

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Veronika Kalendová

Dysregulace endokanabinoidního systému při obezitě a jeho modulace pomocí omega-3
mastných kyselin v dietě

Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity and its modulation by dietary
omega-3 fatty acids

Bakalářská práce

Školitel: MUDr. Martin Rossmeisl, Ph. D.

Praha 2015

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.

Místo a datum:

.....

Veronika Kalendová

Poděkování:

V první řadě děkuji svému školiteli MUDr. Martinu Rossmeislovi, Ph. D. za cenné rady a připomínky při vypracování této bakalářské práce. Také děkuji Mgr. Janě Pavlišové a svým blízkým za veškerou pomoc.

Abstrakt

Obezita je spojena s řadou metabolických komplikací včetně inzulínové rezistence, dyslipidemie a zvýšeného krevního tlaku (metabolický syndrom). Aktivita endokanabinoidního systému (ECS) u obezity je zvýšena, čímž může docházet k dalšímu prohlubování metabolických komplikací. Farmakologická léčba založená na blokádě kanabinoidního receptoru CB1 vedla ke snížení hmotnosti a k významnému zlepšení metabolických parametrů u obézních pacientů. Nicméně paralelní ovlivnění centrálního nervového systému vedlo k nežádoucím účinkům jako je úzkost a depresivní nálady. Experimentální studie v poslední době ale naznačují, že podávání omega-3 polynenasycených mastných kyselin z mořských zdrojů (EPA, DHA) v dietě může tlumit aktivitu ECS v periferních orgánech (tuk, játra, pankreas), a tak částečně bránit metabolickým komplikacím při obezitě. Jedním z možných mechanismů účinku EPA a DHA by mohlo být vytěšňování arachidonové kyseliny z sn-2 pozice membránových fosfolipidů, čímž dojde ke snížení nabídky substrátu pro tvorbu endokanabinoidních molekul.

Klíčová slova:

omega-3 mastné kyseliny, obezita, endokanabinoidní systém, 2-arachidonoylglycerol, anandamid

Abstract

Obesity is associated with metabolic complications including insulin resistance, dyslipidemia and hypertension (metabolic syndrome). The endocannabinoid system (ECS) activity is elevated in obesity, which can further potentiate metabolic impairments. Pharmacological treatment based on the cannabinoid receptor CB1 blockade led to a decrease in body weight and significant improvements of metabolic parameters in obese individuals. However, parallel effects on the central nervous system resulted in unwanted side-effects including anxiety and depressive moods. Recent experimental studies suggested that dietary interventions with omega-3 polyunsaturated fatty acids of marine origin (EPA, DHA) can decrease the ECS activity in peripheral tissues (adipose, liver, pancreas), and thus partially protect against metabolic disturbances in obesity. One of the underlying mechanisms behind the effects of EPA and DHA could be a replacement of arachidonic acid from the sn-2 position of membrane phospholipids, thereby reducing the substrate availability for the synthesis of endocannabinoid molecules.

Key words:

omega-3 fatty acids, obesity, endocannabinoid system, 2-arachidonoylglycerol, anandamide

Seznam použitých zkratek:

2-AG	2-arachidonoylglycerol (2-arachidonoylglycerol)
AA	arachidonová kyselina (arachidonic acid)
AEA	<i>N</i> -arachidonoylethanolamin neboli anandamid (<i>N</i> -arachidonoylethanolamine or anandamide)
Akt/PKB	protein kináza B (protein kinase B)
AMPK	AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMP-activated protein kinase)
CB	kanabinoidní receptor (cannabinoid receptor)
CD36	diferenciační skupina 36 (cluster of differentiation 36)
CNS	centrální nervová soustava (central nervous system)
CoA	koenzym A (coenzyme A)
DAG	diacylglycerol (diacylglycerol)
DHA	dokosahexaenová kyselina (docosahexaenoic acid)
DHEA	dokosahexaenoylethanolamin (docosahexaenoylethanolamine)
eCBs	endokanabinoidy (endocannabinoids)
ECS	endokanabinoidní systém (endocannabinoid system)
EPA	eikosapentaenová kyselina (eicosapentaenoic acid)
EPEA	eikosapentaenoylethanolamin (eicosapentaenoylethanolamine)
FAAH	hydroláza amidů mastných kyselin (fatty acid amide hydrolase)
GLUT4	glukózový transportér 4 (glucose transporter 4)
GPR55	receptor spřažený s G proteinem 55 (G protein-coupled receptor 55)
IGF1R	receptor pro inzulínu podobný růstový faktor-1 (insulin-like growth factor 1 receptor)
IL-6	interleukin 6 (interleukin 6)
IR	inzulínová rezistence (insulin resistance)
IRS	substrát inzulínového receptoru (insulin receptor substrate)
LA	linolová kyselina (linoleic acid)
MAGL	monoacylglycerol lipáza (monoacylglycerol lipase)
MCP-1	monocyární chemotaktický protein-1 (monocyte chemotactic protein-1)
MK	mastné kyseliny (fatty acids)
MS	metabolický syndrom (metabolic syndrome)
NFκB	(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
PI3K	fosfatidylinositol-3-kináza (phosphatidylinositol-3-kinases)

ROS	kyslíkové radikály (reactive oxygen species)
SOCS-3	supresor cytokinové signalizace-3 (suppressor of cytokine signaling proteins-3)
TAG	triacylglycerol (triacylglycerol)
THC	tetrahydrokanabinol (tetrahydrocannabinol)
TLR	toll-like receptor (toll-like receptor)
TNF- α	faktor nádorové nekrózy α (tumor necrosis factor α)
TRPV-1	vaniloidní receptor (transient receptor potential vaniloid type-1)

Obsah

1	Úvod	1
2	Obezita a inzulínová rezistence.....	2
2.1	Tuková tkáň	2
2.2	Nárůst tukové tkáně.....	3
2.3	Inzulín.....	4
2.3.1	Inzulínová signální kaskáda a regulace její aktivity	5
2.4	Nárůst volných MK při obezitě a inzulínové rezistenci	6
2.5	Hyperglykémie.....	7
2.6	Zánět.....	8
3	Endokanabinoidní systém.....	9
4	Obezita a endokanabinoidní systém.....	11
5	Omega-3 MK	13
6	Vliv omega-3 MK na endokanabinoidní systém při obezitě	16
6.1	Studie na hlodavcích	16
6.2	Studie na lidech.....	17
7	Závěr.....	19

1 Úvod

Obezita je od roku 1997 považována za celosvětovou epidemii (World Health Organization, 1997). V posledních dekádách se počet pacientů s obezitou neustále zvyšoval, ale ve vyspělých zemích se už od roku 2006 tento nárůst zpomaluje (Ng *et al.*, 2014). Nicméně v roce 2014 dosáhly počty obézních ve světě počtu 600 milionů (WHO [online]). V případě obezity se nejedná pouze o kosmetický problém, neboť je doprovázena i řadou metabolických poruch. Tyto poruchy se často vyskytují společně a jsou označovány termínem metabolický syndrom (MS), zahrnující kromě obézního fenotypu i vysoký krevní tlak, zvýšené hladiny glukózy a triacylglycerolů (TAG) v krvi na lačno nebo nízké hladiny lipoproteinových částic s vysokou denzitou vážících cholesterol. Obézní pacienti s MS mají zvýšené riziko vzniku diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění (Parikh and Mohan, 2012). V rozvoji metabolických poruch při obezitě hraje významnou roli tuková tkáň. Tento orgán s endokrinní, ale i parakrinní funkcí vylučuje řadu hormonů a biologicky aktivních látek, jejichž produkce je při obezitě dysregulována. Z hlediska typu obezity je riziková především nadměrná akumulace tukové tkáně v abdominální oblasti, charakterizovaná zvětšeným obvodem pasu. Při obezitě navíc dochází k dysregulaci endokanabinoidního systému (ECS), který se podílí na řízení energetické bilance organismu a ovlivňuje tak metabolické pochody v celém organismu. Zvýšení aktivity ECS, ke kterému dochází při nadměrném růstu tukové tkáně, stimuluje *de novo* syntézu lipidů a naopak tlumí jejich katabolismus v tukové tkáni a játrech. V konečném důsledku tak dochází k potenciaci akumulace tukové tkáně v těle a k prohloubení metabolických poruch.

Cílem této práce je proto stručně popsat základní patofyziologické mechanismy, které se uplatňují při rozvoji obezity, včetně popisu zapojení endokanabinoidního systému v tomto procesu, a dále popsat účinky podávání omega-3 mastných kyselin (MK) v kontextu ovlivnění endokanabinoidního systému jako potenciálního nástroje v prevenci obezity a asociovaných metabolických onemocnění.

2 Obezita a inzulínová rezistence

Obezita je stav spojený s nadměrnou akumulací tukové tkáně. Vzniká při dlouhotrvající pozitivní energetické bilanci, kdy přetrvává nerovnováha mezi příjmem a výdejem energie v organismu, čemuž velmi napomáhá sedavé zaměstnání, nedostatek pohybu a špatné stravovací návyky.

2.1 Tuková tkáň

Tuková tkáň je orgán sloužící k ukládání energie v podobě neutrálních tuků, triacylglycerolů (TAG). Tvoří jednak izolační vrstvu organismu, ale má především endokrinní i parakrinní funkce. Buňky tukové tkáně sekretují řadu látek, které ovlivňují další buňky v těsné blízkosti (parakrinní funkce), ale také tkáň a orgány po celém těle, ke kterým se dostávají krevním oběhem (endokrinní funkce).

Tuková tkáň se skládá z mnoha typů buněk. Převládajícím typem jsou vlastní tukové buňky, adipocyty, které slouží k uskladnění TAG v tukových kapénkách, často splývajících v jednu velkou kapénku. Dále zde nalezneme např. preadipocyty, tj. prekursorů adipocytů, a také nervové a cévní buňky, fibroblasty a také imunitní buňky, jako jsou makrofágy, histiocyty, lymfocyty a granulocyty.

Ve stavu nasycení je přebytečná energie ukládána ve formě TAG právě do tukových buněk, které se tak podílí na udržování homeostázy lipidů v cirkulaci. Lipidy ve formě TAG jsou pro skladování energetických zásob ve velkém množství nejvhodnější, jelikož jsou hydrofobní a na jednotku hmotnosti tak obsahují nejvíce energie. Adipocyty vytváří TAG jednak esterifikací glycerolu s využitím volných MK získaných z potravy, nebo MK přímo syntetizují v procesu zvaném *de novo* lipogeneze, kdy se k syntéze MK využívá přebytečná glukóza, která se metabolizuje cestou přes acetyl-koenzym A (CoA) a citrát, který je exportován ven z mitochondrie do cytosolu. Zde je metabolizován za vzniku acetyl-CoA, a následně vzniká malonyl-CoA a posléze palmitát. Při hladovění naopak dochází k procesu lipolýzy, kdy se štěpí TAG na mastné kyseliny a glycerol, s jejich následným uvolněním do krevního oběhu.

Tuková tkáň sekretuje řadu hormonů, např. adiponektin a leptin, a také další biologicky aktivní látky, mezi které patří i endokanabinoidy. Hypertrofická tuková tkáň při obezitě sekretuje množství prozánětlivých cytokinů včetně faktoru nádorové nekrózy α (TNF- α), interleukinu-6 (IL-6) nebo monocytárního chemotaktického proteinu-1 (MCP-1).

Hormon adiponektin je sekretovaný pouze adipocyty (Hu *et al.*, 1996) a ovlivňuje metabolické procesy ve tkáních např. aktivací AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK).

