

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Kateřina Pasáková**

Perivaskulární tuková tkáň ve zdraví a nemoci  
Perivascular adipose tissue in health and disease

Bakalářská práce

Školitel: MUDr. Ivana Králová Lesná, Ph.D.

Praha, 2018

## **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 dne 13.8. 2018

.....

podpis

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala především Mgr. Soně Čejkové, za její obětavou práci, kterou věnovala mně i těmto listům. Rozhodně bych ráda zmínila pana doc. Stanislava Vybírala, který mi ukázal všechny možnosti studia. Slova díky patří také prof. Ing. Rudolfu Poledne, CSc., který mi půjčil několik článků do počátku mé práce a také děkuji své školitelce MUDr. Ivaně Králové Lesné, Ph.D. za to, že věnovala mi čas, připomínky a cenné rady. Dále bych ráda poděkovala Mgr. Hance Kubátové za to, že mi ukázala provoz laboratoře. Poté by stálo za to zmínit mé nejbližší, že to se mnou toho náročného půl roku vydrželi.

## Abstrakt

Tuková tkáň je největší endokrinní orgán v těle. Její funkce a složení je intenzivně studováno, neboť počet obyvatel s nadváhou exponenciálně roste. Buňky typické pro tukovou tkáň se nazývají adipocyty. Látky, které tyto buňky tukové tkáně produkují, se nazývají adipokiny – tedy nízkomolekulární látky sekretované adipocyty. Tuková tkáň se dá rozdělit do několika druhů a to dle složení – bílá, hnědá a přechodná béžová nebo podle umístění – viscerální, subkutánní a perivaskulární. Perivaskulární tuková tkáň se nachází kolem většiny cév v těle. Je schopna působit prozánětlivě i protizánětlivě a podílí se na regulaci cévního tonu. Patologie perivaskulární tukové tkáně mohou vést k rozvoji onemocnění, které ovlivňují přímo či nepřímo kardiovaskulární systém, a jsou tak jednou z hlavních příčin úmrtí v zemích západního světa.

## Abstract

Adipose tissue is the biggest endocrine organ in a human body. Its function and composition have been intensively studied due to the rising number of overweight people. The cells of adipose tissue are called adipocytes. The substances that are produced by them are termed adipokines – cytokines secreted by adipocytes. It is possible to distinguish several types of adipose tissue based on its composition – white, brown and transient beige, or based on its location – visceral, subcutaneous and perivascular. Perivascular adipose tissue surrounds most of the blood vessels. Its effect can be inflammatory or anti-inflammatory and it is involved in the process of regulation of vascular tone. Pathology of perivascular adipose tissue can lead to a development of diseases which can directly or indirectly affect the cardiovascular system, and thus it may represent one of the main causes of death in the Western world.

## Obsah

1. Úvod.....	1
2. Tuková tkáň.....	2
2.1. Druhy tukové tkáně .....	5
2.1.1. Bílá tuková tkáň (WAT).....	6
2.1.2. Hnědá tuková tkáň (BAT).....	6
2.1.3. Běžová tuková tkáň .....	7
2.2.1. Viscerální tuková tkáň (VAT).....	8
2.2.2. Subkutánní tuková tkáň (SCAT) .....	8
2.2.3. Perivaskulární tuková tkáň (PVAT).....	9
3. Typy PVAT.....	11
3.1. Periaortální tuková tkáň (PAT) .....	11
3.1.1. Hrudní periaortální tuková tkáň (tPAAT) .....	12
3.1.2. Břišní periaortální tuková tkáň (aPAAT) .....	12
3.2. Mesenterická PVAT (mPVAT).....	12
3.3. Perikoronální tuková tkáň (PCAT).....	13
3.4. Epikardialní tuková tkáň (EAT).....	13
4. Patologie PVAT .....	14
5. Komunikace PVAT s cévní stěnou.....	15
6. Změny spojené s PVAT .....	16
7. Onemocnění spojené s PVAT .....	17
7.1. Ateroskleróza.....	17
7.2. Hypertenze.....	18
7.3. Aneurysma břišní aorty (AAA).....	19
8. Závěr.....	21
9. Použitá literatura.....	22

