahují TAG vstřebané z potravy) a VLDLs („*very low-density lipoproteins*“, tvořené v játrech). Z těchto částic jsou TAG hydrolyzovány pomocí lipoproteinlipas, které se nachází na endotelu kapilár v tukové tkáni. Uvolněné MK jsou transportovány do adipocytů pomocí specifických transportérů. Následně jsou esterifikovány s CoA působením enzymu acyl-CoA synthasy, aby mohly být přeneseny do endoplasmatického retikula pomocí proteinu specifického pro acyl-CoA. Tím se MK dostane na místo syntézy TAG, který se poté ukládá do tukové kapénky.

Dříve se předpokládalo, že syntéza MK *de novo* probíhá výhradně v cytosolu jaterních buněk, ale ukazuje se, že je to důležitý děj i v adipocytech (Moustaid, Jones, and Taylor 1996). Donorem dvouuhlíkatých zbytků pro syntézu MK je malonyl-CoA, který vzniká v reakci katalyzované acetyl-CoA karboxylasou (ACC). Tento enzym je klíčovým regulačním bodem syntézy MK. Vlastní elongaci řetězce zajišťuje synthasa mastných kyselin (FAS), která sledem reakcí vytvoří šestnácti uhlíkatou MK (kyselina palmitová). Další elongace probíhá v endoplasmatickém retikulu nebo v mitochondriích. Tvorbu dvojných vazeb zajišťují desaturasy.

Lipogeneze je regulována především hormonálně a hladinami substrátů (živin) – glukóza, MK. Důležitým faktorem regulace je hladina glukózy v krvi, která podporuje lipogenezi. Glukóza je sama o sobě substrátem pro tvorbu MK, ale zároveň i stimuluje syntézu lipogenních enzymů a sekreci inzulínu. Hlavním hormonem regulujícím lipogenezi je inzulín. Inzulín pozitivně ovlivňuje lipogenezi hned několika způsoby. Zaprvé indukuje přesun glukózových transporterů (GLUT4) z cytosolu adipocytů na membránu, čímž zvyšuje vychytávání glukózy z krve. Dále pak kovalentními modifikacemi aktivuje lipogenní a glykolytické enzymy a podílí se na zvýšení genové exprese těchto enzymů zřejmě prostřednictvím transkripčního faktoru SREBP-1c. Lipogenezi naopak inhibuje glukagon, růstový hormon a leptin.

2.3.2 Lipolýza

Při hladovění, stresu nebo při fyzické zátěži stoupá energetická potřeba organismu, která je z části kompenzována lipolýzou. Lipolýza je děj, při kterém se z tukových kapének uvolňují TAG a záhy jsou hydrolyzovány na volné mastné kyseliny a glycerol. Tyto látky jsou poté vylučovány do krevního řečiště a využívány ostatními tkáněmi. Tímto způsobem se v těle šetří s glukózou, která je primární zdroj energie pro centrální nervovou soustavu.

Hlavními enzymy zajišťujícími kompletní hydrolyzu TAG jsou hormonsenzitivní lipasa (HSL), lipáza tukové tkáně („*adipose tissue triglyceride lipasa*“ - ATGL) a monoacylglycerol lipasa (MGL). HSL hydrolyzuje s největší účinností diacylglyceroly na monoacylglyceroly, zatímco ATGL preferenčně hydrolyzuje TAG na diacylglyceroly. MGL hydrolyzuje poslední MK z glycerolové kostry.

Na regulaci lipolýzy se podílí především katecholaminy (adrenalin a noradrenalin), dále inzulin a natriuretické peptidy - především ANP. Katecholaminy jsou primárními stimulatory lipolýzy v adipocytech při hladovění a zvýšené fyzické aktivitě. Reagují s adrenergními receptory (v regulaci lipolýzy jsou u lidí důležité α -2, β -1, β -2 receptory). Adrenalin má vyšší afinitu k β -adrenergním receptorům, které jsou asociované s Gs-proteiny. Ty aktivují adenylát cyklastu, která katalyzuje syntézu cAMP. cAMP dále aktivuje protein kinasu A (PKA) a HSL. PKA fosforyluje perilipin, což je protein na povrchu tukové kapénky. Fosforylace způsobí jeho vytlačení do cytosolu a umožní tak začlenění HSL z cytosolu do tukové kapénky. HSL je také aktivována fosforylací prostřednictvím PKA. Mechanismus regulace ATGL není ještě zcela objasněn

Noradrenalin naopak reaguje častěji s α -2 adrenergními receptory, které jsou asociované s G_i -proteiny inhibujícími aktivitu adenylát cyklasty. Natriuretické peptidy se vážou na receptory s vnitřní guanylátcyklastovou aktivitou, čímž zvyšují hladinu cGMP. Inzulin působí proti katecholaminům prostřednictvím aktivace fosfodiesterasy 3B, která štěpí cAMP. Inzulin však nemá vliv na dráhy natriuretických peptidů, protože ty fungují přes cGMP.

Jak již bylo řečeno, volné mastné kyseliny slouží jako zdroj energie pro ostatní tkáň. V cílových buňkách podstupují β -oxidaci a produkty pak pokračují dále do Krebsova cyklu a dýchacího řetězce. Výsledkem těchto dějů jsou tvorba ATP a CO_2 . β -oxidace probíhá na rozdíl od syntézy mastných kyselin v matrix mitochondrie a peroxisomech. Přes mitochondriální membránu je MK přenesena pomocí karnitinu. Sérií reakcí jsou z MK postupně odštěpovány dvouuhlíkaté zbytky ve formě acetyl-CoA, které jsou dále metabolizovány.

2.4 Endokrinní funkce tukové tkáně

Tuková tkáň sekretuje celou řadu biologicky aktivních látek. Ty, které jsou produkovány primárně TT se označují jako adipokiny. Kromě vlivu na samotné adipocyty jsou adipokiny zapojené i do regulace jiných systémů, jako je například imunitní, kardiovaskulární, reprodukční a metabolický systém. Endokrinní funkce tukové tkáně je tudíž opravdu významná. V této kapitole popíšeme dva hlavní zástupce adipokinů - leptin, adiponektin, a cytokiny mající důležitou roli při zánětlivých procesech.

Leptin

Prvním identifikovaným hormonem sekretovaným tukovou tkání je leptin. Byl objeven v roce 1994 a odstartoval tehdy výzkum endokrinní funkce tukové tkáně (Zhang et al. 1994). Jedná se o protein, který má několik zásadních funkcí v organismu a působí na různé tkáně prostřednictvím

vazby na jeho receptor (Ob-R). Existuje několik isoform tohoto receptoru (Lee et al. 1996), jenž jsou odlišně zastoupeny v jednotlivých tkáních (Luoh et al. 1997). Ukázalo se, že leptin tvoří a vylučují v menší míře i jiné tkáně, jako například kosterní svaly, žaludeční sliznice, placenta a epiteliální buňky mléčných žláz.

Jedna z nejznámějších funkcí leptinu je ovlivnění centra sytosti a hladu v hypotalamu (Stephens et al. 1995). Vzhledem k tomu, že produkce leptinu je přímo úměrná množství TT, podává leptin informace o stavu energetických zásob organismu a potřebě zvýšit nebo snížit příjem živin. Vazba leptinu na Ob-R v hypotalamu spouští sérii reakcí vedoucí ke snížení sekrece orexigenních peptidů (např. neuropeptid Y), které stimulují příjem potravy a vedou k pocitu sytosti. Nízké hladiny leptinu naopak dávají signál, že je třeba doplnit energetické zásoby a vyvolávají pocit hladu. Kromě interakce s hypotalamem působí leptin také na periferní tkáně. V buňkách kosterní svaloviny a v hepatocytech zvyšuje leptin β -oxidaci mastných kyselin a inhibuje lipogenezi, což zabraňuje vzniku ektopických zásob tuku v těchto tkáních (Kamohara et al. 1997; Minokoshi et al. 2002). Dále se leptin podílí na zvýšení citlivosti k inzulínu, regulaci krevního tlaku, modulaci imunitního systému a na mnoha dalších procesech.

U obézních jedinců jsou hladiny leptinu výrazně vyšší než u štíhlých, což by mohlo mít pozitivní metabolické efekty (Considine et al. 1996). Ovšem u obézních jedinců se v souvislosti se zvýšenými hladinami leptinu objevuje i snížená citlivost receptorů pro leptin, čímž dochází ke snížené účinnosti tohoto adipokinu - k takzvané „leptinové rezistenci“ (Campfield et al. 1995).

Adiponektin

Adiponektin je sekretován zejména tukovou tkání, ale jeho tvorba je prokázána i v kardiomyocytech a buňkách kosterní svaloviny. Tento hormon se vyskytuje v krevní plazmě ve formě různých multimerů – trimery s nízkou molekulovou hmotností (LMW), hexamery se střední molekulovou hmotností (MMW) a multimery s vysokou molekulovou hmotností (HMW). HMW se skládají ze dvanácti až osmnácti podjednotek, a je to forma adiponektinu s nejvyšší aktivitou (Waki et al. 2003).

Rozeznáváme dva receptory pro adiponektin, a to AdipoR1 a AdipoR2. Liší se afinitou k adiponektinu, lokalizací i mechanismem působení. AdipoR1 byl nalezen téměř ve všech tkáních, nejvíce však v kosterních svalech. Aktivuje AMP-aktivovanou kinasu (AMPK). AdipoR2 se naproti tomu vyskytuje nejvíce v játrech a stimuluje transkripční faktor PPAR- α . U adiponektinu byla prokázána negativní korelace jeho množství s hodnotami BMI (Lee et al. 2008).

Adiponektin má několik pozitivních vlastností. Zvyšuje citlivost k inzulínu a má protizánětlivý efekt. Adiponektin zabraňuje taktéž rozvoji aterosklerózy. Dále bylo prokázáno, že snižuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Díky těmto i dalším nejmenovaným vlastnostem je adiponektin předmětem mnoha studií, které se snaží najít jeho terapeutické uplatnění při léčbě onemocnění spojených s obezitou (Lee et al. 2008; Cheng et al. 2007).

Cytokiny

Jedním z cytokinů produkovaných TT je IL-6 (je tvořen adipocyty i imunitními buňkami v TT) (Fain et al. 2004). Je známo, že tento cytokin má prozánětlivé i protizánětlivé efekty a je sekretován různými tkáněmi. Množství IL-6 produkovaného TT tvoří asi 35 % z celkového množství IL-6 v organismu (Mohamed-Ali et al. 1997). Množství IL-6 pozitivně koreluje se zastoupením tuku v těle a zároveň je tento cytokin asociován s inzulínovou rezistencí (IR) (Loss et al. 2000). IL-6 ovlivňuje zřejmě i metabolismus adipocytů. Ve studii na kulturách lidských adipocytů vedla aplikace vysokých hladin lidského rekombinantního IL-6 ke zvýšení lipolýzy a tvorbě leptinu (Trujillo et al. 2004). V této studii byla také pozorována nižší aktivita lipoprotein lipasy. Tyto efekty IL-6 by mohly souviset se zvýšenou lipolýzou a zvýšenou produkcí leptinu, které jsou pozorovány u obézních jedinců.

Další významný cytokin, produkovaný TT je TNF- α . Stejně jako u IL-6 se zvyšuje jeho hladina s rostoucím zastoupením tuku v těle (Tilg and Moschen 2008). Je sekretován adipocyty a imunitními buňkami v TT. Při obezitě se stávají hlavními producenty TNF- α makrofágy v TT (Weisberg et al. 2003). Ruan a spol. ukázali ve své studii na potkanech, že TNF- α mění genovou expresi adipocytů, čímž zvyšuje lipolytickou odpověď a snižuje lipogenezi. Následným efektem je pak zvýšení plasmatických hladin volných MK, což je jeden z faktorů spojovaných s rozvojem IR (Ruan et al. 2002). Kromě vlivu na metabolismus adipocytů zvyšuje TNF- α také produkci leptinu (Kirchgesner et al. 1997).