Funkcí AMPK je udržovat energetickou rovnováhu v buňkách a její stimulace vede k aktivaci rozkladných (katabolických) procesů, které obnoví energetickou rovnováhu buňky. Ve svalových buňkách AMPK stimuluje využití glukózy a oxidaci MK (Yamauchi *et al.*, 2002); ke zvýšení oxidace MK dochází též v játrech a tukové tkáni, naopak inhibována je lipogeneze, v adipocytech i lipolýza. V játrech AMPK inhibuje také *de novo* syntézu glukózy (tj. glukoneogenezi) a další energeticky náročné procesy, mezi které patří i syntéza sterolů (Novikova *et al.*, 2015). Adiponektin působí i protizánětlivě (Yokota *et al.*, 2000), s čímž souvisí i snižování hladin TNF- α , brání rozvoji aterosklerózy a zlepšuje citlivost k inzulínu (Ouchi *et al.*, 1999). Adiponektin rovněž stimuluje degradaci ceramidů (Holland *et al.*, 2011).

Leptin je sekretován hlavně v tukové tkáni (Zhang *et al.*, 1994), a to především ve stavu nasycení. Za normálních okolností hladiny leptinu v cirkulaci signalizují dostatek energie v organismu, přičemž leptin aktivuje procesy v centrální nervové soustavě (CNS), které vedou ke snížení příjmu potravy a naopak ke zvýšení energetického výdeje (Halaas *et al.*, 1995). Hladiny leptinu pozitivně korelují s hmotností tukové tkáně (Maffei *et al.*, 1995), přičemž jeho sekrece je stimulována např. inzulínem či TNF- α , a inhibována mimo jiné volnými MK (Margetic *et al.*, 2002). Leptin také navozuje u makrofágů sekreci prozánětlivých cytokinů (Loffreda *et al.*, 1998) nebo podporuje novotvorbu krevních kapilár (Sierra-Honigsmann *et al.*, 1998).

2.2 Nárůst tukové tkáně

Množství tukové tkáně se může zvyšovat dvěma možnými způsoby, a to hyperplazií a hypertrofií. Při hypertrofii dochází ke zvětšení jednotlivých adipocytů, zatímco v případě hyperplazie se jedná o zmnožení počtu adipocytů v tukové tkáni. U mužů a žen se tuková tkáň preferenčně ukládá na odlišná místa, což je dáno především vlivem pohlavních hormonů. U žen je tuk ukládán převážně na bocích, stehnech či hýždích (**Obr. 1**), a jedná se o tzv. gynoidní typ, kdy se tuková tkáň ukládá na periferii a převládá růst tkáně hyperplazií. U žen po menopauze však dochází ke snížení tvorby ženských pohlavních hormonů a k akumulaci tukové tkáně podobně jako u mužů. U těch se tuková tkáň ukládá v abdominální oblasti (především viscerálně či centrálně), přičemž růst tukové tkáně je zprostředkován hlavně hypertrofií. Jedná se o androidní typ uložení tukové tkáně (Palmer and Clegg, 2015).

Abdominální tukové depo je spojováno s nižší schopností ukládat tuky ve stavu sytosti a dále s nedostatečnou inhibicí lipolýzy inzulínem (Tchernof and Despres, 2013). Zdá se, že viscerální tuková tkáň je méně citlivá k inzulínu než tukové depo v jiných částech těla (Messier *et al.*, 2010). Navíc hypertrofované adipocyty přijímají méně MK v souvislosti s

inzulínovou rezistencí (Varlamov et al., 2010). Androidní obezita vede častěji k metabolickým poruchám a pacienti s tímto typem obezity jsou náchylnější ke vzniku diabetu 2. typu či ateroskleróze (Vague, 1956).



Obr. 1 : Typy obezity.

a) androidní typ obezity

b) gynoidní typ obezity.

Upraveno dle (Hansen *et al.*, 2006).

Nadměrná expanze tukové tkáně ovlivňuje metabolismus celého organismu, což je do značné míry dáno vznikem chronického zánětu v tukové tkáni a poruchou její sekreční funkce, která je charakterizována zvýšenou produkcí prozánětlivých faktorů. To má za následek vznik tzv. inzulínové rezistence, charakterizované sníženou schopností hormonu inzulínu regulovat řadu metabolických pochodů v organismu. Jedná se především o dysregulaci metabolismu tuků a glukózy, což vede k nárůstu hladin mastných kyselin a glukózy v cirkulaci. Při delším trvání tohoto stavu často dochází k vyčerpání beta-buněk pankreatu, snížení sekrece inzulínu a k rozvoji diabetu 2. typu.

Na druhou stranu ale existují i obézní pacienti bez inzulínové rezistence, případně zánětu či hypertenze, kteří mají normální hladiny tuků v cirkulaci apod.. Jedná se o tzv. metabolicky zdravou obezitu (metabolically healthy obesity) (Sims, 2001).

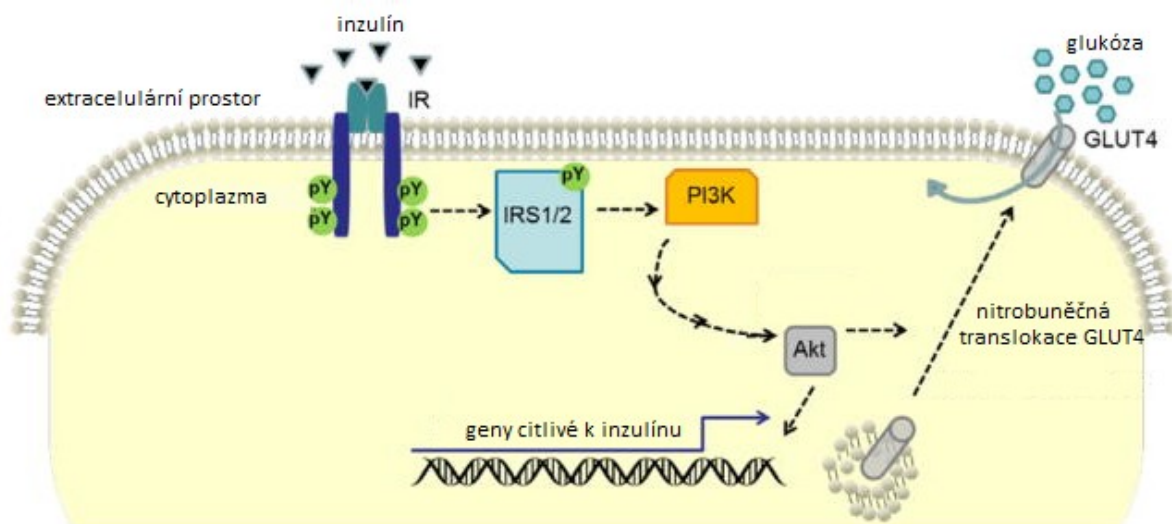
2.3 Inzulín

Inzulín je hormon regulující hladinu glukózy v krvi a je vylučován pankreatickými beta-buňkami Langerhansových ostrůvků. V průběhu příjmu potravy inzulín zajišťuje vstřebávání glukózy z krevního oběhu do buněk a umožňuje její přednostní využití na úkor lipidů, které se naopak ukládají ve formě TAG. Jelikož je glukóza v takovém případě dostatečným zdrojem energie, dochází k inhibici lipolýzy a uvolňování MK do oběhu. Inzulín také tlumí

glukoneogenezi a mobilizaci glukózy ze zásobního glykogenu, tj. glykogenolýzu. Glykogen se naopak v tomto případě tvoří, a to ve svalech a v játrech.

2.3.1 Inzulínová signální kaskáda a regulace její aktivity

Inzulín ovlivňuje především buňky s transmembránovým inzulínovým receptorem (IR) nebo s receptorem pro inzulínu podobný růstový faktor-1 (IGF1R), u kterých reguluje především metabolismus glukózy a lipidů, ale i aminokyselin a dalších živin. Po navázání inzulínu na IR nebo IGF1R se receptor aktivuje, přičemž na aminokyselinách tyrosinu dochází k jeho autofosforylaci a dále k fosforylaci přidružených substrátů inzulínového receptoru (IRS) (**Obr. 2**). Aktivované receptory a IRS dále ovlivňují řadu enzymů, z nichž klíčová je fosfatidylinositol 3-kináza (PI3K). PI3K nepřímo aktivuje další důležitou kinázu, protein kinázu B (Akt/PKB). Působením Akt/PKB, která je serin/threonin kinázou, dochází k fosforylaci mnoha enzymů či transkripčních faktorů; ovlivňuje tak např. syntézu glykogenu, a to prostřednictvím potlačení funkce inhibiční kinázy glykogen syntázy. Dále stimulací translokace glukózového transportéru GLUT4 na membránu podporuje příjem glukózy do buněk. Akt/PKB také inhibuje transkripční faktory, které regulují expresi genů pro glukoneogenezi v játrech a lipolýzu (Taniguchi *et al.*, 2006).



Obr. 2 : Schéma inzulínové signální kaskády.

Akt – protein kináza B, IR – inzulínový receptor, IRS1/2 – substrát inzulínového receptoru 1/2, PI3K - fosfatidylinositol-3-kináza, pY – fosforylovaný tyrosin.

Upraveno dle (Johnson *et al.*, 2012).

Celá inzulínová signální kaskáda je regulována na mnoha úrovních, přičemž při inhibici této signální kaskády se nejvíce uplatňují regulace na úrovni IR, IGF1R či IRS. Např.

fosforylace serin/threonin residuí u IRS-1 či -2 pomocí příslušných kináz dochází k inhibici IRS. Funkce serin/threonin kináz je stimulována mimo jiné TNF- α (Paz *et al.*, 1997) a volnými MK (Griffin *et al.*, 1999). Dále podle Senn *et al.* (2003) navozuje cytokin IL-6 expresi supresoru cytokinové signalizace SOCS-3, který inhibuje aktivitu IR. Působením výše uvedených i jiných faktorů dochází k přerušení signalizace inzulínové signální kaskády a k potlačení účinků inzulínu, vzniká inzulínová rezistence (viz bod 2.2).

Nicméně k inhibici inzulínové signální kaskády dochází i za fyziologických podmínek, např. při hladovění. Nedostatek glukózy v krvi vede ke snížení sekrece inzulínu, přičemž se uvolňují MK z tukové tkáně do cirkulace. Snižuje se translokace GLUT4 na membránu a tím i vstřebávání glukózy do buněk na periférii. Naopak v játrech inhibují MK oxidaci glukózy, čímž dochází k navýšení hladin pyruvátu a laktátu, tj. meziproductů metabolismu glukózy, které jsou substrátem pro glukoneogenezi. Při hladovění je pak glukóza uvolňována do krevního řečiště, odkud je přednostně využívána v mozkové tkáni (Hue and Taegtmeyer, 2009). Fyziologicky dochází k rozvoji dlouhodobé inzulínové rezistence také ve druhé polovině těhotenství, kdy je glukóza stejným způsobem ušetřena pro vyvíjející se plod (Catalano *et al.*, 1991).

Nicméně chronická inzulínová rezistence při obezitě je způsobena především nadměrným nárůstem tukové tkáně, který je spojen s rozvojem chronického zánětu nejdříve v tukové tkáni a posléze i na úrovni celého organismu (viz bod 2.2). Dochází k dalšímu prohlubování inzulínové rezistence, přičemž ústřední roli zde hrají zvýšené hladiny MK, hyperglykémie, a poruchy sekreční funkce tukové tkáně (Schenk *et al.*, 2008).