## Seznam použitých zkratk

AAA	aneurysma břišní aorty	abdominal aortic aneurysms
aPAT	abdominální periaortální tuková tkáň	abdominal preaortic adipose tissue
AT	tuková tkáň	adipose tissue
AMK $\alpha$ 1	aktivovaná protein kináza $\alpha$ 1	activated protein kinase $\alpha$ 1
BAT	hnědá tuková tkáň	brown adipose tissue
CRP	c – reaktivní protein	
CVD	kardiovaskulární onemocnění	cardiovascular disease
EAT	epikardiální tuková tkáň	epicardial adipose tissue
EC	buňky endotelu	endotell cells
ICAM-1	intercelulární adhezivní molekula-1	intercellular adhesion molecule -1
IL-18	interleukin-18	
IL-6	interleukin-6	
IL-8	interleukin-8	
INF $\gamma$	interferon $\gamma$	
iNOS	inducibilní syntázy oxidu dusnatého	
MCP-1	monocytální chemoatraktantní protein -1	monocyte chemoattractant protein 1
MMP2	matrix metaloproteáza 2	
LDL	nízkodenzitní lipoprotein	low density lipoprotein
mPVAT	mesenterická perivaskulární tuková tkáň	mesenteric perivascular adipose tissue
PAT	periaortální tuková tkáň	periaortic adipose tissue
PAI-1	inhibitor aktivátoru plasminogenu 1	plasminogen activator inhibitor 1
PCAT	perikoronální tuková tkáň	pericoronar adipose tissue
PVAT	perivaskulární tuková tkáň	perivascular adipose tissue
PVRF	perivaskulární relaxační faktor	perivascular relaxing factor
PPAR-C	peroxisom proliferace aktivovaný receptorem gama	

RANTES		regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém	renin-angiotenzin-aldosteron system
ROS	volné kyslíkové radikály	reactive oxygen species
SCAT	subkutánní tuková tkáň	subcutal adipose tissue
SHR	kmen spontánně hypertenzních potkanů	spontaneous hypertensive rats
UCP	mitochondriální rozpřahující proteiny	mitochondrial uncoupling proteins
SMC/BHS	buňky hladké svaloviny	smooth muscle cells
SVF	stromální vaskulární frakce	stroma vascular fraction
TNF $\alpha$	tumor nekrotizující faktor $\alpha$	tumor nekrosis factor $\alpha$
tPAT	hrudní periaortální tuková tkáň	thoratic periaortic adipose tissue
TSG-6	TNF $\alpha$ indukovatelný proteinem - 6	TNF $\alpha$ - inducible gene 6 protein
VAT	viscerální tuková tkáň	visceral adipose tissue
VLDL	velmi nízkodenzitní lipoprotein	very low-density lipoprotein
VSMC	buňky hladkých svalů stěny cév	vascular smooth muscle cells
WAT	bílá tuková tkáň	white adipose tissue
WKR	potkan kmene Wistar Kyoto	Wistar Kyoto rat

## 1. Úvod

Mezi nejčastější onemocnění, se kterým se potýká moderní svět, patří obezita. Patří mezi nejrychleji rostoucí problémy veřejného zdraví, jimiž trpí kromě dospělých v čím dál větší míře i děti. Světová zdravotnická organizace odhadla, že více než 2,1 miliardy dospělých v roce 2014 trpělo nadváhou nebo obezitou. Předpokládá se tedy, že se zvýší zdravotní potíže, které jsou komplikací obezity, přičemž jednou z nich je kardiovaskulární onemocnění (CVD) (Costa et al. 2018).