3. Dysfunkce tukové tkáně a obezita

Obezita je definována jako nadměrné množství tukové tkáně v těle. Zatím není klasifikována jako samostatné onemocnění, ale o jejích negativních vlivech na zdraví člověka není pochyb. Je považována za rizikový faktor pro celou řadu onemocnění, jako například kardiovaskulární poruchy, vysoký krevní tlak, cukrovka II. typu a metabolický syndrom (Klötting and Blüher 2014). Obezita je také asociována s inzulínovou rezistencí. První doklady o souvislosti obezity a IR pochází již z roku 1993 (Gökhan S Hotamisligil, Shargill, and Spiegelman 1993). IR je stav, při kterém je poškozena citlivost orgánů (zejména játra, kosterní svaly a TT) k inzulínu. Fyziologická koncentrace inzulínu tedy za těchto podmínek vyvolává nižší biologickou odpověď ve srovnání s jeho působením u zdravých jedinců. Při IR dochází k poruchám glukózového a lipidového metabolismu vedoucí například ke zvýšeným cirkulujícím hladinám volných MK a k akumulaci ektopického tuku.

Pro jednotlivé metody měření tukové tkáně jsou stanoveny určité hodnoty, které definují fyziologickou hmotnost, nadváhu a různé stupně obezity, popřípadě naopak podvýživy. Tyto hodnoty se dále liší v závislosti například na pohlaví, věku a etnické skupině. Existuje ovšem zjednodušený model klasifikace obezity u dospělých, který využívá tzv. BMI („*body mass index*“). BMI se počítá podle vzorce: $BMI = \text{hmotnost (kg)} / \text{druhá mocnina výšky (m}^2\text{)}$ a jeho klasifikace je uvedena v tabulce 1.

Tab. 1: **Klasifikace BMI** - vytvořeno podle dat WHO (Web. 3)

Kategorie	Rozsah BMI
Podváha	< 18,5
Normální váha	18,5 - 24,9
Nadváha	25,0 - 29,9
Obezita I. stupně	30,0 - 34,9
Obezita II. stupně	35,0 - 39,9
Obezita III. stupně	> 40,0

V současné době prevalence obezity celosvětově stoupá. V České republice od roku 2010 do roku 2014 vzrostlo v rámci dospělé populace zastoupení obézních jedinců téměř o 2 % (Web. 4). Tento zvyšující se trend lze pozorovat i v dalších státech (viz Tab. 2).

Tab. 2: Zastoupení obézních jedinců (BMI ≥ 30) v rámci dospělé populace vybraných států v letech 2010 a 2014 - vytvořeno podle dat WHO (Web. 4)

Země	Rok 2010 (% obézních jedinců v rámci dospělé populace daného státu)	Rok 2014 (% obézních jedinců v rámci dospělé populace daného státu)
Česká republika	27,2	29,1
Francie	23,6	25,7
Německo	20,8	22,7
UK	27	29,8
USA	32,4	35

Rozložení tuku při obezitě hraje zásadní roli v dopadech na organismus. Rozlišujeme dva základní typy obezity – androidní (převaha tuku v oblasti břicha) a gynoidní (převaha tuku v oblasti hýždí) (viz Obr. 4).



Obr. 4: Rozložení tuku při obezitě - 1) androidní obezita (typ jablko), 2) gynoidní obezita (typ hruška) (Web. 2)

Androidní obezita se obecně považuje za zdravotně rizikovější typ obezity. Je spojována s vyšším obsahem viscerální TT a s vyšší prevalencí vzniku cukrovky II. typu (Berentzen et al. 2011), hypertenze, metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění (Fox et al. 2007). Gynoidní obezita naproti tomu není tak silně spojována s těmito onemocněními, nicméně by určitě neměla být přehlížena. Některé studie ukazují, že veškerá podkožní TT významně přispívá k rozvoji IR (Tulloch-Reid et al. 2004).

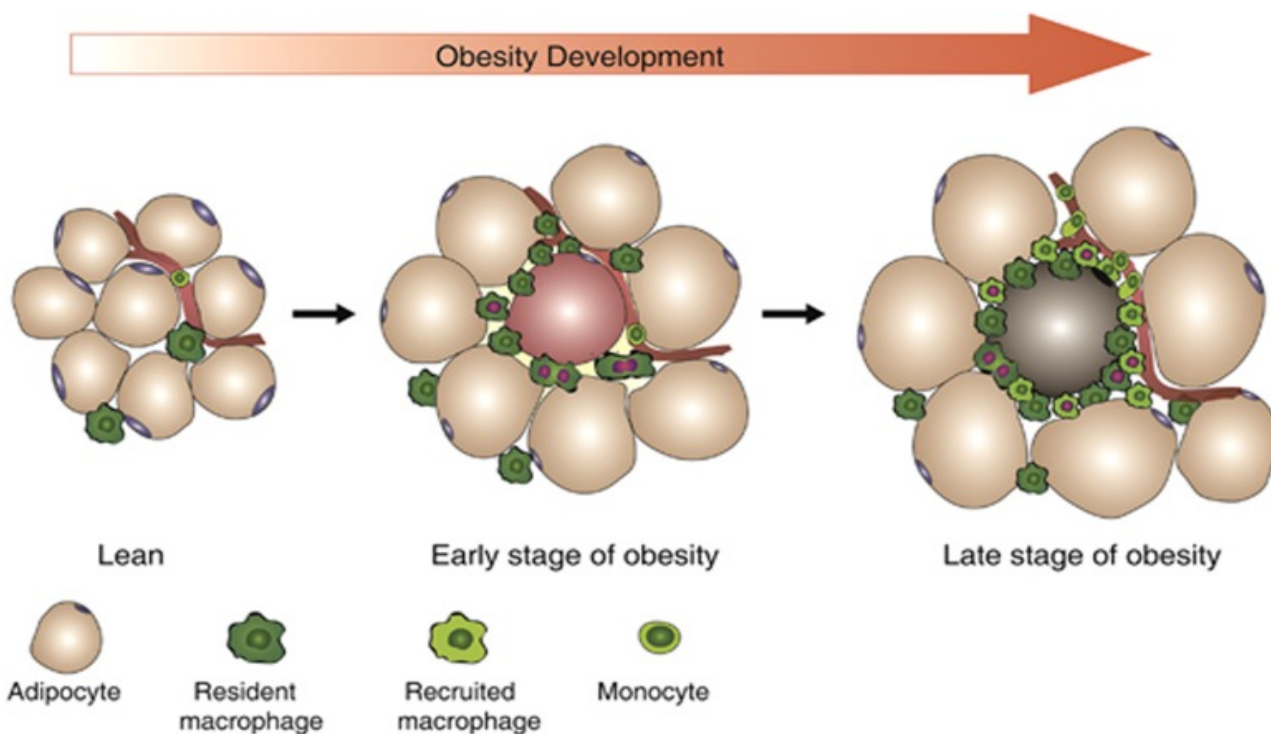
Pokud energetický příjem převyšuje energetickou spotřebu organismu, je nutno tyto přebytečné TAG uskladnit, což vyvolává tvorbu nových adipocytů a následně jejich hypertrofii. S rostoucím stupněm obezity ale klesá schopnost hyperplazie adipocytů (Weyer et al. 2000). Zvětšování

adipocytů je omezené, a pokud je třeba uložit více TAG, než dokáže pojmout podkožní TT, dochází k vyššímu ukládání ve viscerální TT a ke vzniku ektopických úložišť tuku (McQuaid et al. 2011). Ve studii profesora Arnera bylo zjištěno, že lidé s genetickou predispozicí k cukrovce II. typu mají sníženou schopnost hyperplazie adipocytů (Arner et al. 2011). Tito jedinci, i když nejsou obézní, mají vlivem hypertrofických adipocytů zhoršenou schopnost tukové tkáně vychytávat MK z krve, čímž dochází ke zvýšenému ukládání tuku v ektopických oblastech.

Při obezitě dochází k poruše některých metabolických pochodů, zahrnující například změny v lipolytické aktivitě adipocytů. Zatímco bazální lipolýza je u obézních zvýšená, odpověď na hormonálně stimulovanou lipolýzu, například při cvičení, je u obézních jedinců naopak utlumena (Ryden et al. 2015; Langin et al. 2005). Nižší lipolytická odpověď na fyzickou aktivitu u obézních ve srovnání se štíhlými jedinci by mohla souviset s nižší expresí ATGL, což bylo prokázáno v nedávné studii u potkanů (Oliver et al. 2012). Nicméně bude třeba dalších studií, které by se zabývaly expresí lipas u lidí. Oslabení indukce lipolýzy cvičením u obézních by také mohlo být ovlivněno zvýšenou anti-lipolytickou signalizací prostřednictvím α_2 -adrenergických receptorů. Toto podporuje studie, ve které obézní jedinci s blokací α_2 -adrenergických receptorů měli obdobnou úroveň lipolýzy po cvičení jako štíhlí (Stich et al. 2000).

Důležitým patofyziologickým jevem při obezitě je vznik tzv. „prozánětlivého stavu organismu“. Hypotéze o zánětlivém charakteru obezity nasvědčují dvě hlavní skutečnosti – zvýšená hladina prozánětlivých mediátorů a zvýšená infiltrace makrofágů do TT u obézních jedinců (Klötting and Blüher 2014). Mezi systémové indikátory zánětu patří například prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IL-6, TNF α), množství leukocytů, proteiny akutní fáze (SAA, CRP), chemokiny (MCP-1, IL-8) a solubilní adhezivní molekuly (sICAM, sVCAM) (Tilg and Moschen 2008). Zvýšení cirkulujících hladin prozánětlivých mediátorů u obézních je sice relativně mírné, zato ale chronické. Proto se často hovoří o obezitě v souvislosti s tzv. zánětem nízkého stupně (v angličtině *low-grade inflammation*). Látky regulující zánětlivou odpověď jsou obecně produkovány především játry a lymfatickými orgány. Při obezitě se však na zvýšení hladin prozánětlivých mediátorů významně podílí také TT (Hotamisligil et al. 1995). Kromě hypertrofických adipocytů jsou dalšími neméně důležitými producenty prozánětlivých cytokinů makrofágy infiltrované do TT (Castoldi et al. 2016).

Jak již bylo zmíněno výše, je androidní typ obezity ze zdravotního hlediska rizikovější, což by mohlo souviset například s vyšší koncentrací infiltrovaných makrofágů ve viscerální TT oproti podkožní TT (Cancello et al. 2006). Makrofágy infiltrované do TT se shlukují kolem nekrotických adipocytů a vytvářejí struktury připomínající korunu („*crown-like structures*“ - CLS), jak je vidět na obrázku 5. Tyto struktury byly pozorovány ve vyšší míře u obézních lidí ve srovnání se štíhlými jedinci (Cinti et al. 2005).



Obr. 5: **Schématické zobrazení akumulace makrofágů v TT a tvorba CLS:** 1) V TT štíhlého jedince se nachází relativně málo rezidujících makrofágů v klidovém stavu. 2) V brzkém stádiu obezity dochází k proliferaci rezidujících makrofágů. 3) V pozdější fázi obezity přispívá k akumulaci makrofágů migrace krevních monocytů do TT. CLS tvoří rezidující i infiltrované makrofágy kolem apoptotického adipocytu. (Zheng et al. 2016)

Regulace infiltrace makrofágů do TT není zatím zcela prozkoumána, ale zdá se, že zahrnuje více různých mechanismů. Jedním z předpokládaných mechanismů je zvýšená produkce chemokinu MCP-1 hypertrofickými adipocyty v brzkých stádiích obezity (Ito et al. 2007). MCP-1 pak indukuje migraci makrofágů do TT. Tento mechanismus byl prokázán zatím pouze na myších modelech. V regulaci infiltrace makrofágů do TT hrají důležitou roli také T-lymfocyty, i tento mechanismus byl zatím pozorován pouze u myši: v TT u štíhlých myši převažují $CD4^+$ T-lymfocyty (sekretují mimo jiné protizánětlivé cytokiny IL-4 a IL-10 a mohou inhibovat infiltraci makrofágů) a vyskytuje se zde méně $CD8^+$ T-lymfocytů (sekretují látky stimulující přechod makrofágů do TT – zejména MCP-1). U obézních myši však TT indukuje proliferaci a aktivaci $CD8^+$ T-lymfocytů, což přispívá k následné migraci makrofágů do TT (Nishimura et al. 2009).