2.4 Nárůst volných MK při obezitě a inzulínové rezistenci

MK jsou buď ukládány ve formě TAG v adipocytech tukové tkáně nebo katabolizovány v procesu beta-oxidace a tvorby energie, především v játrech. Nadměrný nárůst tukové tkáně při obezitě však omezuje schopnost ukládání MK do adipocytů a způsobuje ektopické ukládání MK v netukových orgánech jako jsou játra, kosterní sval nebo beta-buňky pankreatu, což vede k tzv. lipotoxicitě, kdy zvýšené koncentrace určitých metabolitů MK (např. diacylglyceroly (DAG), ceramidy, apod.) negativně ovlivňují inzulínovou signalizaci a metabolické procesy v těchto orgánech (Schenk *et al.*, 2008);(Griffin *et al.*, 1999). Navíc nekompletním katabolismem MK vznikají zkrácené acylkarnitiny, které mohou zhoršovat citlivost organismu k inzulínu (Koves *et al.*, 2008). Dochází také k vyčerpání kapacity mitochondrií katabolizovat MK v procesu beta-oxidace. Navíc jsou přetížené mitochondrie také náchylnější k tvorbě kyslíkových radikálů (ROS), které poškozují DNA a buněčný

metabolismus (Castro *et al.*, 2014). Nadměrné množství nasycených MK v buňkách způsobuje tvorbu ceramidů, které např. inhibují Akt/PKB (Fox *et al.*, 2007), podporují zánět (Vandanmagsar *et al.*, 2011) a způsobují buněčnou smrt (Jarvis *et al.*, 1994).

MK jsou ve zvýšené míře vyplavovány z tukové tkáně do krevního oběhu. Přetrvávající zvýšené hladiny MK vedou ke snížené sekreci inzulínu v pankreatických beta-buňkách (Mason *et al.*, 1999), v játrech podporují glukoneogenezi a snižují tvorbu glykogenu (Rytka *et al.*, 2011). Narušením inzulínové signalizace ve tkáních využívajících GLUT4 dochází k nedostatečnému vstřebávání a utilizaci glukózy, což podporuje vznik hyperglykémie. Navíc v játrech nedochází k dostatečnému odstraňování inzulínu z cirkulace, jehož zvýšená sekrece v beta-buňkách pankreatu má kompenzovat zvýšené hladiny glukózy v krvi (hyperglykémii), a vzniká hyperinzulinémie (Hamel *et al.*, 2003). Zvýšené hladiny inzulínu v játrech pak inhibují beta-oxidaci mastných kyselin (Horton *et al.*, 2003) a podporují jejich *de novo* syntézu (Shimomura *et al.*, 1999). Volné MK rovněž podporují aktivaci makrofágů a produkci prozánětlivých cytokinů v buňkách (Shi *et al.*, 2006), která je spuštěna např. navázáním MK na toll-like receptory (TLR) (Huang *et al.*, 2012), sloužící za normálních okolností k rozpoznávání látek tvořených patogeny nebo nebezpečných látek vylučovaných přímo tělem (De Nardo, 2015).

2.5 Hyperglykémie

Hyperglykémie, abnormálně zvýšená koncentrace glukózy v krvi, nastává při nedostatečném vstřebávání a zpracování glukózy společně se zvýšenou jaterní produkcí glukózy. Dlouhodobá hyperglykémie má škodlivé účinky a je velmi často spojována s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční (Reaven, 1988). Hyperglykémie způsobuje např. zvýšenou citlivost buněk k účinkům ROS nebo nadměrnou glykaci proteinů, která mnohdy mění jejich funkci. Následkem toho dochází mimo jiné až k rozvoji nefropatie, neuropatie či retinopatie, což jsou onemocnění často se vyskytující u pacientů s diabetem 2. typu. Dalším důsledkem hyperglykémie je i zvýšená exprese genů pro inhibitor aktivátoru-1 plazminogenu (Rolo and Palmeira, 2006), který je spojován s rozvojem aterosklerózy (Schneiderman *et al.*, 1992). Společně s MK vyvolává hyperglykémie buněčnou smrt u pankreatických beta-buněk vylučujících inzulín (El-Assaad *et al.*, 2003). Při přetrvávající zvýšené hladině glukózy pankreatické beta-buňky Langerhansových ostrůvků přestávají být schopné vylučovat dostatečné množství inzulínu, což vede k rozvoji diabetu 2. typu.

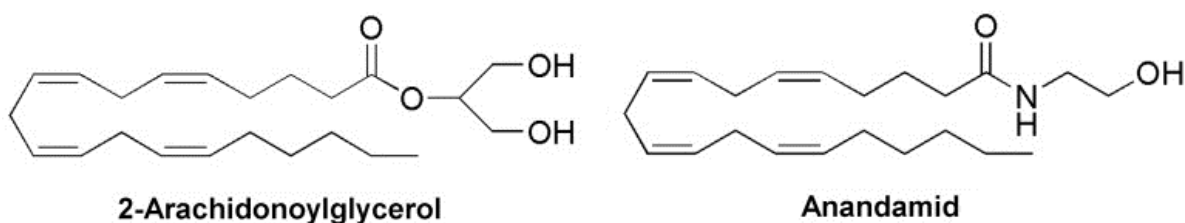
2.6 Zánět

Zánět je komplexní reakce organismu na přítomnost patogenů a tkáňové poškození, která slouží k udržení homeostázy. K rozvoji chronického zánětu tukové tkáně dochází i při obezitě především z důvodu nadměrného nárůstu tukové tkáně (viz bod 2.2). V některých místech hypertrofované tkáně dochází k hypoxii, což často vede až k buněčné smrti. Hypertrofické adipocyty vylučují řadu dalších prozánětlivých faktorů, např. MCP-1, které fungují jako chemoatraktanty pro makrofágy (Sartipy and Loskutoff, 2003). Stimulované makrofágy se pak shlukují kolem hypertrofických a poškozených adipocytů, které následně odstraní (Cinti *et al.*, 2005). Aktivované makrofágy vylučují další prozánětlivé cytokiny, které mimo jiné vyvolávají inzulinovou rezistenci u okolních adipocytů (Xu *et al.*, 2003) nebo přitahují další makrofágy či lymfocyty do místa zánětu (Gordon, 1998). Obézní pacienti tak mají chronický zánět tukové tkáně s vysokým počtem makrofágů (Weisberg *et al.*, 2003).

Další prozánětlivé cytokiny vylučované nejen adipocyty, ale právě i makrofágy, mohou negativně interagovat s inzulinovou signální kaskádou. Jedním z nich je TNF- α , který je z větší části sekretován ostatními buňkami tukové tkáně, především makrofágy (Fain *et al.*, 2004). Nicméně TNF- α sekretovaný tukovou tkání působí pouze lokálně (Hotamisligil *et al.*, 1993), přičemž snižuje vychytávání MK v tukové tkáni a jejich ukládání do adipocytů (Ruan *et al.*, 2002), čímž dochází ke zvyšování hladiny MK v cirkulaci. TNF- α také zvyšuje hladiny IL-6 a společně pak snižují sekreci adiponektinu do cirkulace (Rotter *et al.*, 2003). S hypertrofií tukové tkáně při obezitě se pojí i snížená sekrece protizánětlivého hormonu adiponektinu zlepšujícího citlivost k inzulinu (Arita *et al.*, 1999). Naopak hladiny leptinu, dalšího významného hormonu tukové tkáně, stoupají (Maffei *et al.*, 1995), což je u obézních pacientů dáno vznikem tzv. leptinové rezistence (Considine *et al.*, 1996), takže leptin nemá dále schopnost stimulovat energetický výdej (např. prostřednictvím zvýšené oxidace lipidů) nebo naopak tlumit chuť k jídlu. Kromě výše uvedených faktorů, jejichž produkce/sekrece se v hypertrofické tukové tkáni při obezitě mění, dochází i ke změnám v produkci endokannabinoidních molekul a aktivitě ECS (viz bod 4).

3 Endokanabinoidní systém

Hlavním úkolem endokanabinoidního systému je lokální obnovování homeostázy po narušení stresovými podmínkami. Je to systém velmi komplexní a v těle snad všudypřítomný. Od roku 1964, kdy byl poprvé izolován tetrahydrokanabinol (THC) (Gaoni and Mechoulam, 1964), tedy účinná látka konopí setého (*Cannabis sativa*), byl objev endokanabinoidního systému jen otázkou času. Jako první byl identifikován receptor specificky vázající THC, dnes znám jako kanabinoidní receptor (CB) 1 (Devane *et al.*, 1988). Následoval CB2 (Munro *et al.*, 1993), a dále dva nejznámější endogenní ligandy těchto receptorů: *N*-arachidonylethanolamin neboli anandamid (AEA) (Devane *et al.*, 1992) a 2-arachidonoylglycerol (2-AG) (Mechoulam *et al.*, 1995) (**Obr. 3**). Celý ECS kromě jmenovaných komponent zahrnuje ještě GPR55 receptor spřažený s G proteiny (Baker *et al.*, 2006), a podle Zygmunt *et al.* (1999) také vaniloidní receptor TRPV1. Součástí je dále řada dalších ligandů souhrnně nazývaných endokanabinoidy (eCBs) a také mnoho enzymů účastnících se syntézy či degradace a pravděpodobně i transportu samotných eCBs (Maccarrone *et al.*, 2010). Mezi eCBs patří mimo jiné také *N*-arachidonoyl dopamin (Bisogno *et al.*, 2000), 2-arachidonyl glyceryl ether (Hanus *et al.*, 2001), lysofosfatidylinositol (Pineiro and Falasca, 2012) či virodhamine neboli *O*-arachidonoyl ethanolamin (Porter *et al.*, 2002).



Obr. 3 : 2-arachidonoylglycerol a anandamid.

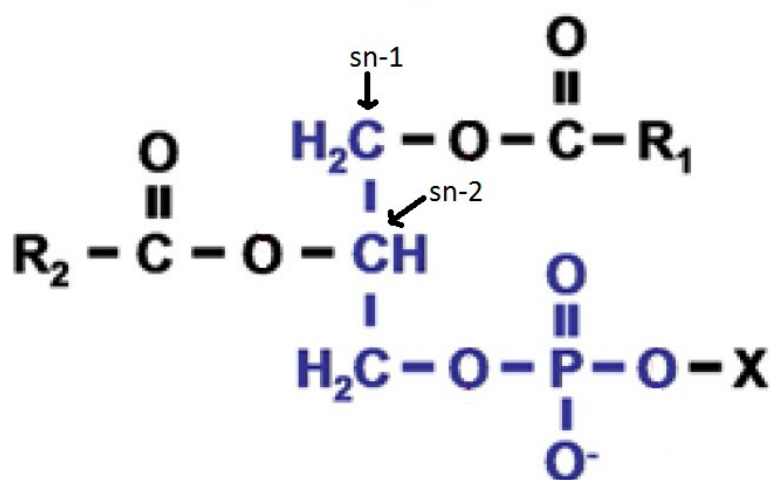
Upraveno dle (Zygmunt *et al.*, 2013).

eCBs jsou signální molekuly lipidové povahy, které působí lokálně a jsou rychle degradovány (Maccarrone *et al.*, 2015). V CNS mají funkci neuromodulátorů. Negativní zpětnou vazbou totiž působí na vylévání neurotransmiterů, jako jsou glutamát a kyselina gama-aminomáselná (Pagotto *et al.*, 2006).