V současné době je tuková tkáň (adipose tissue, AT) vnímána nejen jako pasivní zásobník pro ukládání energie a tepelné izolace, ale jako zdroj bioaktivních faktorů, tzv. adipokinů (Iacobellis, Gao, and Sharma 2008; Kershaw and Flier 2004). AT je klíčový endokrinní orgán, který je schopen uvolnit řadu bioaktivních látek, jež mohou působit prozánětlivě i protizánětlivě (Ouchi et al. 2011). AT komunikuje s ostatními orgány prostřednictvím endokrinní, autokrinní i parakrinní signalizace.

Obezita je velice často spojena s onemocněními kardiovaskulárního systému (Takaoka et al. 2009; Iacobellis, Gao, and Sharma 2008). Může způsobit morfologické a funkční abnormality adipocytů a AT, které pak vedou k endokrinním a imunitním poruchám (Bays 2011). Obezita vede k rozvoji dyslipidémie, hyperinsulinémie, hypertenze a systémovému chronickému zánětu, což celkově vede k rozvoji tzv. metabolického syndromu (Bergman et al. 2007; Alexopoulos, Katritsis, and Raggi 2014; Mazurek et al. 2003, Déprés et al. 2008). Tyto komplikace se vyskytují zejména u osob s abdominální obezitou, tedy s nadbytkem viscerálního tuku (Déprés et al. 2008). Dysregulace AT pak zásadním způsobem akcelerují tvorbu a rozvoj aterosklerotických lézí (Fonseca-Alaniz et al. 2007).

Cílem této práce je přiblížit současný pohled na tukovou tkáň (AT) se zaměřením na perivaskulární tukovou tkáň (PVAT), její rozdělení a role při vzniku patologií. PVAT reprezentuje zvláštní typ viscerální tukové tkáně. PVAT byla dlouhou dobu přehlížena, nicméně se ukazuje, že hraje zásadní roli právě v rozvoji aterosklerózy. Právě ateroskleróza a další přidružené onemocnění a komplikace (*angina pectoris*, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin a další) jsou nejčastější příčinou úmrtí v západním světě.



## 2. Tuková tkáň

Tuková tkáň (AT) je velice komplexní a nepostradatelný orgán. Nefunguje pouze jako zásobárna energie nebo pasivní tepelná izolace, jedná se i o endokrinní a imunitně aktivní orgán. Jedna z primárních úloh AT u savců, je ukládání přebytečné energie ve formě lipidových kapek v adipocytech. Tuková tkáň může růst dvěma mechanismy, hyperplazií (zvýšením počtu buněk) a hypertrofií (zvětšením velikosti buněk). Tyto mechanismy mohou být ovlivněny genetickou predispozicí i dietou, kdy oba mohou ovlivňovat růst tukové tkáně při obezitě (Jo et al. 2009).

Kromě adipocytů tukové tkáně také obsahuje pojivovou tkáň a tzv. stromální vaskulární frakci (SVF) zahrnující řadu různých buněčných typů, například preadipocytů (nediferencovaných adipocytů), řady imunokompetentních buněk, hlavně makrofágů, ale i T a B lymfocytů, granulocytů, nervových buněk nebo mezenchymálních kmenových buněk (Bourin et al. 2013; Kershaw and Flier 2004; Grant, Youm, and Anthony 2013, Zuk et al. 2002, Bourlier et al. 2008). Preadipocyty jsou schopné generovat nejen nové adipocyty, ale i generace buněk dalších typů v okolí, jako jsou myoblasty, chondroblasty a osteoblasty (Fonseca-Alaniz et al. 2007).

Tuková tkáň produkuje řadu bioaktivních peptidů tzv. adipokinů (adipocytokinů). Tyto mediátory primárně ovlivňují metabolické děje, ale ovlivňují i zánět a s ním spojené patofyziologické změny, které vedou k rozvoji kardiovaskulárních chorob (Bozaoglu et al. 2009). Adipokiny jsou peptidy, které jsou schopné signalizovat funkční stav tukových tkání ve vztahu k mozku, slinivce, játrům, imunitnímu systému a svalů (Fasshauer and Blu 2015). Mezi adipokiny se řadí adiponektin, leptin, visfatin, omentin, cathepsiny, apelin a řada dalších (Tabulka 1) (Fasshauer and Blu 2015).