Teprve nedávno bylo objeveno, že akumulace makrofágů v TT při obezitě není způsobena pouze infiltrací těchto imunitních buněk z krve, ale důležitou roli hraje i proliferace makrofágů rezidujících v TT. Ukázalo se, že tato proliferace dokonce předchází samotné migraci makrofágů do TT (Zheng et al. 2016).

V TT myši lze rozlišit dva hlavní typy tkáňových makrofágů – M1 a M2 (Castoldi et al. 2016). M1 makrofágy sekretují prozánětlivé cytokiny jako jsou IL-6, TNF- α , IL-12 a IL-23 a významně tak

přispívají k zánětlivému stavu. M2 makrofágy naproti tomu mají imunosupresivní vlastnosti (sekretují například IL-10) a podílí se na procesu hojení poškozených tkání. U štíhlých myší v TT převažují M2 makrofágy. Při zvýšené akumulaci tukové tkáně (vzniku obezity) však stoupá počet M1 makrofágů a jejich množství koreluje se zánětem v TT a s inzulínovou rezistencí při obezitě. U lidí zatím nejsou M1 a M2 populace makrofágů v tukové tkáni jasně definovány, jedná se spíše o směs různých populací, na jejichž výzkumu se stále pracuje.

4. Pohybová aktivita

V naší současné společnosti je velmi rozšířen sedavý způsob života, se kterým bezpochyby souvisí již zmíněný nárůst prevalence obezity a dalších zdravotních problémů. V této části své práce se budu věnovat poznatkům o pozitivních účincích cvičení, a to především na tukovou tkáň a na imunitní systém, jelikož jsou tyto systémy spolu velmi úzce propojeny.

4.1 Efekty cvičení na vybrané tkáně a systémy

Obecně platí, že cvičení působí preventivně proti obezitě ve smyslu snižování váhy pomocí stimulace lipolýzy v TT a β -oxidace MK ve svalech, a tím spotřeby přebytečné energie z potravy, která by se jinak ukládala v TT. Dále je známo, že pravidelné cvičení zlepšuje profil krevních lipidů (Kraus 2002) a dalších biochemických markerů a zároveň zlepšuje inzulínovou senzitivitu (Haufe et al. 2015). Změny v metabolickém profilu i v koncentracích krevních lipoproteinů mohou vést k omezení komplikací spojených s obezitou, jako např. rozvoji aterosklerózy, kardiovaskulárních onemocnění či cukrovky II. typu.

V současné době je věnována velká pozornost protizánětlivému efektu cvičení, protože systémový chronický zánět je součástí patogeneze řady onemocnění. Předpokládá se, že existuje několik různých mechanismů, kterými fyzická aktivita snižuje zánětlivý stav organismu, jako například snížení infiltrace makrofágů do TT, zmenšení hypoxie TT, redukce viscerálního tuku, sekrece protizánětlivých cytokinů z kontrahujících se kosterních svalů a snížení exprese TLR receptorů na monocytech. Některé z nich budou více rozebrány v následující kapitole. Většina mechanismů je nicméně zatím ve fázi zkoumání, a bude třeba provést další studie k lepšímu pochopení protizánětlivého efektu cvičení.

Efekty cvičení se liší také podle toho, jestli se jedná o jednorázovou akutní zátěž nebo o dlouhodobý trénink. Během akutní zátěže a bezprostředně po ní dochází ke stimulaci lipolýzy a ke zvýšení koncentrací prozánětlivých cytokinů v plasmě (Wells et al. 2016). Všechny tyto změny jsou však jenom krátkodobé. Pravidelné cvičení má naproti tomu dlouhodobý protizánětlivý efekt, jak bude popsáno níže.

4.1.1 Efekty pravidelného cvičení na tukovou tkáň

a) Změna lipidového metabolismu v adipocytech – lipolýza a lipogeneze

Vliv pohybové aktivity na lipolýzu a lipogenezi je zatím relativně málo objasněn. Většina studií je založena pouze na zvířecích modelech a výsledky jednotlivých výzkumů nejsou vždy shodné se získanými daty z dalších obdobných studiích. Nicméně se dnes přiklání k názoru, že pravidelná fyzická aktivita vyvolává celkové změny v metabolismu lipidů, které umožňují TT lépe se vypořádávat s nadbytkem tuků v organismu. Tyto změny zahrnují především stimulaci lipolýzy a β -oxidace MK a naopak redukci lipogeneze.

Stimulace lipolýzy dlouhodobým cvičením byla prokázána na potkanech, kteří podstoupili cvičební trénink (Ogasawara et al. 2015). Po tomto tréninku měla cvičící skupina potkanů větší expresi fosforylovaných enzymů HSL a ATGL (fosforylovaná forma je aktivní) ve srovnání s necvičící kontrolou (měřeno pomocí elektroforézy v polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsírany sodného). Tyto enzymy jsou důležitými body v lipolytické dráze a lze tak předpokládat, že zvýšení jejich koncentrace v adipocytech vede ke stimulaci lipolýzy.

Higa podal ve své studii na potkanech jedno z možných vysvětlení redukce lipogeneze při pravidelném cvičení. Zjistil, že enzym ACC, který je zásadní pro syntézu MK, je u cvičících potkanů více inhibován ve srovnání s necvičící kontrolou. Pravidelná fyzická aktivita měla také efekt na tvorbu NADPH, který slouží jako zdroj energie při syntéze MK. U cvičících potkanů byla pozorována snížená aktivita enzymu zodpovědného za tvorbu NADPH (Higa et al. 2014).

Dalším regulátorem lipidového metabolismu při cvičení je zřejmě melatonin. Tento hormon je produkován epifýzou a podílí se na určování metabolické odpovědi na fyzickou zátěž. U trénovaných potkanů s dostatkem melatoninu byly pozorovány lepší výsledky v mnoha aspektech, jako jsou například: tělesná váha, fyzická kondice, glukózová tolerance, jaterní a svalové zásoby glykogenu (Mendes et al. 2013). Ve studii, kde byly srovnávány cvičící potkani s epifýzou a cvičící potkani s operativně odstraněnou epifýzou se ukázalo, že normální potkani měli po osmi týdenním tréninku zvýšenou bazální a isoproterenolem stimulovanou lipolýzu a naopak redukovanou lipogenezi, ale u potkanů s odstraněnou epifýzou nebyly tyto změny pozorovány (Borges-Silva et al. 2005).

b) Infiltrace makrofágů do TT a jejich fenotyp

K dlouhodobému zánětlivému stavu TT při obezitě významně přispívají infiltrované makrofágy sekretující prozánětlivé cytokiny. Ve studii na obézních myších, u nichž byla obezita indukovaná vysokotukovou dietou, se prokázalo, že účinkem dlouhodobého cvičení se zlepšuje zánětlivý stav TT (Kawanishi et al. 2010). Cvičení inhibovalo především infiltraci makrofágů do TT, a tak snižovalo expresi prozánětlivých cytokinů. Na procesu migrace makrofágů do TT se podílí také adhezivní molekuly, například „Intercellular Adhesion Molecule 1“ (ICAM-1). U obézních myší pozorovali vědci zvýšenou expresi ICAM-1, kdežto u pravidelně cvičících myší byla exprese této molekuly redukována. Mechanismus, jakým cvičení reguluje expresi ICAM-1 a dalších adhezivních molekul, zatím není známý. Pravidelné cvičení dále přispívá ke snížení zánětlivého stavu TT prostřednictvím změny zastoupení prozánětlivých M1 makrofágů a protizánětlivých M2 makrofágů. Po intervenci pravidelnou pohybovou aktivitou u obézních potkanů bylo zjištěno snížení exprese markerů pro M1 (CD11c mRNA) a zvýšení exprese markerů pro M2 (CD163 mRNA), což nasvědčuje tomu, že pravidelné cvičení indukuje fenotypové „přepínání“ z M1 na M2 (Kawanishi et al. 2010). Všechny tyto poznatky nicméně zatím nejsou prokázány u lidí, a bude tedy třeba do budoucna provést další studie.

c) „Browning“ adipocytů

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.1.2, kromě hnědé tukové tkáně se u člověka vyskytují v rámci bílé TT i adipocyty funkčně podobné hnědým. Tyto tzv. „běžové“ adipocyty mají také schopnost odpráňovat syntézu ATP od reakcí dýchacího řetězce a produkovat tak teplo. Tvorbu těchto adipocytů lze v těle indukovat, což by se mohlo v budoucnosti využít mimo jiné jako terapeutická metoda v boji proti obezitě. V současnosti je popsáno více mechanismů, které stimulují „*browning*“ adipocytů jako například vystavení chladu (Cousin et al. 1992) nebo β -adrenergní stimulace (D. Liu et al. 2016). Jedním z důležitých induktorů „*browningu*“ adipocytů je také pohybová aktivita.

Dle současných hypotéz se předpokládá, že se „běžové“ adipocyty diferencují z prekurzorů pro bílé adipocyty nebo že se přímo transformují z již diferenciovaných bílých adipocytů (Loft et al. 2015).

Fyzická aktiva zřejmě stimuluje „*browning*“ adipocytů několika různými mechanismy. Jeden z nich je zprostředkovan působením myokinů, což jsou látky sekretované primárně kosterními svaly (obdobný termín jako adipokiny). Boström a spol. popsali ve studii na myších mechanismus založený na působení transkripčního koaktivátoru PGC-1 α (Boström et al. 2012). Během cvičení se ve svalu zvyšuje jeho hladina, což stimuluje expresi dalších genů, které vedou k tvorbě a sekreci irisinu. Tento myokin indukuje v podkožní TT „*browning*“ adipocytů a zvyšuje tak energetický výdej organismu. PGC-1 α se nicméně podílí i na jiných procesech, a to zejména na kontrole mitochondriální biogeneze a oxidativního metabolismu. Dalším myokinem pravděpodobně ovlivňujícím „*browning*“ adipocytů je „*meteorin-like*“ (METRNL). Jeho cirkulující hladiny stoupají po cvičení nebo po vystavení chladu (Rao et al. 2014). Na rozdíl od irisinu nepůsobí přímo na adipocyty. Na myších modelech bylo pozorováno, že zvýšené hladiny METRNL indukují migraci eosinofilů do TT. Jejich produkty IL-4 a IL-13 poté spouští alternativní aktivaci M2 makrofágů, které stimuluje expresi adipocytárních genů odpovědných za termogenezi. Ve studii zaměřené na roli IL-6 v expresi UCP-1 indukované fyzickou aktivitou nebo chladovou expozicí u myši se prokázalo, že opakované vyplavování IL-6 z kosterních svalů při pravidelném cvičení také přispívá k indukci „*browningu*“ adipocytů (Knudsen et al. 2014).

Kromě již zmíněných myokinů podporuje proces „*browningu*“ adipocytů například i laktát, který vzniká jako produkt anaerobní glykolýzy během cvičení v kosterních svalech. Tento efekt byl pozorován jak u myši, tak i u lidí (Carrière et al. 2014). Vzhledem k tomu, že jsou všechny tyto články zabývající se mechanismy působení cvičení na „*browning*“ adipocytů relativně nové, lze předpokládat, že postupem času se budou objevovat další zatím neznámé mechanismy.

Vedle pozitivních účinků cvičení na „*browning*“ adipocytů se našly i faktory, které tento proces inhibují. Patří sem například TGF- β signalizace, která pravděpodobně blokuje diferenciaci „běžových“ adipocytů (Yadav et al. 2011). Hladiny TGF- β pozitivně korelovaly se zastoupením tuku v těle u lidí bez diabetu. Při obezitě tedy stoupá jeho koncentrace, což vede k inhibici „*brow-*

ningu“ adipocytů. Myši s blokovanou TGF- β signalizací byly navíc celkově chráněny před obezitou, cukrovkou II. typu a jaterní steatózou (Yadav et al. 2011).