Dva nejznámější eCBs, tj. AEA a 2-AG, jsou deriváty arachidonové kyseliny (AA), která je součástí membránových fosfolipidů, z nichž vznikají (Wang and Ueda, 2009). AA se řadí mezi omega-6 MK, je to dvacetihlíkatá sloučenina se čtyřmi dvojnými vazbami (20:4), tedy tzv. polynenasycená MK. AA je klíčová pro syntézu řady dalších látek, mimo jiné

prostacyklinů, tromboxanů či leukotrienů účastnících se mimo jiné hemokoagulačních a imunitních reakcí (Kim *et al.*, 2013).

AEA a 2-AG vznikají odlišnými mechanismy. AEA je syntetizován z membránového fosfolipidu fosfatidylethanolaminu obsahujícího AA v sn-1 pozici především pomocí *N*-acyltransferázy a *N*-acylfosfatidylethanolamin specifické fosfolipázy D. 2-AG je tvořen např. z fosfolipidu fosfatidylcholinu nebo fosfatidylinositolu rovněž obsahujících AA, avšak v sn-2 pozici (Bisogno *et al.*, 1999) (**Obr. 4**). 2-AG vzniká hlavně působením enzymů fosfolipázy C a diacylglycerol lipázy. K degradaci AEA a 2-AG dochází poměrně rychle, opět rozdílnými enzymy. Hydroláza amidů mastných kyselin (FAAH) odbourává AEA a monoacylglycerol lipáza (MAGL) naopak 2-AG (Wang and Ueda, 2009).



Obr. 4 : Schéma glycerolfosfolipidu s vyznačenou sn-1 a sn-2 pozicí.

X značí polární hlavičku fosfolipidu, R₁ a R₂ zbytky mastných kyselin. Modře je označen glycerol-3-fosfát.

Upraveno dle (Harris and Scott-Davey, 2013).

Aktivita ECS zasahuje do mnoha oblastí fungování organismu. Ovlivňuje obecně energetickou rovnováhu, přičemž se jeho aktivita uplatňuje v CNS i na periferii (Pagotto *et al.*, 2006). Má vliv na imunitní systém a metabolické pochody v játrech a ledvinách, ve svalech, kostech, kůži či v reprodukčním systému. Ovlivňuje také příjem potravy a proces trávení v trávicím traktu (Maccarrone *et al.*, 2015). Například během hladovění zvýšená produkce 2-AG stimuluje příjem potravy aktivací CB1 v CNS (Kirkham *et al.*, 2002). Změny v aktivitě ECS v CNS se uplatňují i v rozvoji depresí, ovlivnění paměti, ve vnímání stresu, pocitu odměny, apod. (Lutz, 2009).

4 Obezita a endokanabinoidní systém

Obezita je spojena s narušením homeostázy, a tím pádem i s nadměrnou aktivací ECS (Perkins and Davis, 2008). Zvyšuje se množství eCBs, čemuž napomáhá např. i nižší tvorba enzymu FAAH (Engeli *et al.*, 2005). Aktivované CB1 v játrech, ale i v tukové tkáni a ve svalech způsobují pokles novotvorby mitochondrií (Tedesco *et al.*, 2010).

Příjem potravy běžně vyvolává v tukové tkáni přes aktivaci CB1 ukládání tuků ve formě TAG. Aby nedocházelo k jejich nadměrnému ukládání, je tento proces regulován mimo jiné leptinem přes snížení hladin AEA a 2-AG (Matias *et al.*, 2006). Obézní pacienti však mají často k leptinu rezistenci a ECS je tak v permanentním stavu aktivace. ECS je ve viscerální tukové tkáni aktivován i pomocí TNF- α (Kempf *et al.*, 2007) a stimulace CB1 v tukové tkáni navíc vede k proliferaci a diferenciaci adipocytů. Abdominální tuková tkáň při obezitě také více exprimuje gen pro CB1 (Pagano *et al.*, 2007), čímž je podporován její nárůst (Starowicz *et al.*, 2008).

V játrech se oba endokanabinoidní receptory svým účinkem liší. CB1 narušuje inzulínovou signalizaci inhibicí IRS-1, což má za následek zhoršení citlivosti k inzulínu a s tím související zvýšení glukoneogeneze a glykogenolýzy. Dalším důsledkem aktivace CB1 je snížený počet enzymů degradujících inzulín, což přispívá k hyperinzulinémii (Liu *et al.*, 2012). V hepatocytech dochází také k inhibici beta-oxidace mastných kyselin a k potenciaci *de novo* lipogeneze, což mimo jiné podporuje vznik jaterní steatózy. *De novo* lipogeneze je stimulována např. nižší aktivitou enzymu FAAH, což vede ke sníženému odbourávání AEA. Za normálních okolností při této reakci vzniká AA, která inhibuje lipogenezi a naopak podporuje beta-oxidaci (Guzman *et al.*, 1995). Naproti tomu Louvet *et al.* (2011) ukázali, že stimulací CB2 je možné navodit protizánětlivou odpověď a snížit jaterní steatózu.

Aktivací ECS ve svalech dochází k narušení inzulínové signalizace, a to vlivem AEA, který aktivací stresových kináz způsobí inhibici IRS-1 fosforylací serinového residua (Eckardt *et al.*, 2009), což má za následek snížený transport glukózy do buněk. Podle Cavuoto *et al.* (2007) dochází aktivací CB1 také k poklesu beta-oxidace MK prostřednictvím inhibice AMPK.

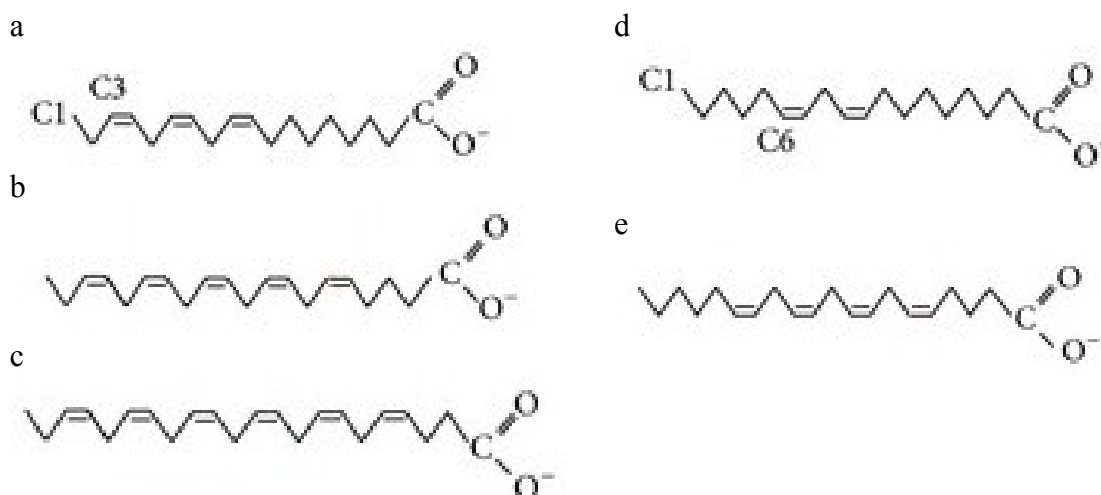
Aktivací CB1 u makrofágů je navýšena produkce ROS současně s vyšším výlevem prozánětlivých cytokinů, např. TNF- α a MCP-1. Zároveň je však vznik ROS částečně tlumen stimulací CB2, bez jehož působení jsou jinak hladiny ROS ještě vyšší (Han *et al.*, 2009). Aktivací CB2 je zeslabena signalizace diferenciační skupiny CD36, což má za následek nižší produkci prozánětlivých látek (Chiurchiu *et al.*, 2014).

Navázáním eCBs na CB2 v Langerhansových ostrůvcích pankreatu je snížena sekrece inzulínu (Juan-Pico *et al.*, 2006). Při obezitě pankreatické ostrůvky ve zvýšené míře exprimují geny pro enzymy syntetizující eCBs, nicméně hladiny eCBs se dlouhodobě nezvyšují, vysoké jsou především až před plným rozvojem obezity (Starowicz *et al.*, 2008).

Benefiční účinky blokace CB1 vedly k přípravě a využití syntetických antagonistů CB1, z nichž nejznámější byl CB1 antagonist rimonabant. Při jeho použití u obézních pacientů byla výsledkem redukce hmotnosti a zlepšení metabolických parametrů, včetně snížení TAG a inzulínu v plasmě. CB1 antagonisté typu rimonabantu, kteří nepůsobily pouze lokálně jako rychle degradované eCBs, však narušovaly pochody v CNS a docházelo k rozvoji depresí a sebevražedných sklonů (Nissen *et al.*, 2008), díky čemuž byl tento způsob léčby opuštěn. Jako vhodnější se proto jeví využití antagonistů působících lokálně nebo rovnou látek typu omega-3 MK, které by měly působit především na periférii a které ovlivňují ECS na základě přímého snižování syntézy 2-AG a/nebo AEA [(Batetta *et al.*, 2009) a níže].

5 Omega-3 MK

Omega-3 MK jsou polynenasycené MK, které jsou charakterizované umístěním koncové dvojné vazby na třetím uhlíku od methylového konce molekuly. Nejznámější omega-3 MK jsou α -linolenová kyselina (ALA) s 18 uhlíky a 3 dvojnými vazbami (18:3), eikosapentaenová (EPA) (20:5), a dokosahexaenová kyselina (DHA) (22:6) (**Obr. 5**). Lidské tělo nedokáže syntetizovat omega-3 MK *de novo*, ale přijetím ALA z potravy z ní dokáže nasyntetizovat EPA i DHA, ovšem s poměrně malou účinností, a to především v případě DHA (Pawlosky *et al.*, 2001). Lidský organismus není schopen vytvořit dvojnou vazbu na třetím, resp. šestém uhlíku od methylového konce molekuly. ALA je proto považována za esenciální MK, společně s linolovou kyselinou (LA) (18:2), která ale patří mezi tzv. omega-6 MK. LA je pak prekurzorem pro syntézu AA (20:4).



Obr. 5 : Omega-3 a omega-6 MK.

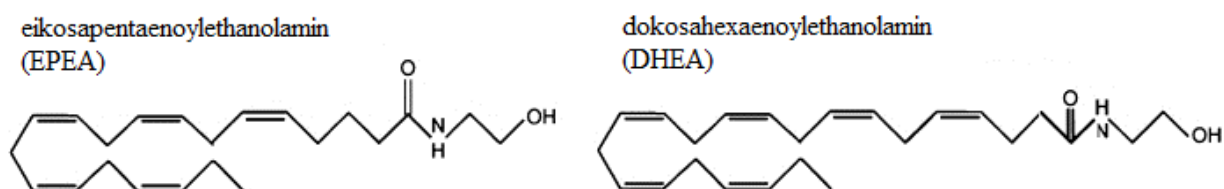
- a) α -linolenová kyselina (18:3 n-3)
 - b) eikosapentaenová kyselina (20:5 n-3)
 - c) dokosahexaenová kyselina (22:6 n-3)
 - d) linolová kyselina (18:2 n-6)
 - e) arachidonová kyselina (20:4 n-6)
- Upraveno dle (Pottala *et al.*, 2014).