Někdy jsou mezi adipokiny řazeny i cytokiny, malé proteinové molekuly uplatňující se hlavně v regulaci imunity. Obě kategorie lze klasifikovat jako prozánětlivé, nebo protizánětlivé. Jejich dysregulace vede k systémovému zánětu, který iniciuje rozvoj metabolických a kardiovaskulárních chorob. Kromě adipocytů jsou tyto látky produkovány i imunitními buňkami v tukové tkáni, zejména makrofágy (Y-j Gao et al. 2007). Zánět v tukové tkáni, který je spojen s infiltrací makrofágů, souvisí s inzulínovou rezistencí a diabetem II. typu. Cytokiny produkováné makrofágy v AT mohou zvýšit glukózovou intoleranci v celém těle (Aouadi et al. 2013). Dysfunkce AT vede k rozvoji aterosklerózy a inzulínové rezistenci při chronickém systémovém zánětu a akumulaci makrofágů (Y-j Gao et al. 2007; Aouadi et al. 2013). Aku-

mulace makrofágů v AT je přímo úměrná adipozitě jedince, a to jak v případě myši, tak i lidí (Weisberg et al. 2003). Důsledek prozánětlivého mikroprostředí v AT vede k diferenciaci infiltrovaných buněk k prozánětlivému fenotypu, které produkují další cytokiny a adipokiny. Kromě těchto jevů dochází také ke komunikaci mezi zánětlivými buňkami a adipocyty, které mají rozhodující roli pro regulaci tukové tkáně (Gao et al., 2007).

Adipokiny tukové tkáně mohou působit, jak protizánětlivě a protianterogenně, mezi takové lze řadit například adiponektin (Singh et al. 2016) a IL-10 (Karadimou et al. 2018), a to zejména u metabolicky zdravých jedinců. Jsou i látky, které produkují v prozánětlivém a proaterogenním směru, taková funkce je popsána v případě IL-6, TNF $\alpha$  a dalších (Tabulka 1). Adipokiny jsou schopné působit parakrinně a endokrinně. Mohou tak v těle regulovat příjem energie, energetickou rovnováhu, krevní tlak, metabolismus lipidů, citlivost na inzulín a homeostázu celého organismu. U obezity a diabetu přispívají sekrečně aktivní buňky AT ke zvýšené produkci prozánětlivých látek (Tabulka 1).