4.1.2 Efekty cvičení na zánětlivé cytokiny a imunitní systém

a) Sekrece cytokinů

IL-6 patří mezi imuno-modulační cytokiny a v předešlých kapitolách byla zmíněna hlavně jeho schopnost stimulovat zánětlivou odpověď. IL-6 ale může vyvolávat i protizánětlivé reakce, jak bude popsáno dále. Během akutní zátěže se zvyšují cirkulující hladiny IL-6 obecně o jeden až dva řády (Fischer et al. 2004). Toto rapidní zvýšení koncentrace IL-6 má pozitivní účinky (Steensberg et al. 2003). Vysoké hladiny IL-6 po cvičení stimulují sekreci protizánětlivých cytokinů jako IL-10 a IL-1ra a dále dochází k inhibici TNF- α . IL-1ra se váže na receptory pro IL-1, a tak inhibuje jeho zánětlivé účinky. IL-10 inhibuje řadu imunitních reakcí, například snižuje sekreci cytokinů TH1-lymfocyty a monocyty, a snižuje tak celkovou prozánětlivou odpověď. Vyplavený IL-6 během cvičení také pravděpodobně ovlivňuje lipidový a glukózový metabolismus. Ve studii s intravenosním podáním IL-6 u štíhlých mužů byla pozorována zvýšená lipolýza a β -oxidace MK (Van Hall et al. 2003). Dále *in vitro* studiích se ukázalo, že IL-6 stimuluje vychytávání glukózy a translokaci GLUT4 transporterů z cytosolu do cytoplazmatické membrány (Carey et al. 2006). Zdá se, že by tyto efekty mohly být zprostředkovány aktivací AMPK.

b) „Toll-like“ receptory

„Toll-like“ receptory (TLR) jsou primárně známy tím, že chrání organismus před cizorodými a potenciálně nebezpečnými patogeny. Vyskytují se zejména na povrchu imunitních buněk, dále však také na plicích a střevních epitelálních buňkách a na adipocytech (Y. Lin et al. 2000). Existuje více druhů těchto transmembránových proteinů, které rozeznávají různé struktury specifické pro určité patogeny (například lipopolysacharidy specifické pro určité bakterie, dvouvláknovou RNA specifickou pro některé viry, apod.). Po rozeznání a navázání určité struktury spouští TLR kaskádu reakcí vedoucí k produkci prozánětlivých cytokinů a k celkové aktivaci obranných mechanismů imunitního systému. TLR tedy přispívají k systémovému zánětu organismu. Lancaster a spol. jako první objevili, že akutní zátěž u zdravých mladých lidí snižuje expresi TLR na cirkulujících monocitech (Lancaster et al. 2005). O rok později bylo prokázáno, že cvičící jedinci měli ve srovnání se subjekty s neaktivním životním stylem signifikantně nižší expresi TLR a nižší produkci prozánětlivých cytokinů (McFarlin et al. 2006). Jakým přesným mechanismem cvičení indukuje snížení exprese TLR není zatím známo. Také se zatím neví, jakým způsobem cvičení ovlivňuje expresi TLR na buňkách v tukové tkáni u člověka, což bude jedním z témat mé diplomové práce

c) Prozánětlivé monocyty

V lidské krvi tradičně rozlišujeme dva typy monocytů: klasické ($CD14^{high}CD16^{-}$) a neklasické ($CD14^{low}CD16^{+}$). Klasických monocytů je v cirkulaci přibližně 80 – 90 % a hrají důležitou roli při bakteriálních infekcích a zánětu. Na svém povrchu mají velké množství TLR4 receptorů a při jejich aktivaci produkují tyto monocyty prozánětlivé cytokiny (Anbazhagan et al. 2014). Ve studii s akutní zátěží byla pozorována nižší odpověď klasických monocytů na akutní zátěž ve srovnání s $CD16^{+}$ „alternativně“ aktivovanými monocyty (Hong and Mills 2008). Nicméně efekty dlouhodobého cvičení na klasické monocyty nejsou příliš prozkoumané.

V roce 2003 bylo poprvé navrženo rozdělení $CD16^{+}$ monocytů ještě dále na $CD14^{low}$ a na $CD14^{high}$ populace (Ancuta et al. 2003), ale pro toto členění se podařilo najít první genetický důkaz až v roce 2011 (Zawada et al. 2011). $CD14^{low}CD16^{+}$ monocyty jsou hlavními producenty TNF- α a přispívají tak k systémovému zánětu. Za fyziologických podmínek tvoří tato populace asi jen 10 % z celkového množství monocytů (Belge et al. 2002), jejich zastoupení se ale může zvyšovat v souvislosti s některými chorobami, například u cukrovky II. Typu (Giulietti et al. 2007). Zastoupení populací zánětlivých monocytů je ovlivňováno také fyzickou aktivitou. Akutní zátěž krátkodobě zvyšuje množství $CD14^{low}CD16^{+}$ (Simpson et al. 2009), pravidelné cvičení naproti tomu způsobuje dlouhodobé snížení množství zánětlivých monocytů v krvi. Tento efekt byl pozorován u skupiny neaktivních seniorů, kteří podstoupili dvanáctitýdenní trénink (Timmerman et al. 2008). Po absolvování tohoto dvanáctitýdenního cvičebního programu kleslo množství $CD14^{low}CD16^{+}$ o 64 % z původních hodnot. O $CD14^{high}CD16^{+}$ monocytech v souvislosti s fyzickou aktivitou zatím není známo mnoho informací, a proto je v této oblasti potřeba dalších studií. Zároveň není známo jakým způsobem reagují tyto imunitní buňky na cvičení v TT.

d) Regulační T-lymfocyty

Regulační T-lymfocyty (T_{reg}) jsou nezbytnou součástí imunitního systému. Produkují protizánětlivé cytokiny (hlavně IL-10, TGF- β) a tlumí reakce efektorových T-lymfocytů. Na myších bylo prokázáno, že blokáda T_{reg} vedla k rozvoji některých autoimunitních onemocnění (Nakahara et al. 2011). Správná funkce regulačních T-lymfocytů je tedy zásadní pro zdraví jedince. Množství T_{reg} je pozitivně indukováno cvičením, jak bylo pozorováno ve studii s dvanáctitýdenním cvičebním programem (Tai Chi Chuan), který podstoupilo 37 dobrovolníků s průměrným věkem 55 let a bez závažných zdravotních problémů (S-H. Yeh et al. 2006). Signifikantní zvýšení množství T_{reg} a související nárůst cytokinů IL-10 a TGF- β po pravidelné fyzické aktivitě potvrzuje i novější studie, ve které absolvovaly ženy ve středním věku dvanáctitýdenní cvičební program zahrnující pravidelné aerobní cvičení střední intenzity (Yeh et al. 2014).

4.2 Pohybová aktivita u seniorů

V současné době lze ve vyspělých státech pozorovat trend demografického stárnutí populace, což je dáno zejména snížením porodnosti a prodlužováním délky života. Od roku 1994 do roku 2014 vzrostl medián stáří obyvatel Evropské unie o šest let z původních 36,2 na 42,2 (EUROSTAT 2015). V České republice ke konci roku 2014 tvořila skupina seniorů (65 let a více) 17,8 % všech obyvatel (Web. 5) Prodlužování délky života je bez pochyby pozitivní pokrok dnešní doby, ale je třeba snažit se také udržet kvalitu života seniorů. K té patří zejména zdraví a s ním spjatá soběstačnost jedince. Se zvyšujícím se věkem však samozřejmě stoupá pravděpodobnost rozvoje různých zdravotních komplikací. Jedním z faktorů, které mohou snižovat riziko rozvoje onemocnění souvisejících s věkem nebo dokonce zlepšovat průběh chorob, jež již propukly, je právě pohybová aktivita.

4.2.1 Vliv pohybové aktivity na zánětlivý stav organismu

Během stárnutí dochází ke zvyšování stupně chronického systémového zánětu. U starších lidí byly ve srovnání s mladšími jedinci naměřeny vyšší hladiny IL-6, IL-18, IL-1ra, CRP a fibrinogenu (Ferrucci et al. 2005). Zdá se, že tento chronický zánět pozorovaný u seniorů není prostý následek onemocnění u konkrétních jedinců, nýbrž že se jedná o poškození rovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými procesy. Co všechno způsobuje chronický zánět ve stáří není zatím známo, ale jedním z předpokládaných mechanismů je porucha metabolismu kyseliny arachidonové (Gangemi et al. 2005). Dále přispívá k chronickému zánětu u seniorů sekrece prozánětlivých cytokinů viscerální TT, jejíž procentuální zastoupení s věkem stoupá, jak ještě bude diskutováno níže (Beasley et al. 2009). Důležitou roli v chronickém zánětu u starších lidí mají také steroidní hormony. Ve studii zkoumající souvislost testosteronu s prozánětlivými markery bylo pozorováno, že testosteron je signifikantně a nezávisle asociován se solubilním IL-6 receptorem (sIL-6r) (Maggio et al. 2006). Testosteron může snižovat zánětlivý stav prostřednictvím snížení produkce sIL-6r. S věkem však produkce testosteronu klesá, což by mohlo ve výsledku přispívat k chronickému zánětu u seniorů. Mezi onemocnění, která zřejmě souvisí s chronickým zánětem u seniorů, se řadí například cukrovka II. typu (Liu et al. 2007), srdeční selhání (Kalogeropoulos et al. 2010) a stařecká křehkost („*frailty syndrome*“) (Hubbard et al. 2009).

Vliv pohybové aktivity na stupeň chronického zánětu u starších lidí je předmětem výzkumu relativně dlouhou dobu. Už na přelomu tisíciletí se objevovaly studie, které prezentovaly negativní korelaci mezi pohybovou aktivitou seniorů a stupněm chronického zánětu. U cvičících jedinců byly v těchto studiích pozorovány nižší koncentrace zánětlivých markerů (IL-6, TNF- α a CRP) (Colbert et al. 2004; Elosua et al. 2005). Tento pozitivní efekt pohybové aktivity na chronický zánět u seniorů potvrzují i novější studie. Například snížené sérové hladiny IL-6 byly zaznamenány u starších jedinců, kteří podstoupili osmnáctiměsíční stupňující se posilovací trénink (Peake et al. 2011). Způsob, kterým pohybová aktivita ovlivňuje chronický systémový zánět, není zatím zcela objasněn. Zřejmě se ale bude jednat o souhru více různých mechanismů. Předpokládá se, že jeden z nich sou-

visí se změnou kompozice těla. U seniorů zapojených do dvanáctitýdenního cvičebního programu bylo pozorováno snížení hladin CRP v souvislosti s úbytkem tukové tkáně a zároveň se ziskem svalové hmoty (Mavros et al. 2014).

4.2.2 Vliv pohybové aktivity na redistribuci tukové tkáně

Změna kompozice těla je typický proces doprovázející stárnutí. Jedná se zejména o snížení svalové hmoty na jedné straně a na druhé o nárůst tukové tkáně. Kromě toho dochází také k redistribuci tuku ve prospěch viscerálního a ektopického tuku (Kuk et al. 2009). Tyto změny v rozložení tělesného tuku jsou zřejmě následkem snížené schopnosti adipocytů v podkožní tukové tkáni vychytávat a uskladňovat volné MK. Poruchy ve funkci podkožních adipocytů vedou ke zvýšení cirkulujících hladin volných MK, které se následně začnou akumulovat ve viscerální TT a v ektopických úložištích, zejména ve svalech, játrech a myokardu. Tyto tukové zásoby jsou rizikovým faktorem pro různá onemocnění, jak bylo zmíněno výše.