ALA se hojně vyskytuje v rostlinných olejích např. z lněných semínek, zdrojem EPA a DHA jsou naopak především mořské ryby nebo malí mořští korýši zvaní kril. Některé studie naznačují, že omega-3 MK by mohly být účinné v prevenci kardiovaskulárních onemocnění a inzulínové rezistence [shrnuto v práci (Piscitelli *et al.*, 2011)]. V dnešní době je ale v řadě zemí příjem omega-3 MK v běžné stravě nedostatečný, naproti tomu se příjem omega-6 MK,

kteře se hojně vyskytují v rostlinných olejích, obilovinách ale i živočišných produktech, dramaticky zvyšuje (Simopoulos, 2002).

Obsah omega-3 a omega-6 MK v membránových fosfolipidech závisí na jejich relativním zastoupení v dietě. Odlišné složení fosfolipidů obsahujících různé MK má pak za následek tvorbu odlišných lipidových mediátorů i změny v tvorbě lipidových raftů na membránách buněk účastnících se zánětlivých reakcí (Calder, 2015). Lipidové rafty jsou důležité pro buněčnou signalizaci, např. i pro fungování zánětlivé reakce. EPA a DHA však mimo jiné zabraňují správnému sestavení lipidových raftů např. vytlačením signálních acylovaných proteinů (Stulnig *et al.*, 2001) nebo snížením aktivace transkripčního faktoru NFκB (Lee *et al.*, 2001).

Mezi lipidové mediátory se řadí eikosanoidy, což jsou např. prostacykliny, leukotrieny, tromboxany, a v širším pojetí i eCBs. Pro tvorbu základních eikosanoidů je potřeba fosfolipid nebo DAG s navázanou 20-ti uhlíkatou MK v pozici sn-2, jako jsou právě AA nebo EPA. AA a EPA dávají vznik mediátorům s rozdílným počtem dvojných vazeb a odlišnou účinností. EPA deriváty jsou ve většině případů méně účinné často z důvodu nižší afinity k receptorům účastnících se prozánětlivé signalizace, z čehož vyplývají mimo jiné protizánětlivé účinky omega-3 MK (Calder, 2015). Zatímco eCBs vznikají z fosfolipidů obsahujících AA, z EPA ale i DHA mohou vznikat molekuly, které mají schopnost ovlivňovat aktivitu ECS, nicméně odlišným způsobem než v případě 2-AG nebo AEA. Například eikosapentaenoylethanolamin (EPEA) a dokosahexaenoylethanolamin (DHEA) (**Obr. 6**), tj. látky vznikající metabolismem EPA respektive DHA, mají protizánětlivé účinky, včetně snížení produkce IL-6 a MCP-1 v adipocytech (Balvers *et al.*, 2010). Další lipidové mediátory tvořené z EPA a DHA jsou tzv. proresolviny, které napomáhají zmírnění a ukončení zánětu, např. pomocí snížení akumulace prozánětlivě působících makrofágů a exprese zánětlivých cytokinů v tukové tkáni. Zlepšují tak mimo jiné citlivost k inzulínu nebo zvyšují produkci adiponektinu (Neuhofer *et al.*, 2013).



Obr. 6 : eikosapentaenoylethanolamin a dokosahexaenoylethanolamin.
Upraveno dle (Brown *et al.*, 2010).

Navíc zvýšením obsahu EPA a DHA v membránových fosfolipidech za současného snížení AA tak dochází k nižší produkci eikosanoidů vznikajících z AA. Naopak za přítomnosti EPA a DHA tak vzniká více protizánětlivě působících lipidových mediátorů a látek endokanabinoidní povahy. Nahrazením AA pomocí EPA a/nebo DHA v membránových fosfolipidech je možné dosáhnout podáváním produktů s vysokým obsahem EPA a DHA, např. rybího oleje (tj. EPA a DHA ve formě TAG) nebo přímo potravních doplňků na bázi EPA a DHA. Nicméně jako nejúčinnější se jeví podávání EPA a DHA ve formě fosfolipidů (Rossmeisl *et al.*, 2012);(Sjovall *et al.*, 2015). Pro dosažení znatelného účinku je však nutné užívat poměrně vysoké dávky EPA a DHA, přibližně v řádu několika gramů na den (Skulas-Ray, 2015).

Omega-3 MK, tedy především EPA a DHA, mají ve výsledku řadu dalších benefičních účinků ať už v léčbě nebo prevenci především zánětlivých onemocnění jako je revmatoidní artritida, kardiovaskulární onemocnění, nebo obezita. Na experimentálních zvířecích modelech bylo prokázáno, že podáváním EPA a DHA dochází mimo jiné ke zvýšené tvorbě mitochondrií v tukové tkáni, zvýšení beta-oxidace MK a útlumu lipolýzy ve svalech, játrech i tukové tkáni, nebo ke zlepšení citlivosti organismu k inzulínu, čemuž napomáhají i zvýšené hladiny adiponektinu vlivem EPA a DHA. Naopak dochází k výraznému snižování hladin TAG v cirkulaci. Naopak dle dosavadních poznatků jsou účinky omega-3 MK sporné např. u astmatu a Crohnovy choroby, nebo v případě jejich vlivu na redukci hmotnosti (Calder, 2015);(Lorente-Cebrian *et al.*, 2013).

6 Vliv omega-3 MK na endokannabinoidní systém při obezitě

Vliv omega-3 MK na obezitu a metabolické komplikace při obezitě je zkoumán především pomocí dietních intervencí, a to jak u lidí, tak na zvířecích modelech (především u hlodavců). Jelikož omega-3 MK dokáží ovlivnit aktivitu ECS, je důležité analyzovat mechanismy, kterými by omega-3 MK mohly zlepšit dysregulovaný metabolismus obézního jedince, a to prostřednictvím vlivu na ECS.

6.1 Studie na hlodavcích

Již na tkáňových kulturách adipocytů bylo působením DHA prokázáno snížení AEA, 2-AG, rovněž i pokles AA ve fosfolipidech, ne však v TAG (Matias *et al.*, 2008). *In vitro* studie analyzovaly působení omega-3 MK na různá tuková depa u hlodavců. Zatímco u subkutánního tukového depa obézních krys nebyl pokles eCBs znatelný, ve viscerální tukové tkáni došlo k poklesu 2-AG i AEA za použití oleje z krilu, méně výrazně pak i účinkem rybího oleje. Ve viscerálním tukovém depu došlo, stejně jako u pokusu s *in vitro* kulturami adipocytů, k redukci eCBs a snížení AA v membránových fosfolipidech, nikoliv ve frakci TAG. Spolu se snížením eCBs ve viscerální tukové tkáni došlo vlivem podávání oleje z krilu i k výraznému snížení TAG v játrech, z čehož autoři článku (Batetta *et al.*, 2009) vyvozují, že nadměru aktivovaný ECS ve viscerální tukové tkáni podporuje tvorbu ektopického tuku. Podáváním rybího oleje bylo docíleno snížení hladiny AEA, které korelovalo s nižším obsahem AA ve fosfolipidech. Bylo provedeno i měření aktivity enzymů degradujících eCBs, kde u FAAH nedošlo ke změně, ale u MAGL byla částečně snížena aktivita ve viscerálním tukovém depu při působení tuku z ryb i krilu. Pouze u oleje z krilu byl naměřen pokles aktivity MAGL i v srdci, což korelovalo se zvýšenými hladinami 2-AG. Pokles hladin AEA však nebyl zapříčiněn zvýšenou aktivitou FAAH. Změny v hladinách eCBs byly doprovázeny zvýšením koncentrace EPA a DHA ve fosfolipidech, přičemž toto zvýšení bylo vyšší v případě podávání oleje z krilu než rybího tuku. Podávání oleje z krilu je tedy účinnější než v případě rybího oleje z hlediska efektivity inkorporace EPA a DHA do membránových fosfolipidů. Rybí olej obsahuje ve srovnání s olejem z krilu více EPA a DHA vázaných ve formě TAG, zatímco u oleje z krilu jsou EPA a DHA vázány ve fosfolipidech (Winther *et al.*, 2011).

Olej z krilu byl dále testován i na obézních myších (Piscitelli *et al.*, 2011). Ve viscerálním (resp. epididymálním) tukovém depu kril snižoval hladiny 2-AG a v subkutánním (resp. inguinálním) depu snížil hladiny AEA i 2-AG, zlepšil glykémii na lačno a zvýšil sekreci adiponektinu. Ke snížení eCBs došlo i v dalších tkáních, u svalů byl snížen obsah 2-

AG, v ledvinách a srdci 2-AG i AEA, přičemž podkladem těchto účinků krilu byl pokles prekurzorů pro 2-AG i AEA. Na dalších myších modelech obezity byla srovnávána účinnost podávání EPA a DHA ve formě TAG a fosfolipidů z mořských ryb, přičemž byla prokázána vyšší účinnost fosfolipidů (Rossmeisl *et al.*, 2012). Například v tukové tkáni byly redukovány hladiny 2-AG se současným snížením prekurzoru AA v DAG. Ke snížení došlo i v případě AEA, nicméně jeho hladiny byly poměrně nízké již u kontrolních myší konzumující vysokotukovou dietu bez suplementace EPA a DHA. Dále došlo ve tkáních k nárůstu hladin EPEA a DHEA, přičemž tento nárůst byl vyšší u myší, kterým byla podávána EPA a DHA ve formě fosfolipidů ve srovnání s jejich TAG formou. Je známo, že podávání DHEA vede např. ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů leukocyty díky vysoké afinitě DHEA k CB2, která je dokonce vyšší než v případě AEA (Yang *et al.*, 2011). V následující studii na obézních myších Sjovall *et al.* (Sjovall *et al.*, 2015) prokázali, že podávání omega-3 MK zlepšuje inkorporaci EPA a DHA do membránových fosfolipidů v tukové tkáni, játrech i svalech, což je doprovázeno úbytkem AA. Především DHA se inkorporovala lépe při podávání omega-3 MK ve formě fosfolipidů než v případě jejich TAG formy. V adipocytech se však DHA inkorporuje především do DAG.

6.2 Studie na lidech

U obézních žen po menopauze byl oproti štíhlým kontrolám naměřen nárůst AEA i 2-AG v plasmě. U obézních pacientů po redukci hmotnosti (-5 %) však nedošlo ke změnám v hladinách měřených eCBs, což naznačuje, že nadměru aktivovaný ECS je spíše příčinou než následkem obezity (Engeli *et al.*, 2005). V jiné studii byl ale prokázán pouze nárůst 2-AG, a to především u pacientů s abdominální obezitou (Bluher *et al.*, 2006); Bluher *et al.* dále prokázali negativní korelaci mezi množstvím viscerálního tukového depa a expresí CB1 nebo FAAH v tomto depu. Dle Banni *et al.* (2011) však dochází k nárůstu 2-AG jen u pacientů s nadváhou, zatímco u obézních narůstají pouze hladiny AEA. Většina 2-AG cirkulujícího v plasmě by mohla pocházet právě z abdominálního tukového depa. Pokles hladin eCBs, konkrétně 2-AG, způsobilo pouze podávání oleje z krilu a jen u obézních pacientů. Pro hladiny 2-AG byla nalezena pozitivní korelace s poměrem omega-6 a omega-3 MK v plasmě. Poměr mezi množstvím omega-6 a omega-3 MK tak ovlivňuje přinejmenším hladiny 2-AG. Banni *et al.* formulovali hypotézu, kde by snížení poměru omega-6 / omega-3 MK mělo ovlivnit především sn-2 pozici membránových fosfolipidů, se kterou souvisí tvorba 2-AG, ale nikoliv AEA. EPA a DHA neměly v této studii vliv na množství TAG v plasmě, pravděpodobně z důvodu normálních hladin lipidů u pacientů zahrnutých do studie. U

pacientů s vyššími hladinami TAG dochází vlivem podávání omega-3 MK k poklesu TAG (Harris, 1997). Další dlouhodobá studie analyzovala vliv podávání krilu ve formě prášku na obézní muže, u kterých došlo ke snížení TAG nezávisle na změnách hmotnosti a hladin AEA, přičemž hladiny 2-AG se nezměnily (Berge *et al.*, 2013). Nicméně v plasmě byly naměřeny vyšší koncentrace EPA a DHA a došlo ke snížení poměru obvodu pasu a boků, což naznačuje benefiční účinek dietní intervence z hlediska poklesu objemu abdominálního tukového depa.