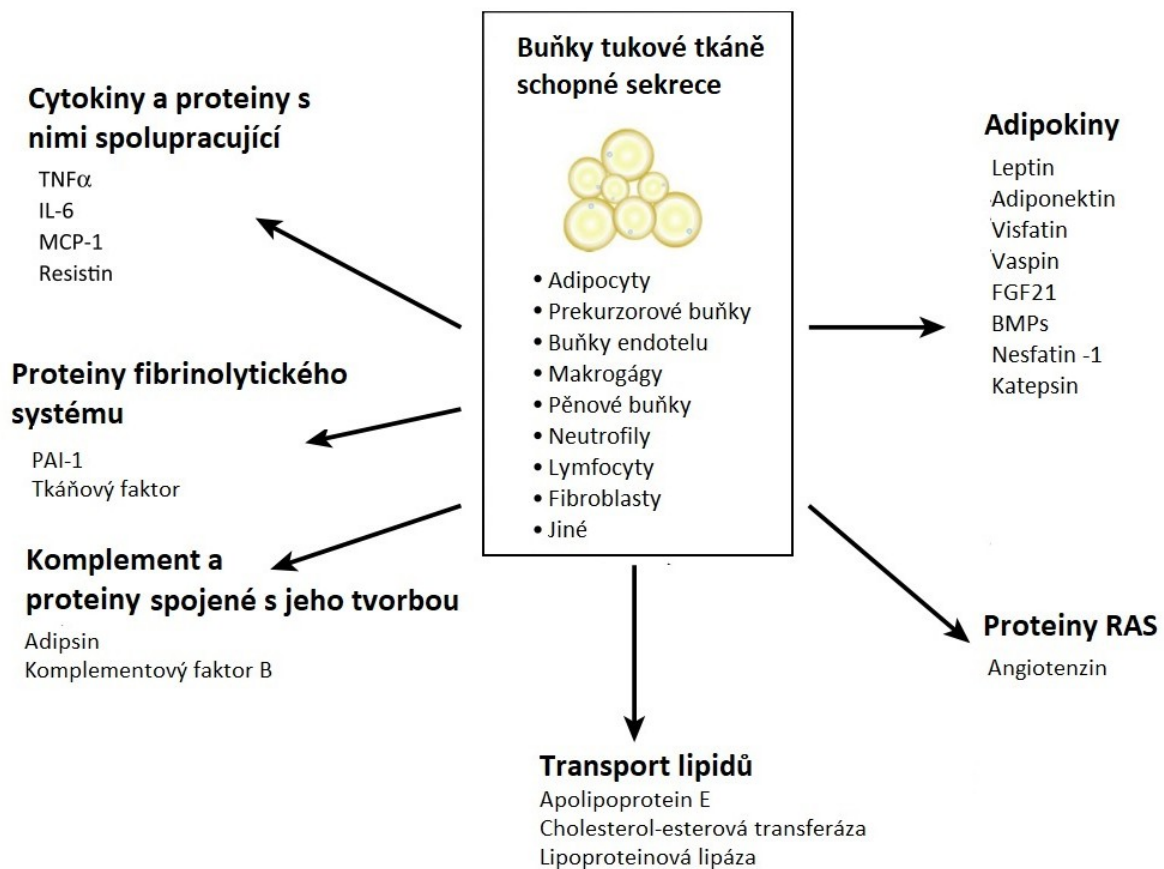
Tabulka 1: Souhrn funkcí některých adipokiny

<b>Leptin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• monitoruje zásoby energie, udržuje energetickou homeostázu <sup>1</sup></li> <li>• vývoj angiogeneze <sup>1</sup></li> <li>• produkuje červené krvinky <sup>1</sup></li> <li>• indukuje proliferaci a migraci VSMC <sup>1</sup></li> <li>• zvyšuje kumulaci krevních destiček <sup>1</sup></li> <li>• jeho hladina je zvýšena při obezitě <sup>1</sup></li> </ul>
<b>Adiponectin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proti-aterosklerotické účinky: inhibice exprese adhezních molekul a proliferace VSMC, indukce tvorby IL-10 <sup>1</sup></li> <li>• proti-diabetické účinky: zvyšuje citlivost na inzulín, snižuje produkci glukózy v játrech, zvyšuje oxidaci mastných kyselin <sup>1</sup></li> </ul>
<b>Visfatin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podporuje proliferaci srdečních fibroblastů <sup>2</sup></li> <li>• podpora vaskulárního endoteliálního růstového faktoru <sup>2</sup></li> </ul>
<b>IL-6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-aterosklerotické účinky: zvýšení vaskulárního zánětu <sup>1</sup></li> <li>• pro-diabetické účinky: snižuje signalizaci inzulínu, produkce CRP (c – reaktivní protein) v játrech <sup>1</sup></li> </ul>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-aterosklerotické účinky: zvýšení vaskulárního zánětu – aktivace (transkripční faktor B) <sup>1</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-diabetické účinky: snížení citlivosti na inzulín a jeho signalizace <sup>1</sup></li> <li>• jeho produkce je zvýšena při abdominální obezitě <sup>1</sup></li> </ul>
<b>CRP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-aterosklerotické účinky: zvýšení vaskulárního zánětu – aktivace <sup>1</sup></li> <li>• souvisí s metabolickým syndromem <sup>1</sup></li> <li>• pro-diabetické: indukuje vývoj diabetu <sup>1</sup></li> <li>• jeho produkce je zvýšena při abdominální obezitě <sup>1</sup></li> </ul>
<b>PAI -1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zvýšení aterotrombotického rizika a zvýšení tvorby trombózy <sup>1</sup></li> </ul>