Zdá se, že efekt pohybové aktivity na změnu kompozice těla se liší především podle typu a intenzity cvičení. Studie z roku 2013 se zabývala vlivem progresivního posilovacího tréninku na stav inzulínové rezistence u seniorů s cukrovkou II. typu (Mavros et al. 2013). Po dvanáctitýdenní intervenci bylo u intenzivně cvičících jedinců pozorováno zlepšení inzulínové rezistence a glukózové homeostázy. Tyto efekty byly asociovány se ziskem svalové hmoty a úbytkem tukové tkáně, především viscerálního tuku. Jako kontrola byla v této studii použita skupina starších diabetiků, kteří absolvovali pouze nestupňující se trénink o nízké intenzitě. Ukázalo se, že u těchto jedinců došlo také k jistému zlepšení tělesné kompozice, ale bez pozitivních efektů na metabolismus. Vliv silového cvičení byl zkoumán i u postmenopausálních žen, u kterých byl taktéž pozorován pozitivní efekt na kompozici těla a s ním související snížení rizikových faktorů typických pro nadbytek TT a pokles svalové hmoty (Socha et al. 2016). Volnočasová fyzická aktivita (např. procházky, práce na zahrádce, plavání, jízda na kole) u zdravých jedinců starších 65 let naproti tomu zřejmě nedokáže zabránit s věkem související změně tělesné kompozice. K tomu je pravděpodobně potřeba fyzická aktivita vyšší intenzity (Raguso et al. 2006).

Dalším rizikovým faktorem pro zdraví člověka je ektopický tuk v játrech. Obsah triglyceridů v hepatocytech u obézních jedinců bez diabetu přímo koreluje se zhoršeným působením inzulínu a to nejen v samotných játrech, ale i v dalších orgánech. Funkce inzulínu v játrech spočívá v supresi glukoneogeneze, v tukové tkáni má inzulín tlumit lipolýzu a ve svalech zase stimulovat vychytávání glukózy. Akumulace jaterního tuku tedy vede k multiorgánové poruše inzulínové citlivosti, která je spojována s cukrovkou II. typu a metabolickým syndromem (Korenblat et al. 2008) Keating a spol. publikoval v nedávné studii, že aerobní cvičení snižuje intrahepatální tuk u obézních dospělých, a to i při nízké intenzitě cvičení. K redukci jaterního tuku docházelo i bez signifikantního úbytku váhy (Keating et al. 2015). Množství jaterního tuku bylo redukováno i u seniorů, kteří podstoupili pětítýdenní intervenci zahrnující vytrvalostní cvičení (Taniguchi et al. 2016)

4.2.3 Vliv pohybové aktivity na sarkopenii

Jak již bylo uvedeno výše, v rámci změny tělesné kompozice během stárnutí dochází kromě nárůstu tukové tkáně také k úbytku svalové hmoty. Tento pokles svalové hmoty a současné snížení funkčnosti svalů se nazývá sarkopenie (Cruz-Jentoft et al. 2010). Mechanismy způsobující rozvoj sarkopenie nejsou ještě zcela známy, ale zahrnují zřejmě nízkou syntézu svalových proteinů, denervaci svalů, snížené hladiny anabolických hormonů, ubývání satelitních buněk, dysfunkci mitochondrií, oxidativní stres, zvýšení prozánětlivých cytokinů, malnutrici a v neposlední řadě neaktivní styl života (Garatachea et al. 2015). S úbytkem svalů a jejich síly dochází samozřejmě ke zhoršení fyzické zdatnosti a v pokročilém stádiu sarkopenie se mohou stát i základní úkony potřebné v každodenním životě problémem. Kromě toho ale byla objevena i souvislost sarkopenie s některými metabolickými poruchami jako jsou inzulinová rezistence, cukrovka II. typu a metabolický syndrom (Moon 2014). Kombinace obezity a sarkopenie dohromady je však více riziková pro vznik inzulinové rezistence než samotná obezita nebo sarkopenie (Baek et al. 2014).

V současné době se považuje za nejlepší obranu proti ztrátě svalové hmoty a síly u seniorů posilovací cvičení. Kromě vlivu na kosterní svaly, přispívá tento typ cvičení také ke snižování tělesného tuku. Vzhledem k pozitivnímu efektu na tělesnou kompozici působí posilovací trénink jako prevence metabolických komplikací spjatých s úbytkem svalů během stárnutí. Naopak vytrvalostní aerobní cvičení zlepšuje maximální aerobní kapacitu, a může tak ovlivňovat rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění (Strasser et al. 2009). Pro udržení dobrého zdravotního stavu seniorů by byla zřejmě vhodná kombinace obou těchto typů cvičení.

5. Speciální metodiky používané při studiu tukové tkáně

V rámci diplomové práce bych se chtěla zaměřit na studium změn imunitních a zánětlivých vlastností tukové tkáně během cvičení u seniorů. K měření potřebných parametrů budou využívány techniky průtokové cytometrie a mikrodialýzy.

5.1 Průtoková cytometrie

Průtoková cytometrie je laboratorní metoda, která umožňuje zkoumat vlastnosti jednotlivých buněk v heterogenní populaci. Měří se 3 základní parametry: přímý rozptyl, boční rozptyl a fluorescence. Přímý rozptyl je přímo úměrný velikosti měřené částice (buňky). Boční rozptyl je přímo úměrný granularitě buňky. Hlavní předností je možnost značení extracelulárních membránových i intracelulárních markerů pomocí monoklonálních protilátek konjugovaných s fluorescenční barvou, která po excitaci laserem o definované vlnové délce emituje světlo s jinou specifickou vlnovou délkou. Tím můžeme kvantitativně určit počet buněk dané populace ve vzorku.

Při studiu zastoupení populací imunitních buněk v tukové tkáni se často používají fluorescenčně značené protilátky proti těmto povrchovým markerům: CD45 (pro hematopoietické buňky); CD14 a CD16 (pro monocyty); CD45, CD14 a CD206 (pro makrofágy, které nalézáme v tukové tkáni); CD45, CD3 a CD4 nebo CD8 (pro T-lymfocyty).

Hlavní výhodou této metody je, že v krátkém časovém úseku lze přeměřit vzorek s poměrně velkým množstvím buněk. Důležité je též, že jsou hodnoceny všechny buňky ve vzorku, což zajišťuje přesnější výsledek měření.

5.2 Mikrodialýza

Mikrodialýza je technikou, která umožňuje stanovení bioaktivních molekul *in situ* a především jejich kontinuálního sledování při dynamických protokolech. Již dlouhou dobu se využívá pro sledování malých molekul v extracelulárním prostoru tkání, ale teprve v posledních deseti letech se rozvíjí snaha stanovovat touto metodou také látky vysokomolekulární. Základní součástí této metodiky je mikrodializační sonda, která představuje kanylu s polopropustnou membránou na svém konci. V membráně jsou póry o dané velikosti, které umožňují průchod molekulám z intersticiálního prostoru tkáně. Pro mikrodialýzu vysokomolekulárních látek se většinou využívají sondy s póry o velikosti 100 000 Da, popřípadě 3 000 000 Da. Mikrodialyzační sonda je po zavedení do intersticia tukové tkáně, promývána fyziologickým roztokem (perfuzátem) do něhož přecházejí látky z intersticia tkáně, na konci je sbírán tzv. dialyzát. Rychlost proudění tekutiny je velmi nízká (1-5 $\mu\text{l}/\text{min}$), aby docházelo k co největšímu přestupu molekul z intersticia do sondy. Účinnost přestupu látek do sondy se liší v závislosti na rychlosti průtoku, velikosti molekuly, vlastnostech membrány apod. Pro nízkomolekulární látky (např. glycerol) se účinnost pohybuje v rozmezí 60-80 %, pro

proteiny a cytokiny to bývá 10 - 50 %. V současné době jsou zkoumány metody pro zvýšení účinnosti přestupu látek do sondy.

Nespornou výhodou této metody je její malá invazivita a již zmíněná možnost kontinuálního měření. Jako nevýhodu bychom mohli označit velmi malý objem sbíraného vzorku dialyzátu a nízkou účinnost přestupu některých molekul do sondy.

6. Závěr

U obézních lidí a seniorů dochází ke zvýšení prozánětlivého stavu organismu, který je součástí patogeneze řady onemocnění. K tomuto jevu přispívá zřejmě dysfunkce TT u těchto jedinců. Prozánětlivý stav organismu je spojen s vyšší infiltrací imunitních buněk do TT, které mohou významně ovlivňovat její sekreční aktivitu, a tím i metabolismus na úrovni TT i celého organismu. Z experimentálních studií je známo, že pohybová aktivita ovlivňuje hladiny zánětlivých cytokinů v cirkulaci, což mimo jiné souvisí s jejím efektem na imunitní buňky. Pravidelné cvičení snižuje infiltraci makrofágů do TT a množství zánětlivých monocytů v krvi a zároveň zvyšuje množství regulačních T-lymfocytů, které produkují protizánětlivé cytokiny. Cirkulující monocyty na svém povrchu exprimují TLR, které po aktivaci stimulují sekreci prozánětlivých cytokinů a další obranné mechanismy. Pravidelně cvičící jedinci měli signifikantně nižší expresi těchto receptorů ve srovnání s lidmi s neaktivním životním stylem. Kromě efektu na imunitní buňky ovlivňuje pohybová aktivita také metabolismus adipocytů. Pravidelná fyzická aktivita zvyšuje lipolýzu a naopak inhibuje lipogenezi. Pravidelné cvičení je také jedním z induktorů „*browningu*“ adipocytů, což vede ke zvýšení biogeneze mitochondrií v tukové tkáni a stimulace oxidativního metabolismu. Pravidelné cvičení tedy zlepšuje celkový energetický metabolismus organismu. Většina studií potvrzující tyto efekty cvičení byla nicméně prováděna na zvířecích modelech. Do budoucna je třeba provést studie na lidech, tak aby byly tyto efekty pohybové aktivity ověřeny nebo případně navrženy mechanismy jiné.

Kromě zlepšení prozánětlivého stavu u seniorů má pohybová aktivita pozitivní efekt také na změnu kompozice těla, ke které během stárnutí dochází. Jako nejúčinnější typ cvičení proti ztrátě svalové hmoty a nabírání TT (hlavně viscerální) je podle recentních studií posilovací trénink. Aerobní cvičení naproti tomu zlepšuje maximální aerobní kapacitu, a může tak mírnit rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Dnes je již obecně známa řada pozitivních efektů pohybové aktivity, nicméně přesné mechanismy těchto účinků jsou zatím jen velmi málo prozkoumány. Existuje například zřejmá evidence o zlepšení prozánětlivého stavu pravidelným cvičením, neví se však, jak přesně cvičení ovlivňuje zánětlivé procesy a aktivaci imunitních buněk v TT. Proto bych se chtěla ve své navazující diplomové práci zaměřit na studium efektů pohybové aktivity na zánětlivé charakteristiky a imunitní stav TT. Tato studie bude zacílena především na seniory, jelikož tato populace je více ohrožena onemocněními asociovanými se zánětlivým stavem organismu. Budou analyzovány populace monocytů/makrofágů a T-lymfocytů v tukové tkáni a v cirkulaci u trénovaných a netrénovaných seniorů pomocí průtokové cytometrie. Bude hodnocena aktivace těchto imunitních buněk pomocí měření sekrece a exprese zánětlivých cytokinů a tyto parametry budou dávány do souvislosti s metabolickými charakteristikami TT (lipolýza, lipogeneze, „*browning*“ adipocytů) u sledovaných seniorů.