7 Závěr

Podávání omega-3 MK může zlepšit léčbu, ale především prevenci metabolických onemocnění spojených s obezitou. Řada studií naznačila význam podávání omega-3 MK z hlediska ovlivnění zánětu. Nicméně v souvislosti s ovlivněním ECS, především v kontextu metabolických poruch při obezitě, jsou účinky omega-3 MK stále málo probádány. Především na experimentálních zvířecích modelech bylo ukázáno, že podávání omega-3 MK dokáže snížit hladiny hlavních eCBs ve tkáních i v cirkulaci. Nicméně hlavně u obézních pacientů nebo pacientů s nadváhou a případně dalšími metabolickými poruchami není stále jasné, za jakých podmínek může docházet k poklesu 2-AG nebo AEA vlivem podávání omega-3 MK a jakým způsobem tento pokles determinuje zlepšení metabolického stavu pacientů. Z hlediska mechanismu, jakým omega-3 MK snižují hladiny eCBs, je pravděpodobné jejich působení na vytěsnění AA jako prekurzoru pro syntézu eCBs z membránových fosfolipidů a její nahrazení molekulami EPA a DHA. Z EPA a DHA následně vznikají lipidové mediátory, které kromě silného protizánětlivého účinku mohou příznivě ovlivnit dysregulovaný metabolismus obézního jedince řadou dalších mechanismů, včetně zvýšení metabolického obratu organismu.

Oproti antagonistům CB1 nebyly při podávání omega-3 MK zjištěny žádné škodlivé vedlejší účinky. Nicméně, podle recentní studie (Albert *et al.*, 2015) došlo při podávání oleje z krilu pacientům s nadváhou ke zhoršení inzulinové rezistence, tento účinek však autoři přisuzují spíše nějaké neznámé složce v oleji z krilu a nikoliv omega-3 MK jako takovým. Z dosavadních studií se proto ukazuje, že suplementace stravy pomocí omega-3 MK může být vhodným přístupem především z hlediska prevence poruch metabolismu lipidů a glukózy při obezitě. Jako nejúčinnější se zdá být podávání omega-3 MK ve formě fosfolipidů z mořských zdrojů (ryby, kril apod.). Alternativním přístupem by mohlo být podávání oleje ze zooplanktonu *Calanus finmarchicus*, který rovněž obsahuje omega-3 MK, a který se podle zatím relativně malého počtu studií na zvířecích modelech zdá být velmi účinný v prevenci i léčbě metabolických poruch při obezitě. Na myších modelech byly prokázány účinky z hlediska poklesu zánětu, zlepšení jaterní steatózy nebo snížení nárůstu hmotnosti s nižším ukládáním tuku v abdominálním tukovém depu (Hoper *et al.*, 2013). Nicméně vliv podávání této formy omega-3 MK na ECS zatím nebyl zkoumán.

Přehled použité literatury:

- ALBERT, B. B., DERRAIK, J. G., BRENNAN, C. M., BIGGS, J. B., GARG, M. L., CAMERON-SMITH, D., HOFMAN, P. L. & CUTFIELD, W. S. 2015. Supplementation with a blend of krill and salmon oil is associated with increased metabolic risk in overweight men. *Am J Clin Nutr*, 102, 49-57.
- ARITA, Y., KIHARA, S., OUCHI, N., TAKAHASHI, M., MAEDA, K., MIYAGAWA, J., HOTTA, K., SHIMOMURA, I., NAKAMURA, T., MIYAOKA, K., KURIYAMA, H., NISHIDA, M., YAMASHITA, S., OKUBO, K., MATSUBARA, K., MURAGUCHI, M., OHMOTO, Y., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257, 79-83.
- BAKER, D., PRYCE, G., DAVIES, W. L. & HILEY, C. R. 2006. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 27, 1-4.
- BALVERS, M. G., VERHOECKX, K. C., PLASTINA, P., WORTELBOER, H. M., MEIJERINK, J. & WITKAMP, R. F. 2010. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochim Biophys Acta*, 1801, 1107-14.
- BANNI, S., CARTA, G., MURRU, E., CORDEDDU, L., GIORDANO, E., SIRIGU, A. R., BERGE, K., VIK, H., MAKI, K. C., DI MARZO, V. & GRIINARI, M. 2011. Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects. *Nutr Metab (Lond)*, 8, 7.
- BATETTA, B., GRIINARI, M., CARTA, G., MURRU, E., LIGRESTI, A., CORDEDDU, L., GIORDANO, E., SANNA, F., BISOGNO, T., UDA, S., COLLU, M., BRUHEIM, I., DI MARZO, V. & BANNI, S. 2009. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats. *J Nutr*, 139, 1495-501.
- BERGE, K., PISCITELLI, F., HOEM, N., SILVESTRI, C., MEYER, I., BANNI, S. & DI MARZO, V. 2013. Chronic treatment with krill powder reduces plasma triglyceride and anandamide levels in mildly obese men. *Lipids Health Dis*, 12, 78.
- BISOGNO, T., DELTON-VANDENBROUCKE, I., MILONE, A., LAGARDE, M. & DI MARZO, V. 1999. Biosynthesis and inactivation of N-arachidonylethanolamine (anandamide) and N-docosahexaenylethanolamine in bovine retina. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 370, 300-307.
- BISOGNO, T., MELCK, D., BOBROV, M., GRETSKAYA, N. M., BEZUGLOV, V. V., DE PETROCELLIS, L. & DI MARZO, V. 2000. N-acyl-dopamines: novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J*, 351 Pt 3, 817-24.
- BLUHER, M., ENGELI, S., KLOTING, N., BERNDT, J., FASSHAUER, M., BATKAI, S., PACHER, P., SCHON, M. R., JORDAN, J. & STUMVOLL, M. 2006. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*, 55, 3053-60.
- BROWN, I., CASCIO, M. G., WAHLE, K. W., SMOUM, R., MECHOULAM, R., ROSS, R. A., PERTWEE, R. G. & HEYS, S. D. 2010. Cannabinoid receptor-dependent and -independent anti-proliferative effects of omega-3 ethanolamides in androgen receptor-positive and -negative prostate cancer cell lines. *Carcinogenesis*, 31, 1584-91.
- CALDER, P. C. 2015. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*, 1851, 469-484.

- CASTRO, A. V., KOLKA, C. M., KIM, S. P. & BERGMAN, R. N. 2014. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58, 600-9.
- CATALANO, P. M., TYZBIR, E. D., ROMAN, N. M., AMINI, S. B. & SIMS, E. A. 1991. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 1667-72.
- CAVUOTO, P., MCAINCH, A. J., HATZINIKOLAS, G., CAMERON-SMITH, D. & WITBERT, G. A. 2007. Effects of cannabinoid receptors on skeletal muscle oxidative pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 267, 63-9.
- CHIURCHIU, V., LANUTI, M., CATANZARO, G., FEZZA, F., RAPINO, C. & MACCARRONE, M. 2014. Detailed characterization of the endocannabinoid system in human macrophages and foam cells, and anti-inflammatory role of type-2 cannabinoid receptor. *Atherosclerosis*, 233, 55-63.
- CINTI, S., MITCHELL, G., BARBATELLI, G., MURANO, I., CERESI, E., FALOIA, E., WANG, S., FORTIER, M., GREENBERG, A. S. & OBIN, M. S. 2005. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*, 46, 2347-55.
- CONSIDINE, R. V., SINHA, M. K., HEIMAN, M. L., KRIAUCIUNAS, A., STEPHENS, T. W., NYCE, M. R., OHANNESIAN, J. P., MARCO, C. C., MCKEE, L. J., BAUER, T. L. & ET AL. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334, 292-5.
- DE NARDO, D. 2015. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine*, 74, 181-9.
- DEVANE, W. A., DYSARZ, F. A., 3RD, JOHNSON, M. R., MELVIN, L. S. & HOWLETT, A. C. 1988. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*, 34, 605-13.
- DEVANE, W. A., HANUS, L., BREUER, A., PERTWEE, R. G., STEVENSON, L. A., GRIFFIN, G., GIBSON, D., MANDELBAUM, A., ETINGER, A. & MECHOULAM, R. 1992. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258, 1946-9.
- ECKARDT, K., SELL, H., TAUBE, A., KOENEN, M., PLATZBECKER, B., CRAMER, A., HERRIGHS, A., LEHTONEN, M., TENNAGELS, N. & ECKEL, J. 2009. Cannabinoid type 1 receptors in human skeletal muscle cells participate in the negative crosstalk between fat and muscle. *Diabetologia*, 52, 664-74.
- EL-ASSAAD, W., BUTEAU, J., PEYOT, M. L., NOLAN, C., RODUIT, R., HARDY, S., JOLY, E., DBAIBO, G., ROSENBERG, L. & PRENTKI, M. 2003. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology*, 144, 4154-63.
- ENGELI, S., BOHNKE, J., FELDPAUSCH, M., GORZELNIAK, K., JANKE, J., BATKAI, S., PACHER, P., HARVEY-WHITE, J., LUFT, F. C., SHARMA, A. M. & JORDAN, J. 2005. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 54, 2838-43.
- FAIN, J. N., MADAN, A. K., HILER, M. L., CHEEMA, P. & BAHOUTH, S. W. 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, 2273-2282.
- FOX, T. E., HOUCK, K. L., O'NEILL, S. M., NAGARAJAN, M., STOVER, T. C., POMIANOWSKI, P. T., UNAL, O., YUN, J. K., NAIDES, S. J. & KESTER, M. 2007. Ceramide recruits and activates protein kinase C zeta (PKC zeta) within structured membrane microdomains. *J Biol Chem*, 282, 12450-7.