(<sup>1</sup> Ibrahim 2009; <sup>2</sup> Lee, Wu, and Fried 2013)

V průběhu devadesátých let byl identifikován adipokin leptin jako látka, která reguluje energetickou rovnováhu a je také zapojena do neuroendokrinních a imunitních reakcí (Ahima and Flier 2000). Tento objev byl prvním impulzem k intenzivnímu výzkumu AT, prokázal aktivnější roli adipocytů v energetické regulaci (Pinkney and Coppack 1998). Leptin udržuje buňky v energetické homeostáze, která může být narušena při obezitě, kdy dochází ke zvýšení hladiny leptinu a narušení jeho signalizace (Singh et al. 2016). Produkce leptinu pozitivně koreluje s množstvím AT v těle (Singh, Peterson, and Sert-Kuniyoshi 2013). U obézních myší s nedostatkem leptinu dochází k akumulaci makrofágů v AT (Weisberg et al. 2003). Mimo leptin AT vylučuje i velké množství dalších signálních molekul, jako například: TNF $\alpha$ , IL-6 a složky alternativní cesty komplementu (Chen, Pan, and Pfeifer 2017; Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). Leptin je možné intenzivně studovat především na zvířecích subjektech, u lidských bohužel rozsáhlý výzkum není možný.



Obrázek 1: Faktory uvolněné nebo vylučované tukovou tkání, upraveno dle (Fasshauer and Blu 2015)

### 2.1. Druhy tukové tkáně

Jednotlivé typy AT se liší svými profily sekretovaných adipokinů, což je dáno i rozdílným zastoupením jednotlivých buněčných typů, jejich komunikací, diferenciací a polarizací buněk přítomných v AT.

Tuková tkáň lze rozdělit z hlediska

- ➔ Morfologického na (a) bílou tukovou tkáň (WAT), (b) hnědou tukovou tkáň (BAT) a (c) přechodnou běžovou tukovou tkáň
- ➔ Lokalizací (a) subkutánní (SCAT), (b) viscerální (VAT) a (c) perivaskulární (PVAT) tukovou tkáň.

### **2.1.1. Bílá tuková tkáň (WAT)**

Bílá tuková tkáň (WAT) převládající typ AT. Zároveň se jedná o hlavní zásobárnu energie, největší zásoby jsou v podkoží (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). Metabolickou úlohou WAT je skladování a uvolňování energie ve formě mastných kyselin. Také se uplatňuje v regulaci glukózové homeostázy (Trayhurn and BeaATie 2001; Tran and Kahn 2010). Právě ve WAT se více koncentrují imunokompetentní buňky a v případě patofyziologických změn se tato AT stává zdrojem systémového zánětu (Cousinet al., 2005). Důležité je zapojení WAT do reakcí při zánětu. Jedná se především o zvýšení hladiny jednotlivých cytokinů a reaktantů akutní fáze zánětu, jako je IL-6, PAI-1 a haptoglobin (Trayhurn and Wood 2004). Nepřímou úlohu má při produkci CRP (C – reaktivní protein) v játrech, který je stimulován IL-6 uvolňovaným z adipocytů (Trayhurn and Wood 2004). Distribuce makrofágu ve WAT se liší mezi obézními a štíhlými subjekty (Canello et al. 2005). U myši dochází k zásadnímu nárůstu infiltrace makrofágů do tukové tkáně v důsledku obezity (Cinti et al. 2005). Odhaduje se, že makrofágy mohou tvořit až 50% počtu všech buněk v AT u obézních myší, u obézních lidí makrofágy mohou tvořit až 40% buněk AT (Weisberg et al. 2003). Prozánětlivé cytokiny, které produkuje WAT, přispívají při obezitě ke zhoršení aterosklerózy (Henrichot et al. 2005). WAT je tedy zásadní sekreční a endokrinní orgán, jehož funkce přesahují pouhé skladování tuků (Trayhurn and Beattie 2001).