7. Seznam literatury

- Anbazhagan, Kolandaswamy, Isabelle Duroux-Richard, Christian Jorgensen, and Florence Apparailly. 2014. "Transcriptomic Network Support Distinct Roles of Classical and Non-Classical Monocytes in Human." *International Reviews of Immunology*, no. March: 1–20. *
- Ancuta, P, R Rao, A Moses, A Mehle, S K Shaw, F W Luscinskas, and D Gabuzda. 2003. "Fractalkine Preferentially Mediates Arrest and Migration of CD16+ Monocytes." *J Exp Med* 197 (12): 1701–7.
- Arner, Peter, Erik Arner, Ann Hammarstedt, and Ulf Smith. 2011. "Genetic Predisposition for Type 2 Diabetes, but Not for Overweight/obesity, Is Associated with a Restricted Adipogenesis." *PLoS ONE* 6 (4): 2–6.
- Baek, S. J., G. E. Nam, K. D. Han, S. W. Choi, S. W. Jung, A. R. Bok, Y. H. Kim, K. S. Lee, B. D. Han, and D. H. Kim. 2014. "Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Their Association with Dyslipidemia in Korean Elderly Men: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey." *Journal of Endocrinological Investigation* 37 (3): 247–60.
- Beasley, Lydia E., Annemarie Koster, Anne B. Newman, M. Kassim Javaid, Luigi Ferrucci, Stephen B. Kritchevsky, Lewis H. Kuller, Marco Pahor, Laura A. Schaap, Marjolein Visser, Susan M. Rubin, Bret H. Goodpaster, Tamara B. Harris. 2009. "Body Composition Measures from CT and Inflammation." *Obesity (Silver Spring, Md.)* 17 (5): 1062–69.
- Belge, Kai-Uwe, Farshid Dayyani, Alexia Horelt, Maciej Siedlar, Marion Frankenberger, Bernhard Frankenberger, Terje Espevik, and Löms Ziegler-Heitbrock. 2002. "The Proinflammatory CD14+CD16+DR++ Monocytes Are a Major Source of TNF." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 168 (7): 3536–42.
- Berentzen, Tina Landsvig, Marianne Uhre Jakobsen, Jytte Halkjaer, Anne Tjønneland, Thorkild I A Sørensen, and Kim Overvad. 2011. "Changes in Waist Circumference and the Incidence of Diabetes in Middle-Aged Men and Women." *PLoS ONE* 6 (8): 1–10.
- Borges-Silva, Cristina N., Miriam H. Fonseca-Alaniz, Maria I C Alonso-Vale, Julie Takada, Sandra Andreotti, Sidney B. Peres, José Cipolla-Neto, Tânia C. Pithon-Curi, and Fabio B. Lima. 2005. "Reduced Lipolysis and Increased Lipogenesis in Adipose Tissue from Pinealectomized Rats Adapted to Training." *Journal of Pineal Research* 39 (2): 178–84.
- Boström, Pontus, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski, Anisha Korde, Li Ye, James C. Lo, Kyle A. Rasbach, Elisabeth Almer Boström, Jang Hyun Choi, Jonathan Z. Long, Shingo Kajimura, Maria Cristina Zingaretti, Birgitte F. Vind, Hua Tu, Saverio Cinti, Kurt Højlund, Steven P. Gygi, and Bruce M. Spiegelman. 2012. "A PGC1a Dependent Myokine That Derives Browning of White Fat and Thermogenesis." *Nature* 481 (7382): 463–68.
- Britton, Kathryn A. and Caroline S. Fox. 2011. "Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease." *Circulation* 124 (24). *
- Campfield, L a, F J Smith, Y Guisez, R Devos, and P Burn. 1995. "Recombinant Mouse OB Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks." *Science (New York, N.Y.)* 269 (5223): 546–49.

- Cancello, Raffaella, Joan Tordjman, Christine Poitou, Gaël Guilhem, Jean Luc Bouillot, Danielle Hugol, Christiane Coussieu, Danielle Hugol, Christiane Coussieu, Arnaud Basdevant, Avner Bar Hen, Pierre Bedossa, Michèle Guerre-Millo, and Karine Clément. 2006. "Increased Infiltration of Macrophages in Omental Adipose Tissue Is Associated with Marked Hepatic Lesions in Morbid Human Obesity." *Diabetes* 55 (6): 1554–61.
- Carey, Andrew L., Gregory R. Steinberg, S. Lance Macaulay, Walter G. Thomas, Anna G. Holmes, Georg Ramm, Oja Prelovsek, Cordula Hohnen-Behrens, Matthew J. Watt, David E. James, Bruce E. Kemp, Bente K. Pedersen, and Mark A. Febbraio. 2006. "Interleukin-6 Increases Insulin-Stimulated Glucose Disposal in Humans and Glucose Uptake and Fatty Acid Oxidation in Vitro via AMP-Activated Protein Kinase." *Diabetes* 55 (10): 2688–97.
- Carrière, Audrey, Yannick Jeanson, Sandra Berger-Müller, Mireille André, Vanessa Chenouard, Emmanuelle Arnaud, Corinne Barreau, Romy Walther, Anne Galinier, Brigitte Wdziekonski, Phi Villageois, Katie Louche, Philippe Collas, Cédric Moro, Christian Dani, Francesc Villarroya, and Louis Casteilla. 2014. "Browning of White Adipose Cells by Intermediate Metabolites: An Adaptive Mechanism to Alleviate Redox Pressure." *Diabetes* 63 (10): 3253–65.
- Castoldi, Angela, Cristiane Naffah de Souza, Niels Olsen Saraiva Câmara, and Pedro M. Moraes-Vieira. 2016. "The Macrophage Switch in Obesity Development." *Frontiers in Immunology* 6 (January): 1–11. *
- Cinti, Saverio, Grant Mitchell, Giorgio Barbatelli, Incoronata Murano, Enzo Ceresi, Emanuela Faloi, Shupe Wang, Melanie Fortier, Andrew S Greenberg, and Martin S Obin. 2005. "Adipocyte Death Defines Macrophage Localization and Function in Adipose Tissue of Obese Mice and Humans." *Journal of Lipid Research* 46 (11): 2347–55.
- Colbert, L H, M Visser, E M Simonsick, R P Tracy, a B Newman, S B Kritchevsky, M Pahor, Dennis R Taaffe, Jennifer Brach, Susan Rubin, Tamara B Harris. 2004. "Physical Activity, Exercise, and Inflammatory Markers in Older Adults: Findings from the Health, Aging and Body Composition Study." *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (7): 1098–1104.
- Considine, R V, M K Sinha, M L Heiman, A Kriauciunas, T W Stephens, M R Nyce, J P Ohannesian, C C Marco, L J McKee, and T L Bauer. 1996. "Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans." *The New England Journal of Medicine* 334 (5): 292–95.
- Cousin, B, S Cinti, M Morrioni, S Raimbault, D Ricquier, and L Pénicaud. 1992. "Occurrence of Brown Adipocytes in Rat White Adipose Tissue: Molecular and Morphological Characterization." *Journal of Cell Science* 103 (Pt 4): 931–42.
- Cruz-Jentoft, Alfonso J., Jean Pierre Baeyens, Jürgen M. Bauer, Yves Boirie, Tommy Cederholm, Francesco Landi, Finbarr C. Martin, Jean-Piere Michel, Yves Rolland, Stéphane M. Schneider, Eva Topinková, Maurits Vandewoude, Mauro Zamboni. 2010. "Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis." *Age and Ageing* 39 (4): 412–23.
- Elosua, R, B Bartali, J M Ordovas, A M Corsi, F Lauretani, and L Ferrucci. 2005. "Association between Physical Activity, Physical Performance, and Inflammatory Biomarkers in an Elderly Population: The InCHIANTI Study." *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 60 (6): 760–67.

- EUROSTAT. 2015. *People in the EU: Who Are We and How Do We Live? 2015 edition*. ISBN 978-92-79-50328-3.
- Fain, John N., Atul K. Madan, M. Lloyd Hiler, Paramjeet Cheema, and Suleiman W. Bahouth. 2004. "Comparison of the Release of Adipokines by Adipose Tissue, Adipose Tissue Matrix, and Adipocytes from Visceral and Subcutaneous Abdominal Adipose Tissues of Obese Humans." *Endocrinology* 145 (5): 2273–82.
- Ferrucci, Luigi, Annamaria Corsi, Fulvio Lauretani, Stefania Bandinelli, Benedetta Bartali, Dennis D Taub, Jack M Guralnik, and Dan L Longo. 2005. "The Origins of Age-Related Proinflammatory State." *Aging* 105 (6): 2294–99.
- Fischer, Christian P, Natalie J Hiscock, Milena Penkowa, Samar Basu, Bengt Vessby, Anders Kallner, Lars-Börje Sjöberg, and Bente K Pedersen. 2004. "Supplementation with Vitamins C and E Inhibits the Release of Interleukin-6 from Contracting Human Skeletal Muscle." *The Journal of Physiology* 558 (Pt 2): 633–45.
- Fox, Caroline S., Joseph M. Massaro, Udo Hoffmann, Karla M. Pou, Pal Maurovich-Horvat, Chun Yu Liu, Ramachandran S. Vasam, Joanne M. Murabito, James B. Meigs, Adrienne Cupples, Ralph B. D'Agostino, Christopher J. O'Donnell. 2007. "Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association with Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study." *Circulation* 116 (1): 39–48.
- Gangemi, Sebastiano, Lea Pescara, Etrusca D'Urbano, Giorgio Basile, Vittorio Nicita-Mauro, Giovanni Davì, and Mario Romano. 2005. "Aging Is Characterized by a Profound Reduction in Anti-Inflammatory Lipoxin A4 Levels." *Experimental Gerontology* 40 (7): 612–14.
- Garatachea, Nuria, Helios Pareja-Galeano, Fabian Sanchis-Gomar, Alejandro Santos-Lozano, Carmen Fiuza-Luces, Enzo Emanuele, Michael J. Joyner, María Morán, Alejandro Lucia. 2015. "Exercise Attenuates the Major Hallmarks of Aging." *Rejuvenation Research* 18 (1): 57–89. *
- Giulietti, Annapaula, Evelyne van Etten, Lut Overbergh, Katinka Stoffels, Roger Bouillon, and Chantal Mathieu. 2007. "Monocytes from Type 2 Diabetic Patients Have a pro-Inflammatory Profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Works as Anti-Inflammatory." *Diabetes Research and Clinical Practice* 77 (1): 47–57.
- Gupta, Rana K, Rina J Mepani, Sandra Kleiner, James C Lo, Melin J Khandekar, Andrea Frontini, Diti Chatterjee Bhowmick, Li Ye, Saverio Cinti, and M Bruce. 2013. "Zfp423 Expression Identifies Committed Preadipocytes and Localizes to Adipose Endothelial and Perivascular Cells Rana." *Cell Metabolism* 15 (2): 617–32. doi:10.1016/j.cmet.2012.01.010.Zfp423.
- Haufe, Sven, Jana Kaminski, Wolfgang Utz, Verena Haas, Anja Mähler, Martin A. Daniels, Andreas L. Birkenfeld, R. Lichtinghagen, F.C. Luft, J. Schultz-Menger, S. Engeli, J. Jordan. 2015. "Differential Response of the Natriuretic Peptide System to Weight Loss and Exercise in Overweight or Obese Patients." *Journal of Hypertension* 33 (7): 1458–64.
- Heaton, J M. 1972. "The Distribution of Brown Adipose Tissue in the Human." *Journal of Anatomy* 112 (Pt 1): 35–39.