- GAONI, Y. & MECHOULAM, R. 1964. ISOLATION, STRUCTURE, AND PARTIAL SYNTHESIS OF AN ACTIVE CONSTITUENT OF HASHISH. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 1646-+.
- GORDON, S. 1998. The role of the macrophage in immune regulation. *Res Immunol*, 149, 685-8.
- GRIFFIN, M. E., MARCUCCI, M. J., CLINE, G. W., BELL, K., BARUCCI, N., LEE, D., GOODYEAR, L. J., KRAEGEN, E. W., WHITE, M. F. & SHULMAN, G. I. 1999. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 48, 1270-4.
- GUZMAN, M., FERNANDEZ-RUIZ, J. J., SANCHEZ, C., VELASCO, G. & RAMOS, J. A. 1995. Effects of anandamide on hepatic fatty acid metabolism. *Biochem Pharmacol*, 50, 885-8.
- HALAAS, J. L., GAJIWALA, K. S., MAFFEI, M., COHEN, S. L., CHAIT, B. T., RABINOWITZ, D., LALLONE, R. L., BURLEY, S. K. & FRIEDMAN, J. M. 1995. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269, 543-6.
- HAMEL, F. G., UPWARD, J. L. & BENNETT, R. G. 2003. In vitro inhibition of insulin-degrading enzyme by long-chain fatty acids and their coenzyme A thioesters. *Endocrinology*, 144, 2404-8.
- HAN, K. H., LIM, S., RYU, J., LEE, C. W., KIM, Y., KANG, J. H., KANG, S. S., AHN, Y. K., PARK, C. S. & KIM, J. J. 2009. CB1 and CB2 cannabinoid receptors differentially regulate the production of reactive oxygen species by macrophages. *Cardiovasc Res*, 84, 378-86.
- HANSEN, E., HAJRI, T. & ABUMRAD, N. N. 2006. Is all fat the same? The role of fat in the pathogenesis of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*, 139, 711-6.
- HANUS, L., ABU-LAFI, S., FRIDE, E., BREUER, A., VOGEL, Z., SHALEV, D. E., KUSTANOVICH, I. & MECHOULAM, R. 2001. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 3662-5.
- HARRIS, J. B. & SCOTT-DAVEY, T. 2013. Secreted Phospholipases A2 of Snake Venoms: Effects on the Peripheral Neuromuscular System with Comments on the Role of Phospholipases A2 in Disorders of the CNS and Their Uses in Industry. *Toxins (Basel)*.
- HARRIS, W. S. 1997. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 65, 1645s-1654s.
- HOLLAND, W. L., MILLER, R. A., WANG, Z. V., SUN, K., BARTH, B. M., BUI, H. H., DAVIS, K. E., BIKMAN, B. T., HALBERG, N., RUTKOWSKI, J. M., WADE, M. R., TENORIO, V. M., KUO, M. S., BROZINICK, J. T., ZHANG, B. B., BIRNBAUM, M. J., SUMMERS, S. A. & SCHERER, P. E. 2011. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med*, 17, 55-63.
- HOPER, A. C., SALMA, W., KHALID, A. M., HAFSTAD, A. D., SOLLIE, S. J., RAA, J., LARSEN, T. S. & AASUM, E. 2013. Oil from the marine zooplankton *Calanus finmarchicus* improves the cardiometabolic phenotype of diet-induced obese mice. *Br J Nutr*, 110, 2186-93.
- HORTON, J. D., SHAH, N. A., WARRINGTON, J. A., ANDERSON, N. N., PARK, S. W., BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. 2003. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 12027-32.

- HOTAMISLIGIL, G. S., SHARGILL, N. S. & SPIEGELMAN, B. M. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259, 87-91.
- HU, E., LIANG, P. & SPIEGELMAN, B. M. 1996. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 271, 10697-703.
- HUANG, S., RUTKOWSKY, J. M., SNODGRASS, R. G., ONO-MOORE, K. D., SCHNEIDER, D. A., NEWMAN, J. W., ADAMS, S. H. & HWANG, D. H. 2012. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*, 53, 2002-13.
- HUE, L. & TAEGTMEYER, H. 2009. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297, E578-91.
- JARVIS, W. D., KOLESNICK, R. N., FORNARI, F. A., TRAYLOR, R. S., GEWIRTZ, D. A. & GRANT, S. 1994. Induction of apoptotic DNA damage and cell death by activation of the sphingomyelin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 73-7.
- JOHNSON, A. R., MILNER, J. J. & MAKOWSKI, L. 2012. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*, 249, 218-38.
- JUAN-PICO, P., FUENTES, E., BERMUDEZ-SILVA, F. J., JAVIER DIAZ-MOLINA, F., RIPOLL, C., RODRIGUEZ DE FONSECA, F. & NADAL, A. 2006. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium*, 39, 155-62.
- KEMPF, K., HECTOR, J., STRATE, T., SCHWARZLOH, B., ROSE, B., HERDER, C., MARTIN, S. & ALGENSTAEDT, P. 2007. Immune-mediated activation of the endocannabinoid system in visceral adipose tissue in obesity. *Horm Metab Res*, 39, 596-600.
- KIM, J., LI, Y. & WATKINS, B. A. 2013. Fat to treat fat: emerging relationship between dietary PUFA, endocannabinoids, and obesity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 104-105, 32-41.
- KIRKHAM, T. C., WILLIAMS, C. M., FEZZA, F. & DI MARZO, V. 2002. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*, 136, 550-7.
- KOVES, T. R., USSHER, J. R., NOLAND, R. C., SLENTZ, D., MOSEDALE, M., ILKAYEVA, O., BAIN, J., STEVENS, R., DYCK, J. R., NEWGARD, C. B., LOPASCHUK, G. D. & MUOIO, D. M. 2008. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab*, 7, 45-56.
- LEE, J. Y., SOHN, K. H., RHEE, S. H. & HWANG, D. 2001. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*, 276, 16683-9.
- LIU, J., ZHOU, L., XIONG, K., GODLEWSKI, G., MUKHOPADHYAY, B., TAM, J., YIN, S., GAO, P., SHAN, X., PICKEL, J., BATALLER, R., O'HARE, J., SCHERER, T., BUETTNER, C. & KUNOS, G. 2012. Hepatic Cannabinoid Receptor-1 Mediates Diet-Induced Insulin Resistance via Inhibition of Insulin Signaling and Clearance in Mice. *Gastroenterology*, 142, 1218-1228 e1.
- LOFFREDA, S., YANG, S. Q., LIN, H. Z., KARP, C. L., BRENGMAN, M. L., WANG, D. J., KLEIN, A. S., BULKLEY, G. B., BAO, C., NOBLE, P. W., LANE, M. D. & DIEHL, A. M. 1998. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb j*, 12, 57-65.
- LORENTE-CEBRIAN, S., COSTA, A. G., NAVAS-CARRETERO, S., ZABALA, M., MARTINEZ, J. A. & MORENO-ALIAGA, M. J. 2013. Role of omega-3 fatty acids in

- obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. *J Physiol Biochem*, 69, 633-51.
- LOUVET, A., TEIXEIRA-CLERC, F., CHOBERT, M. N., DEVEAUX, V., PAVOINE, C., ZIMMER, A., PECKER, F., MALLAT, A. & LOTERSZTAJN, S. 2011. Cannabinoid CB2 receptors protect against alcoholic liver disease by regulating Kupffer cell polarization in mice. *Hepatology*, 54, 1217-26.
- LUTZ, B. 2009. Endocannabinoid signals in the control of emotion. *Curr Opin Pharmacol*, 9, 46-52.
- MACCARRONE, M., BAB, I., BIRO, T., CABRAL, G. A., DEY, S. K., DI MARZO, V., KONJE, J. C., KUNOS, G., MECHOULAM, R., PACHER, P., SHARKEY, K. A. & ZIMMER, A. 2015. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*, 36, 277-96.
- MACCARRONE, M., DAINESE, E. & ODDI, S. 2010. Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling. *Trends Biochem Sci*, 35, 601-8.
- MAFFEI, M., HALAAS, J., RAVUSSIN, E., PRATLEY, R. E., LEE, G. H., ZHANG, Y., FEI, H., KIM, S., LALLONE, R., RANGANATHAN, S. & ET AL. 1995. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1, 1155-61.
- MARGETIC, S., GAZZOLA, C., PEGG, G. G. & HILL, R. A. 2002. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 1407-33.
- MASON, T. M., GOH, T., TCHIPASHVILI, V., SANDHU, H., GUPTA, N., LEWIS, G. F. & GIACCA, A. 1999. Prolonged elevation of plasma free fatty acids desensitizes the insulin secretory response to glucose in vivo in rats. *Diabetes*, 48, 524-30.
- MATIAS, I., CARTA, G., MURRU, E., PETROSINO, S., BANNI, S. & DI MARZO, V. 2008. Effect of polyunsaturated fatty acids on endocannabinoid and N-acyl-ethanolamine levels in mouse adipocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1781, 52-60.
- MATIAS, I., GONTHIER, M. P., ORLANDO, P., MARTIADIS, V., DE PETROCELLIS, L., CERVINO, C., PETROSINO, S., HOAREAU, L., FESTY, F., PASQUALI, R., ROCHE, R., MAJ, M., PAGOTTO, U., MONTELEONE, P. & DI MARZO, V. 2006. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 3171-80.
- MECHOULAM, R., BEN-SHABAT, S., HANUS, L., LIGUMSKY, M., KAMINSKI, N. E., SCHATZ, A. R., GOPHER, A., ALMOG, S., MARTIN, B. R., COMPTON, D. R. & ET AL. 1995. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, 50, 83-90.
- MESSIER, V., KARELIS, A. D., PRUD'HOMME, D., PRIMEAU, V., BROCHU, M. & RABASA-LHORET, R. 2010. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*, 18, 911-7.
- MUNRO, S., THOMAS, K. L. & ABU-SHAAR, M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365, 61-5.
- NEUHOFER, A., ZEYDA, M., MASCHER, D., ITARIU, B. K., MURANO, I., LEITNER, L., HOCHBRUGGER, E. E., FRAISL, P., CINTI, S., SERHAN, C. N. & STULNIG, T. M. 2013. Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. *Diabetes*, 62, 1945-56.
- NG, M., FLEMING, T., ROBINSON, M., THOMSON, B., GRAETZ, N., MARGONO, C., MULLANY, E. C., BIRYUKOV, S., ABBAFATI, C., ABERA, S. F., ABRAHAM, J. P., ABU-RMEILEH, N. M., ACHOKI, T., ALBUHAIRAN, F. S., ALEMU, Z. A., ALFONSO, R., ALI, M. K., ALI, R., GUZMAN, N. A., AMMAR, W., ANWARI, P.,

- BANERJEE, A., BARQUERA, S., BASU, S., BENNETT, D. A., BHUTTA, Z., BLORE, J., CABRAL, N., NONATO, I. C., CHANG, J. C., CHOWDHURY, R., COURVILLE, K. J., CRIQUI, M. H., CUNDIFF, D. K., DABHADKAR, K. C., DANDONA, L., DAVIS, A., DAYAMA, A., DHARMARATNE, S. D., DING, E. L., DURRANI, A. M., ESTEGHAMATI, A., FARZADFAR, F., FAY, D. F., FEIGIN, V. L., FLAXMAN, A., FOROUZANFAR, M. H., GOTO, A., GREEN, M. A., GUPTA, R., HAFEZI-NEJAD, N., HANKEY, G. J., HAREWOOD, H. C., HAVMOELLER, R., HAY, S., HERNANDEZ, L., HUSSEINI, A., IDRISOV, B. T., IKEDA, N., ISLAMI, F., JAHANGIR, E., JASSAL, S. K., JEE, S. H., JEFFREYS, M., JONAS, J. B., KABAGAMBE, E. K., KHALIFA, S. E., KENGNE, A. P., KHADER, Y. S., KHANG, Y. H., KIM, D., KIMOKOTI, R. W., KINGE, J. M., KOKUBO, Y., KOSEN, S., KWAN, G., LAI, T., LEINSALU, M., LI, Y., LIANG, X., LIU, S., LOGROSCINO, G., LOTUFO, P. A., LU, Y., MA, J., MAINOO, N. K., MENSAH, G. A., MERRIMAN, T. R., MOKDAD, A. H., MOSCHANDREAS, J., NAGHAVI, M., NAHEED, A., NAND, D., NARAYAN, K. M., NELSON, E. L., NEUHOUSER, M. L., NISAR, M. I., OHKUBO, T., OTI, S. O., PEDROZA, A., et al. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384, 766-81.
- NISSEN, S. E., NICHOLLS, S. J., WOLSKI, K., RODES-CABAU, J., CANNON, C. P., DEANFIELD, J. E., DESPRES, J. P., KASTELEIN, J. J., STEINHUBL, S. R., KAPADIA, S., YASIN, M., RUZYLLO, W., GAUDIN, C., JOB, B., HU, B., BHATT, D. L., LINCOFF, A. M. & TUZCU, E. M. 2008. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *Jama*, 299, 1547-60.
- NOVIKOVA, D. S., GARABADZHIU, A. V., MELINO, G., BARLEV, N. A. & TRIBULOVICH, V. G. 2015. AMP-activated protein kinase: structure, function, and role in pathological processes. *Biochemistry (Mosc)*, 80, 127-44.
- OUCHI, N., KIHARA, S., ARITA, Y., MAEDA, K., KURIYAMA, H., OKAMOTO, Y., HOTTA, K., NISHIDA, M., TAKAHASHI, M., NAKAMURA, T., YAMASHITA, S., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. 1999. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100, 2473-6.
- PAGANO, C., PILON, C., CALCAGNO, A., URBANET, R., ROSSATO, M., MILAN, G., BIANCHI, K., RIZZUTO, R., BERNANTE, P., FEDERSPIL, G. & VETTOR, R. 2007. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 4810-9.
- PAGOTTO, U., MARSICANO, G., COTA, D., LUTZ, B. & PASQUALI, R. 2006. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 27, 73-100.
- PALMER, B. F. & CLEGG, D. J. 2015. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*, 402, 113-9.
- PARIKH, R. M. & MOHAN, V. 2012. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 16, 7-12.
- PAWLOSKY, R. J., HIBBELN, J. R., NOVOTNY, J. A. & SALEM, N., JR. 2001. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res*, 42, 1257-65.
- PAZ, K., HEMI, R., LEROITH, D., KARASIK, A., ELHANANY, E., KANETY, H. & ZICK, Y. 1997. A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine

- phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, 272, 29911-8.
- PERKINS, J. M. & DAVIS, S. N. 2008. Endocannabinoid system overactivity and the metabolic syndrome: prospects for treatment. *Curr Diab Rep*, 8, 12-9.
- PINEIRO, R. & FALASCA, M. 2012. Lysophosphatidylinositol signalling: new wine from an old bottle. *Biochim Biophys Acta*, 1821, 694-705.
- PISCITELLI, F., CARTA, G., BISOGNO, T., MURRU, E., CORDEDDU, L., BERGE, K., TANDY, S., COHN, J. S., GRIINARI, M., BANNI, S. & DI MARZO, V. 2011. Effect of dietary krill oil supplementation on the endocannabinoidome of metabolically relevant tissues from high-fat-fed mice. *Nutr Metab (Lond)*, 8, 51.
- PORTER, A. C., SAUER, J. M., KNIERMAN, M. D., BECKER, G. W., BERNA, M. J., BAO, J., NOMIKOS, G. G., CARTER, P., BYMASTER, F. P., LEESE, A. B. & FELDER, C. C. 2002. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 301, 1020-4.
- POTTALA, J. V., DJIRA, G. D., ESPELAND, M. A., YE, J., LARSON, M. G. & HARRIS, W. S. 2014. Structural Equation Modeling for Analyzing Erythrocyte Fatty Acids in Framingham. *Comput Math Methods Med*, 2014.
- REAVEN, G. M. 1988. ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN HUMAN-DISEASE. *Diabetes*, 37, 1595-1607.
- ROLO, A. P. & PALMEIRA, C. M. 2006. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*, 212, 167-78.
- ROSSMEISL, M., JILKOVA, Z. M., KUDA, O., JELENIK, T., MEDRIKOVA, D., STANKOVA, B., KRISTINSSON, B., HARALDSSON, G. G., SVENSEN, H., STOKNES, I., SJOVALL, P., MAGNUSSON, Y., BALVERS, M. G., VERHOECKX, K. C., TVRZICKA, E., BRYHN, M. & KOPECKY, J. 2012. Metabolic effects of n-3 PUFA as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: possible role of endocannabinoids. *PLoS One*, 7, e38834.
- ROTTER, V., NAGAEV, I. & SMITH, U. 2003. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*, 278, 45777-84.
- RUAN, H., MILES, P. D., LADD, C. M., ROSS, K., GOLUB, T. R., OLEFSKY, J. M. & LODISH, H. F. 2002. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. *Diabetes*, 51, 3176-88.
- RYTKA, J. M., WUEEST, S., SCHOENLE, E. J. & KONRAD, D. 2011. The Portal Theory Supported by Venous Drainage-Selective Fat Transplantation. *Diabetes*.
- SARTIPY, P. & LOSKUTOFF, D. J. 2003. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 7265-70.
- SCHENK, S., SABERI, M. & OLEFSKY, J. M. 2008. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*, 118, 2992-3002.
- SCHNEIDERMAN, J., SAWDEY, M. S., KEETON, M. R., BORDIN, G. M., BERNSTEIN, E. F., DILLEY, R. B. & LOSKUTOFF, D. J. 1992. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 6998-7002.
- SENN, J. J., KLOVER, P. J., NOWAK, I. A., ZIMMERS, T. A., KONIARIS, L. G., FURLANETTO, R. W. & MOONEY, R. A. 2003. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*, 278, 13740-6.

- SHI, H., KOKOEVA, M. V., INOUE, K., TZAMELI, I., YIN, H. & FLIER, J. S. 2006. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*, 116, 3015-25.
- SHIMOMURA, I., BASHMAKOV, Y. & HORTON, J. D. 1999. Increased levels of nuclear SREBP-1c associated with fatty livers in two mouse models of diabetes mellitus. *J Biol Chem*, 274, 30028-32.
- SIERRA-HONIGMANN, M. R., NATH, A. K., MURAKAMI, C., GARCIA-CARDENA, G., PAPAPETROPOULOS, A., SESSA, W. C., MADGE, L. A., SCHECHNER, J. S., SCHWABB, M. B., POLVERINI, P. J. & FLORES-RIVEROS, J. R. 1998. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281, 1683-6.
- SIMOPOULOS, A. P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*, 56, 365-79.
- SIMS, E. A. H. 2001. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism-Clinical and Experimental*, 50, 1499-1504.
- SJOVALL, P., ROSSMEISL, M., HANRIEDER, J., KUDA, O., KOPECKY, J. & BRYHN, M. 2015. Dietary uptake of omega-3 fatty acids in mouse tissue studied by time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS). *Anal Bioanal Chem*, 407, 5101-11.
- SKULAS-RAY, A. C. 2015. Omega-3 fatty acids and inflammation: a perspective on the challenges of evaluating efficacy in clinical research. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 116-117, 104-11.
- STAROWICZ, K. M., CRISTINO, L., MATIAS, I., CAPASSO, R., RACIOPPI, A., IZZO, A. A. & DI MARZO, V. 2008. Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*, 16, 553-65.
- STULNIG, T. M., HUBER, J., LEITINGER, N., IMRE, E. M., ANGELISOVA, P., NOWOTNY, P. & WALDHAUSL, W. 2001. Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces proteins from membrane rafts by altering raft lipid composition. *J Biol Chem*, 276, 37335-40.
- TANIGUCHI, C. M., EMANUELLI, B. & KAHN, C. R. 2006. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7, 85-96.
- TCHERNOF, A. & DESPRES, J. P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 93, 359-404.
- TEDESCO, L., VALERIO, A., DOSSENA, M., CARDILE, A., RAGNI, M., PAGANO, C., PAGOTTO, U., CARRUBA, M. O., VETTOR, R. & NISOLI, E. 2010. Cannabinoid receptor stimulation impairs mitochondrial biogenesis in mouse white adipose tissue, muscle, and liver: the role of eNOS, p38 MAPK, and AMPK pathways. *Diabetes*, 59, 2826-36.
- VAGUE, J. 1956. THE DEGREE OF MASCULINE DIFFERENTIATION OF OBESITIES - A FACTOR DETERMINING PREDISPOSITION TO DIABETES, ATHEROSCLEROSIS, GOUT, AND URIC CALCULOUS DISEASE. *American Journal of Clinical Nutrition*, 4, 20-34.
- VANDANMAGSAR, B., YOUM, Y. H., RAVUSSIN, A., GALGANI, J. E., STADLER, K., MYNATT, R. L., RAVUSSIN, E., STEPHENS, J. M. & DIXIT, V. D. 2011. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*, 17, 179-88.
- VARLAMOV, O., SOMWAR, R., CORNEA, A., KIEVIT, P., GROVE, K. L. & ROBERTS, C. T., JR. 2010. Single-cell analysis of insulin-regulated fatty acid uptake in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 299, E486-96.
- WANG, J. & UEDA, N. 2009. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 89, 112-9.

- WEISBERG, S. P., MCCANN, D., DESAI, M., ROSENBAUM, M., LEIBEL, R. L. & FERRANTE, A. W., JR. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 112, 1796-808.
- WINTHER, B., HOEM, N., BERGE, K. & REUBSAET, L. 2011. Elucidation of phosphatidylcholine composition in krill oil extracted from *Euphausia superba*. *Lipids*, 46, 25-36.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1997. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation presented at: the World Health Organization; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland. *Geneva, Switzerland: WHO*.
- XU, H. Y., BARNES, G. T., YANG, Q., TAN, Q., YANG, D. S., CHOU, C. J., SOLE, J., NICHOLS, A., ROSS, J. S., TARTAGLIA, L. A. & CHEN, H. 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 112, 1821-1830.
- YAMAUCHI, T., KAMON, J., MINOKOSHI, Y., ITO, Y., WAKI, H., UCHIDA, S., YAMASHITA, S., NODA, M., KITA, S., UEKI, K., ETO, K., AKANUMA, Y., FROGUEL, P., FOUFELLE, F., FERRE, P., CARLING, D., KIMURA, S., NAGAI, R., KAHN, B. B. & KADOWAKI, T. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8, 1288-95.
- YANG, R., FREDMAN, G., KRISHNAMOORTHY, S., AGRAWAL, N., IRIMIA, D., PIOMELLI, D. & SERHAN, C. N. 2011. Decoding functional metabolomics with docosahexaenoyl ethanolamide (DHEA) identifies novel bioactive signals. *J Biol Chem*, 286, 31532-41.
- YOKOTA, T., ORITANI, K., TAKAHASHI, I., ISHIKAWA, J., MATSUYAMA, A., OUCHI, N., KIHARA, S., FUNAHASHI, T., TENNER, A. J., TOMIYAMA, Y. & MATSUZAWA, Y. 2000. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 96, 1723-32.
- ZHANG, Y. Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L. & FRIEDMAN, J. M. 1994. POSITIONAL CLONING OF THE MOUSE OBESE GENE AND ITS HUMAN HOMOLOG. *Nature*, 372, 425-432.
- ZYGMUNT, P. M., ERMUND, A., MOVAHED, P., ANDERSSON, D. A., SIMONSEN, C., JÖNSSON, B. A. G., BLOMGREN, A., BIRNIR, B., BEVAN, S., ESCHALIER, A., MALLET, C., GOMIS, A. & HÖGESTÄTT, E. D. 2013. Monoacylglycerols Activate TRPV1 – A Link between Phospholipase C and TRPV1. *PLoS One*.
- ZYGMUNT, P. M., PETERSSON, J., ANDERSSON, D. A., CHUANG, H., SORGARD, M., DI MARZO, V., JULIUS, D. & HOGESTATT, E. D. 1999. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*, 400, 452-7.

* označení sekundární citace

Internetové zdroje:

WHO. Obesity and overweight [online]. Leden 2015. [cit. 2015-08-2]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>