### **2.1.2. Hnědá tuková tkáň (BAT)**

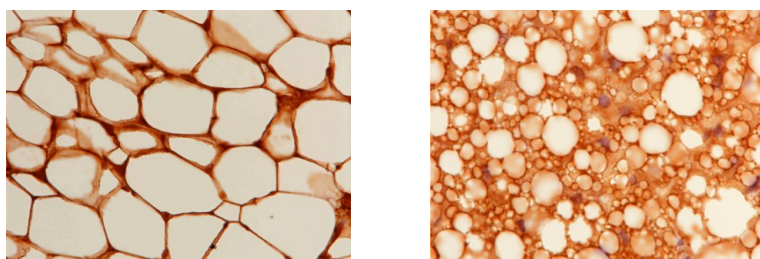
Hnědá tuková tkáň (BAT) je jedinečný orgán, který se vyvinul především u drobných savců, obsahuje velké množství mitochondrií (Virtanen et al. 2015). Ve fyziologických dějích má významnou metabolickou aktivitu, má význam zejména pro produkci tepla, která se uvolňuje při netřesové termogenezi (Cannon and Negergaard 2004). Adipocyty v BAT obsahují ve svých mitochondriích protein UCP-1 (rozpřahovací protein mitochondrií-1), který funguje jako protonový kanál. U novorozenců a hibernujících savců se vyskytuje ve velkém množství a koncentruje se typicky v oblasti mezi lopatkami (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). Vzniká během embryonálního vývoje a předpokládá se, že obsahuje jednotnou populaci adipocytů (Harms and Seale 2013). Většina BAT pochází z prekurzorových buněk embryonálního mezodermu, které také vytvářejí buňky kosterního svalstva a některé populace bílých adipocytů (Seale et al. 2008). BAT u dospělých jedinců nevykazuje rozdíly v rozložení mezi pohlavím, ale i aktivita a hmotnost je vyšší u žen, než u mužů (Cypess et al. 2009). Zároveň se zjistilo, že nejvyšší detekované množství BAT bylo nalezeno u mladších dospělých

(Cypess et al. 2009). Ukázalo se, že aktivita BAT je zvýšena pokud subjekt trpí nadváhou nebo obezitou a zároveň je vystaven chladovým podmínkám v dlouhodobém rozsahu. Nicméně na druhou stranu morbidní obezita zamezuje aktivitě BAT (Lichtenbelt et al. 2009; Vijgen et al. 2011). BAT exprimuje velké množství proteinu UCP-1. Dle (Virtanen et al. 2015) Právě protein UCP-1 je zřejmě výlučně specifickým pro hnědou lidskou tukovou tkáň. Pokud je protein UCP-1 aktivován stimulací  $\beta_3$  receptory, dochází k odpřažení respiračního řetězce a od produkce ATP, teplo se tak vytváří ze spalování substrátů a je distribuováno oběhem do celého těla (Harms and Seale 2013). Je také zodpovědná za vysoké spalování energie a produkce tepla během vystavování chladu (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018).

### 2.1.3. Běžová tuková tkáň

Běžová AT tvoří přechod mezi WAT a BAT. Je převážně rozptýlená ve WAT. Může změnit fenotyp na více, či méně podobný BAT a v tkáni tak dochází k hnědnutí. Během této doby adipocyty zvyšují počet mitochondrií a expresi UCP-1 (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). Běžové adipocyty mohou tedy vyvářet teplo a zároveň ukládat tuky v případě jejich nadbytku (Alexopoulos, Katriasis, and Raggi 2014). V případě opětovné adaptace na teplo se běžové adipocyty vracejí zpět k fenotypu bílé tukové tkáně (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). Tento typ tukové tkáně se nachází především pod kůží – tedy je součástí subkutánní AT, kde poskytuje izolaci a ochranu před chladem, ale lze ji nalézt i okolo vnitřních orgánů, kde funguje jako ochranný polštář a je součástí viscerální AT (Alexopoulos, Katriasis, and Raggi 2014).