- Higa, T. S., A. V. Spinola, M. H. Fonseca-Alaniz, and F. S. Evangelista. 2014. "Remodeling of White Adipose Tissue Metabolism by Physical Training Prevents Insulin Resistance." *Life Sciences* 103 (1). Elsevier Inc.: 41–48.
- Hong, S. and Mills PJ. 2008. "Effects of an Exercise Challenge on Mobilization and Surface Marker Expression of Monocyte Subsets in Individuals with Normal vs. Elevated Blood Pressure." *Brain Behavior And Immunity* 22 (4): 590–99.
- Hotamisligil, G S, P Arner, J F Caro, R L Atkinson, and B M Spiegelman. 1995. "Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance." *The Journal of Clinical Investigation* 95 (5): 2409–15.
- Hotamisligil, Gökhan S., Narinder S. Shargill, and Bruce M. Spiegelman. 1993. "Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct." *Science* 259 (5091): 87–92.
- Hubbard, Ruth E., M. Sinead O'Mahony, George M. Savva, Brian L. Calver, and Ken W. Woodhouse. 2009. "Inflammation and Frailty Measures in Older People." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 13 (9 B): 3103–9.
- Cheng, Kenneth K Y, Karen S L Lam, Yu Wang, Yu Huang, David Carling, Donghai Wu, Chiwai Wong, and Aimin Xu. 2007. "Adiponectin-Induced Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation and Nitric Oxide Production Are Mediated by APPL1 in Endothelial Cells." *Diabetes* 56 (May): 1387–94.
- Ito, Ayaka, Takayoshi Suganami, Yoshihiro Miyamoto, Yasunao Yoshimasa, Motohiro Takeya, Yasutomi Kamei, and Yoshihiro Ogawa. 2007. "Role of MAPK Phosphatase-1 in the Induction of Monocyte Chemoattractant Protein-1 during the Course of Adipocyte Hypertrophy." *Journal of Biological Chemistry* 282 (35): 25445–52.
- Kalogeropoulos, Andreas, Vasiliki Georgiopoulou, Bruce M. Psaty, Nicolas Rodondi, Andrew L. Smith, David G. Harrison, Yongmei Liu, Udo Hoffmann, Douglas C. Bauer, Anne B. Newman, Stephen B. Kritchevsky, Tamara B. Harris, and Javed Butler. 2010. "Inflammatory Markers and Incident Heart Failure Risk in Older Adults. The Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) Study." *Journal of the American College of Cardiology* 55 (19): 2129–37.
- Kamohara, S, R Burcelin, J L Halaas, J M Friedman, and M J Charron. 1997. "Acute Stimulation of Glucose Metabolism in Mice by Leptin Treatment." *Nature* 389 (6649): 374–77.
- Kawanishi, Noriaki, Hiromi Yano, Yuka Yokogawa, and Katsuhiko Suzuki. 2010. "Exercise Training Inhibits Inflammation in Adipose Tissue via Both Suppression of Macrophage Infiltration and Acceleration of Phenotypic Switching from M1 to M2 Macrophages in High-Fat-Diet-Induced Obese Mice." *Exercise Immunology Review* 16: 105–18.
- Keating, Shelley E., Daniel a. Hackett, Helen M. Parker, Helen T. O'Connor, James a. Gerofi, Amanda Sainsbury, Michael K. Baker, Vivienne H. Chuter, Ian D. Caterson, Jacob George, Nathan A. Johnson. 2015. "Effect of Aerobic Exercise Training Dose on Liver Fat and Visceral Adiposity." *Journal of Hepatology* 63 (1). European Association for the Study of the Liver: 174–82.
- Kirchgessner, Todd G., K. Teoman Uysal, Sarah M. Wiesbrock, Michael W. Marino, and Gökhan S. Hotamisligil. 1997. "Tumor Necrosis Factor- α Contributes to Obesity-Related

- Hyperleptinemia by Regulating Leptin Release from Adipocytes.” *Journal of Clinical Investigation* 100 (11): 2777–82.
- Klötting, Nora, and Matthias Blüher. 2014. “Adipocyte Dysfunction, Inflammation and Metabolic Syndrome.” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 15 (4): 277–87. *
- Knudsen, Jakob G., Maria Murholm, Andrew L. Carey, Rasmus S. Biensø, Astrid L. Basse, Tamara L. Allen, Juan Hidalgo, Bronwyn A. Kingwell, Mark A. Febbraio, Jacob B. Hansen, Henriette Pilegaard. 2014. “Role of IL-6 in Exercise Training- and Cold-Induced UCP1 Expression in Subcutaneous White Adipose Tissue.” *PLoS ONE* 9 (1): 1–8.
- Korenblat Kevin M., Fabbrini Elisa, Mohammed B. Selma, Klein Samuel. 2008. “Liver, Muscle and Adipose Tissue Insulin Action Is Directly Related to Intrahepatic Triglyceride Content in Obese Subjects.” *Gastroenterology* 134 (5): 1369–75.
- Kraus, W E. 2002. “Effects of the Amount and Intensity of Exercise on Plasma Lipoproteins.” *N. The New England journal of medicine*. 347 (19): 1483–92.
- Kuk, Jennifer L., Travis J. Saunders, Lance E. Davidson, and Robert Ross. 2009. “Age-Related Changes in Total and Regional Fat Distribution.” *Ageing Research Reviews* 8 (4): 339–48. *
- Lancaster, Graeme I, Qamar Khan, Pam Drysdale, Fiona Wallace, Asker E Jeukendrup, Mark T Drayson, and Michael Gleeson. 2005. “The Physiological Regulation of Toll-like Receptor Expression and Function in Humans.” *The Journal of Physiology* 563 (Pt 3): 945–55.
- Langin, Dominique, Andrea Dicker, Johan Hoffstedt, Aline Mairal, Erik Arner, Audrey Sicard, Christopher M Jenkins, Nathalie Viguerie, Vanessa van Harmelen, Richard W. Gross, Cecilia Holm, and Peter Arner. 2005. “Adipocyte Lipases and Defect of Lipolysis in Human Obesity.” *Diabetes* 54(11) (November): 3190–97.
- Lee, G. H., R. Proenca, J. M. Montez, K. M. Carroll, J. G. Darvishzadeh, J. I. Lee, and J. M. Friedman. 1996. “Abnormal Splicing of the Leptin Receptor in Diabetic Mice.” *Nature*.
- Lee, Mi Hye, Richard L. Klein, Hesham M. El-Shewy, Deirdre K. Luttrell, and Louis M. Luttrell. 2008. “The Adiponectin Receptors AdipoR1 and AdipoR2 Activate ERK1/2 through a Src/Ras-Dependent Pathway and Stimulate Cell Growth.” *Biochemistry* 47 (44): 11682–92.
- Lin, C. S., and M. Klingenberg. 1980. “Isolation of the Uncoupling Protein From Brown Adipose Tissue” 113 (2): 299–303.
- Lin, Y., H. Lee, A. H. Berg, M. P. Lisanti, L. Shapiro, and P. E. Scherer. 2000. “The Lipopolysaccharide-Activated Toll-like Receptor (TLR)-4 Induces Synthesis of the Closely Related Receptor TLR-2 in Adipocytes.” *Journal of Biological Chemistry* 275 (32): 24255–63.
- Liu, Dianxin, Marica Bordicchia, Chaoying Zhang, Huafeng Fang, Wan Wei, Jian-Liang Li, Adilson Guilherme, Kalyani Guntur, Michael P Czech, and Sheila Collins. 2016. “Activation of mTORC1 Is Essential for β -Adrenergic Stimulation of Adipose Browning.” *The Journal of Clinical Investigation* 126 (5).
- Liu, S., L. Tinker, Y. Song, N. Rifai, D. E. Bonds, N.R. Cook, G. Heiss, B. V. Howard, G. S. Hotamisligil, F.B. Hu, L.H. Kuller, J. E. Manson. 2007. “A Prospective Study of Inflammatory Cytokines and Diabetes Mellitus in a Multiethnic Cohort of Postmenopausal Women.” *Archives Of Internal Medicine* 167 (15): 1676–85.

- Loft, Anne, Isabel Forss, Majken Storm Siersbæk, Søren Fisker Schmidt, Ann Sofie Bøgh Larsen, Jesper Grud Skat Madsen, Didier F. Pisani, Ronni Nielsen, Mads Malik Aagaard, Angela Mathison, Matt J. Neville, Raul Urrutia, Fredrik Karpe, Ez-Zoubir Amri, and Susanne Mandrup. 2015. "Browning of Human Adipocytes Requires KLF11 and Reprogramming of PPAR γ Superenhancers." *Genes and Development* 29 (1): 7–22.
- Loss, Weight, Jean-philippe Bastard, Claude Jardel, Eric Bruckert, Patricia Blondy, Jacqueline Capeau, Martine Laville, Hubert Vidal, and Service De Biochimie J B. 2000. "Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85 (9): 3338–42.
- Luoh, S M, F Di Marco, N Levin, M Armanini, M H Xie, C Nelson, G L Bennett, M Williams, S A Spencer, A Gurney, F J de Sauvage. 1997. "Cloning and Characterization of a Human Leptin Receptor Using a Biologically Active Leptin Immunoconjugate." *J Mol Endocrinol* 18 (1): 77–85.
- Maggio, Marcello, Shehzad Basaria, Alessandro Ble, Fulvio Lauretani, Stefania Bandinelli, Gian Paolo Ceda, Giorgio Valenti, Shari M. Ling, and Luigi Ferrucci. 2006. "Correlation between Testosterone and the Inflammatory Marker Soluble Interleukin-6 Receptor in Older Men." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (1): 345–47.
- Mavros, Y, S Kay, Ka Anderberg, Mk Banker, Y Wang, R Zhao, J Meiklejohn, M Climstein, A O Sullivan, N de Vos, B T Baune, S N Blair, D Simar, K Rooney, N Singh, M A Fiatarone Singh. 2013. "Changes in Insulin Resistance and HbA 1c Are Related to Exercise-Mediated." *Cardiovascular and Metabolic Risk* 36: 2372–79.
- Mavros, Yorgi, Shelley Kay, Kylie A. Simpson, Michael K. Baker, Yi Wang, Ren R. Zhao, Jacinda Meiklejohn, Mike Climstein, Anthony J. O'Sullivan, Nathan de Vos, Bernhard T. Baune, Steven N. Blair, David Simar, Kieron Rooney, Nalin A. Singh, Maria A. Fiatarone Singh. 2014. "Reductions in C-Reactive Protein in Older Adults with Type 2 Diabetes Are Related to Improvements in Body Composition Following a Randomized Controlled Trial of Resistance Training." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2): 111–20.
- McFarlin, B K, M G Flynn, W W Campbell, B A Craig, J P Robinson, L K Stewart, K L Timmerman, and P M Coen. 2006. "Physical Activity Status, but Not Age, Influences Inflammatory Biomarkers and Toll-like Receptor 4." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (4): 388–93.
- McQuaid, Siobhán E, Leanne Hodson, Matthew J Neville, a Louise Dennis, Jane Cheeseman, Sandy M Humphreys, Toralph Ruge, Marjorie Gilbert, Barbara a Fielding, and Keith N Frayn. 2011. "Downregulation of Adipose Tissue Fatty Acid Trafficking." *Diabetes* 60 (January): 47–55.
- Mendes, Caroline, Ana Maria De Souza Lopes, Fernanda Gaspar Do Amaral, Rodrigo A. Peliciari-Garcia, Ariane De Oliveira Turati, Sandro M. Hirabara, Julieta H. Scialfa Falcão, and José Cipolla-Neto. 2013. "Adaptations of the Aging Animal to Exercise: Role of Daily Supplementation with Melatonin." *Journal of Pineal Research* 55 (3): 229–39.
- Minokoshi, Yasuhiko, Young-Bum Kim, Odile D Peroni, Lee G D Fryer, Corinna Müller, David Carling, and Barbara B Kahn. 2002. "Leptin Stimulates Fatty-Acid Oxidation by Activating AMP-Activated Protein Kinase." *Nature* 415 (6869): 339–43.

- Mohamed-Ali, V, S Goodrick, A Rawesh, D R Katz, J M Miles, J S Yudkin, S Klein, and S W Coppack. 1997. "Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, but Not Tumor Necrosis Factor- α , in Vivo." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82 (12): 4196.
- Moon, Seong-Su. 2014. "Low Skeletal Muscle Mass Is Associated with Insulin Resistance, Diabetes, and Metabolic Syndrome in the Korean Population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010." *Endocrine Journal* 61 (1): 61–70.
- Moustaid, N, B H Jones, and J W Taylor. 1996. "Insulin Increases Lipogenic Enzyme Activity in Human Adipocytes in Primary Culture." *J Nutr* 126 (4): 865–70.
- Nakahara, Mami, Yuji Nagayama, Tatsuki Ichikawa, Liping Yu, George S Eisenbarth, and Norio Abiru. 2011. "The Effect of Regulatory T-Cell Depletion on the Spectrum of Organ-Specific Autoimmune Diseases in Nonobese Diabetic Mice at Different Ages." *Autoimmunity* 44 (6): 504–10.
- Nishimura, Satoshi, Ichiro Manabe, Mika Nagasaki, Koji Eto, Hiroshi Yamashita, Mitsuru Ohsugi, Makoto Otsu, Kazuo Hara, Kohjiro Ueki, Seiryu Sugiura, Kotaro Yoshimura, Takashi Kadowaki, Ryoza Nagai. 2009. "CD8+ Effector T Cells Contribute to Macrophage Recruitment and Adipose Tissue Inflammation in Obesity." *Nature Medicine* 15 (8): 914–20.
- Ogasawara, Junetsu, Tetsuya Izawa, Takuya Sakurai, Ken Shirato, Yoshinaga Ishibashi, Yoshinobu Ohira, Hitoshi Ishida, Hideki Ohno, and Takako Kizaki. 2015. "Habitual Exercise Training Acts as a Physiological Stimulator for Constant Activation of Lipolytic Enzymes in Rat Primary White Adipocytes." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 464 (1). Elsevier Ltd: 348–53.
- Oliver, P, a Caimari, R Díaz-Rúa, and a Palou. 2012. "Diet-Induced Obesity Affects Expression of adiponutrin/PNPLA3 and Adipose Triglyceride Lipase, Two Members of the Same Family." *International Journal of Obesity* 36 (2): 225–32.
- Peake, Jonathan M., Sonja Kukuljan, Caryl A. Nowson, Kerrie Sanders, and Robin M. Daly. 2011. "Inflammatory Cytokine Responses to Progressive Resistance Training and Supplementation with Fortified Milk in Men Aged 50+ Years: An 18-Month Randomized Controlled Trial." *European Journal of Applied Physiology* 111 (12): 3079–88.
- Raguso, Comasia Addolorata, Ursula Kyle, Michel Picard Kossovsky, Catherine Roynette, Ariane Paoloni-Giacobino, Didier Hans, Laurence Genton, and Claude Pichard. 2006. "A 3-Year Longitudinal Study on Body Composition Changes in the Elderly: Role of Physical Exercise." *Clinical Nutrition* 25 (4): 573–80.
- Rao, Rajesh R, Jonathan Z Long, James P White, Katrin J Svensson, Isha Lokurkar, Mark P Jedrychowski, Jorge L Ruas, Christiane D. Wrann, James C. Lo, Donny M. Camera, Jenn Lachey, Steven Gygi, Jasbir Sehra, John A. Hawley, and Bruce M. Spiegelman. 2014. "Meteorin-like Is a Hormone That Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis." *Cell* 157 (6): 1279–91.
- Ruan, Hong, Philip D G Miles, Christine M Ladd, Kenneth Ross, Todd R Golub, Jerrold M Olefsky, and Harvey F Lodish. 2002. "Profiling Gene Transcription In Vivo Reveals Adipose Tissue as an Immediate Target of Tumor Necrosis Factor- α ." *Diabetes* 51 (November): 3176–88.

- Ryden, M, J Backdahl, P Petrus, A Thorell, H Gao, M Coue, D Langin, C Moro, and P Arner. 2015. "Impaired Atrial Natriuretic Peptide-Mediated Lipolysis in Obesity." *Int J Obes (Lond)*, no. October 2015: 714–20.
- Salma, N., H. Xiao, and Anthony N. Imbalzano. 2006. "Temporal Recruitment of CCAAT/enhancer-Binding Proteins to Early and Late Adipogenic Promoters in Vivo." *Journal of Molecular Endocrinology* 36 (1): 139–51.
- Seale, Patrick, Bryan Bjork, Wenli Yang, Shingo Kajimura, Shihuan Kuang, Srikripa Devarakonda, Sherry Chin, Anthony Scime, Heather M. Conroe, Hediye Erdjument-Bromage, Paul Tempst, Michael A. Rudnicki, David R. Beier, Bruce M. Spiegelman. 2008. "PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch Patrick." *Nature* 454 (7207): 617–32.
- Siersbæk, Rasmus, Ronni Nielsen, Sam John, Myong-Hee Sung, Songjoon Baek, Anne Loft, Gordon L Hager, and Susanne Mandrup. 2011. "Extensive Chromatin Remodelling and Establishment of Transcription Factor 'Hotspots' during Early Adipogenesis." *The EMBO Journal* 30 (September 2010): 1459–72.
- Simpson, Richard J., Brian K. McFarlin, Carrie McSporran, Guillaume Spielmann, Bríain ó Hartaigh, and Keith Guy. 2009. "Toll-like Receptor Expression on Classic and pro-Inflammatory Blood Monocytes after Acute Exercise in Humans." *Brain, Behavior, and Immunity* 23 (2). Elsevier Inc.: 232–39.
- Socha, Małgorzata, Paulina Frączak, Wiesława Jonak, and Krzysztof A Sobiech. 2016. "Effect of Resistance Training with Elements of Stretching on Body Composition and Quality of Life in Postmenopausal Women." *Menopuse revoew* 15 (1): 26–31.
- Steensberg, Adam, Christian P Fischer, Charlotte Keller, Kirsten Møller, and Bente Klarlund Pedersen. 2003. "IL-6 Enhances Plasma IL-1ra, IL-10, and Cortisol in Humans." *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 285 (2): E433–37.
- Stephens, Thomas W., Margret Basinski, Pamela K. Bristow, J M Bue-Valleskey, S G Burgett, L Craft, J Hale, J Hoffmann, H M Hsiung, and A Kriauciunas. 1995. "The Role of Neuropeptide Y in the Antiobesity Action of the Obese Gene Product." *Nature*.
- Stich, V, I De Glisezinski, F Crampes, J Hejnova, J M Cottet-Emard, J Galitzky, M Lafontan, D Rivière, and M Berlan. 2000. "Activation of alpha(2)-Adrenergic Receptors Impairs Exercise-Induced Lipolysis in SCAT of Obese Subjects." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 279 (2): R499–504.
- Strasser, Barbara, Markus Keinrad, Paul Haber, and Wolfgang Schobersberger. 2009. "Efficacy of Systematic Endurance and Resistance Training on Muscle Strength and Endurance Performance in Elderly Adults--a Randomized Controlled Trial." *Wiener Klinische Wochenschrift* 121 (23-24): 757–64.
- Taniguchi, Hirokazu, Kumpei Tanisawa, Xiaomin Sun, Takafumi Kubo, and Mitsuru Higuchi. 2016. "Endurance Exercise Reduces Hepatic Fat Content and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Elderly Men." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (1): 191–98.
- Tilg, Herbert, and Alexander Moschen. 2008. "Inflammatory Mechanisms in the Regulation of Insulin Resistance." *Molecular Medicine* 14 (3-4):222-231. *

- Timmerman, Kyle L, Michael G Flynn, Paul M Coen, Melissa M Markofski, and Brandt D Pence. 2008. "Exercise Training-Induced Lowering of Inflammatory (CD14+CD16+) Monocytes: A Role in the Anti-Inflammatory Influence of Exercise?" *Journal of Leukocyte Biology* 84 (5): 1271–78.
- Trujillo, Maria E, Sean Sullivan, Ingrid Harten, Stephen H Schneider, Andrew S Greenberg, and Susan K Fried. 2004. "Interleukin-6 Regulates Human Adipose Tissue Lipid Metabolism and Leptin Production in Vitro." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 (11): 5577–82.
- Tulloch-Reid, Marshall K, Robert L Hanson, Nancy G Sebring, James C Reynolds, Ahalya Premkumar, David J Genovese, and Anne E Sumner. 2004. "Both Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Correlate Highly with Insulin Resistance in African Americans." *Obesity Research* 12 (8): 1352–59.
- Van Hall, Gerrit, Adam Steensberg, Massimo Sacchetti, Christian Fischer, Charlotte Keller, Peter Schjerling, Natalie Hiscock, Kirsten Møller, Bengt Saltin, Mark A. Febbraio, Bente K. Pedersen. 2003. "Interleukin-6 Stimulates Lipolysis and Fat Oxidation in Humans." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (7): 3005–10.
- Villarroya, Francesc, Pere Domingo, and Marta Giralt. 2005. "Lipodystrophy Associated with Highly Active Anti-Retroviral Therapy for HIV Infection: The Adipocyte as a Target of Anti-Retroviral-Induced Mitochondrial Toxicity." *Trends in Pharmacological Sciences* 26 (2): 88–93. *
- Waki, Hironori, Toshimasa Yamauchi, Junji Kamon, Yusuke Ito, Shoko Uchida, Shunbun Kita, Kazuo Hara, Yusuke Hada, Francis Vasseur, Philippe Froguel, Satoshi Kimura, Ryozo Nagai, and Takashi Kadowaki. 2003. "Impaired Multimerization of Human Adiponectin Mutants Associated with Diabetes. Molecular Structure and Multimer Formation of Adiponectin." *Journal of Biological Chemistry* 278 (41): 40352–63.
- Weisberg, Stuart P., Daniel McCann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L. Leibel, and Anthony W. Ferrante. 2003. "Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue." *Journal of Clinical Investigation* 112 (12): 1796–1808.
- Wells, Adam J, Jay R Hoffman, Adam R Jajtner, Alyssa N Varanoske, David D Church, Adam M Gonzalez, Jeremy R Townsend, Carleigh H. Boone, Kayla M. Baker, Kyle S. Beyer, Gerald T. Mangine, Leonardo P. Oliveira, David H. Fukuda, and Jeffrey R. Stout. 2016. "Monocyte Recruitment Following High-Intensity and High-Volume Resistance Exercise," *Medicine & Science in Sports & Exercise, Publish Ahead of Print*
- Weyer, C., J. E. Foley, C. Bogardus, P. A. Tataranni, and R. E. Pratley. 2000. "Enlarged Subcutaneous Abdominal Adipocyte Size, but Not Obesity Itself, Predicts Type II Diabetes Independent of Insulin Resistance." *Diabetologia* 43 (12): 1498–1506.
- Yadav, Hariom, Celia Quijano, Anil K Kamaraju, Oksana Gavrilova, Rana Malek, Weiping Chen, Patricia Zerfas, Duan Zhigang, Elizabeth C. Wright, Christina Stuelten, Peter Sun8, Scott Lonning, Monica Skarulis, Anne E. Sumner, Toren Finkel, and Sushil G. Rane. 2011. "Protection from Obesity and Diabetes by Blockade of TGF-B/ Smad3 Signaling." *Cell* 14: 67–79.

- Yeh, S-H., H. Chuang, L-W. Lin, C-Y. Hsiao, and H. L. Eng. 2006. "Regular Tai Chi Chuan Exercise Enhances Functional Mobility and CD4CD25 Regulatory T Cells." *British Journal of Sports Medicine* 40 (3): 239–43.
- Yeh, Shu-Hui, Hsiu-Ling Lai, Chiu-Yueh Hsiao, Li-Wei Lin, Yu-Kuan Chuang, Yu-Yeng Yang, and Kuender D Yang. 2014. "Moderate Physical Activity of Music Aerobic Exercise Increases Lymphocyte Counts, Specific Subsets, and Differentiation." *Journal of Physical Activity & Health* 11 (7): 1386–92.
- Zawada, Adam M., Kyrill S. Rogacev, Björn Rotter, Peter Winter, Rolf R. Marell, Danilo Fliser, and Gunnar H. Heine. 2011. "SuperSAGE Evidence for CD14 ++CD16 + Monocytes as a Third Monocyte Subset." *Blood* 118 (12): 50–62.
- Zhang YiYing, Proenca Ricardo, Maffei Margherita, Barone Marisa, Leopold Lori, Friedman Jeffrey M. 1994. "Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue." *Nature* 372 (December): 425–32.
- Zheng, C, Q Yang, J Cao, N Xie, K Liu, P Shou, F Qian, Y Wang, and Y Shi. 2016. "Local Proliferation Initiates Macrophage Accumulation in Adipose Tissue during Obesity." *Cell Death and Disease* 7 (3). Nature Publishing Group: e2167.

* označuje sekundární zdroje

Internetové zdroje:

- Web. 1 <http://www.exerciseismedicine.org>
- Web. 2 <http://www.aesthetica.com.au/abdominal-fat-how-to-reduce-it/>
- Web. 3 <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- Web. 4 <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900C?lang=en>
- Web. 5 <https://www.czso.cz/csu/czso/vyvoj-obyvateľstva-ceske-republiky-2014>