Tabulka 2: Srovnání bílé tukové tkáně (WAT) a hnědé tukové tkáně (BAT)



	<b>bílá tuková tkáň (WAT)</b>	<b>hnědá tuková tkáň (BAT)</b>
<b>Obsah lipidů</b>	vysoký, jednolitě kapénky <sup>1</sup>	vysoký, mnoho různorodých kapiček lipidů <sup>1,3</sup>
<b>Obsah mitochondrií</b>	nízký <sup>1</sup>	velmi vysoký <sup>1</sup>

<b>Odpověď na UCP-1</b>	velmi nízká <sup>1</sup>	vysoká <sup>1,2,3</sup>
<b>Vaskularizace</b>	přiměřená, mění se při obezitě <sup>1</sup>	vysoce perfúzní <sup>1</sup>
<b>Funkce</b>	skladování lipidů, endokrinní funkce <sup>1</sup>	termogenní <sup>1,2</sup>
<b>Lokace</b>	subkutánní nebo břišní <sup>1</sup>	především v okolí lopatek <sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018), <sup>2</sup>(Cannon and Negergaard 2004), <sup>3</sup>(Virtanen et al. 2015), obr: (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018; Su et al. 2018)

Použité zkratky: UCP-1: rozpráhovací protein mitochondrií- 1

### 2.2.1. Viscerální tuková tkáň (VAT)

Viscerální tuková tkáň obklopuje vnitřní orgány v dutině břišní. V porovnání se subkutánní je více inervovaná, buněčná a vaskularizovaná (Ibrahim 2009). Obsahuje větší počet imunitních buněk, zároveň vykazuje silnější prozánětlivý charakter než subkutánní AT (Pou et al. 2007). VAT obsahuje metabolicky aktivní adipocyty, které jsou citlivější na signál k odbourávání tuku (lipolýzu) než subkutánní tkáň (Ibrahim 2009) a vyznačují se vyšší kapacitou produkce volných mastných kyselin. Anatomicky je VAT přítomna v omentu a mezenteriu, odkud je krev odváděna přímo do jater přes portální oběh (Ibrahim 2009) a to včetně hormonů, které jsou z VAT uvolněny (Kershaw and Flier 2004). Zvýšené množství viscerální tukové tkáně je spojené se zvýšeným rizikem zdravotních komplikací včetně metabolického syndromu a poruchami spojenými s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění (Kershaw and Flier 2004; Pouliot et al. 1994). Zvýšené riziko aterosklerózy je dáno mimo jiné metabolickými změnami, jako jsou poruchy metabolismu lipoproteinů a inzulíno-glukózové homeostázy (Pouliot et al. 1994).

### 2.2.2. Subkutánní tuková tkáň (SCAT)

Subkutánní tuková tkáň (podkožní) se ukládá převážně v oblasti hýždí, stehen a přední abdominální stěny. Představuje asi 80% tukových zásob u člověka (Ibrahim 2009). Je organizována do obdobně lobulárních struktur, jako mezenterická AT (Ahima and Flier 2000). Ve srovnání s VAT je složena z menších adipocytů (Ibrahim 2009). Obsahuje více volných mastných kyselin a triglyceridů, než VAT (Ibrahim 2009). Od VAT se liší nejen v anatomii, ale také v sekreci leptinu, kterého uvolňuje dvakrát více než VAT (Porter and Massaro 2009).

### 2.2.3. Perivaskulární tuková tkáň (PVAT)

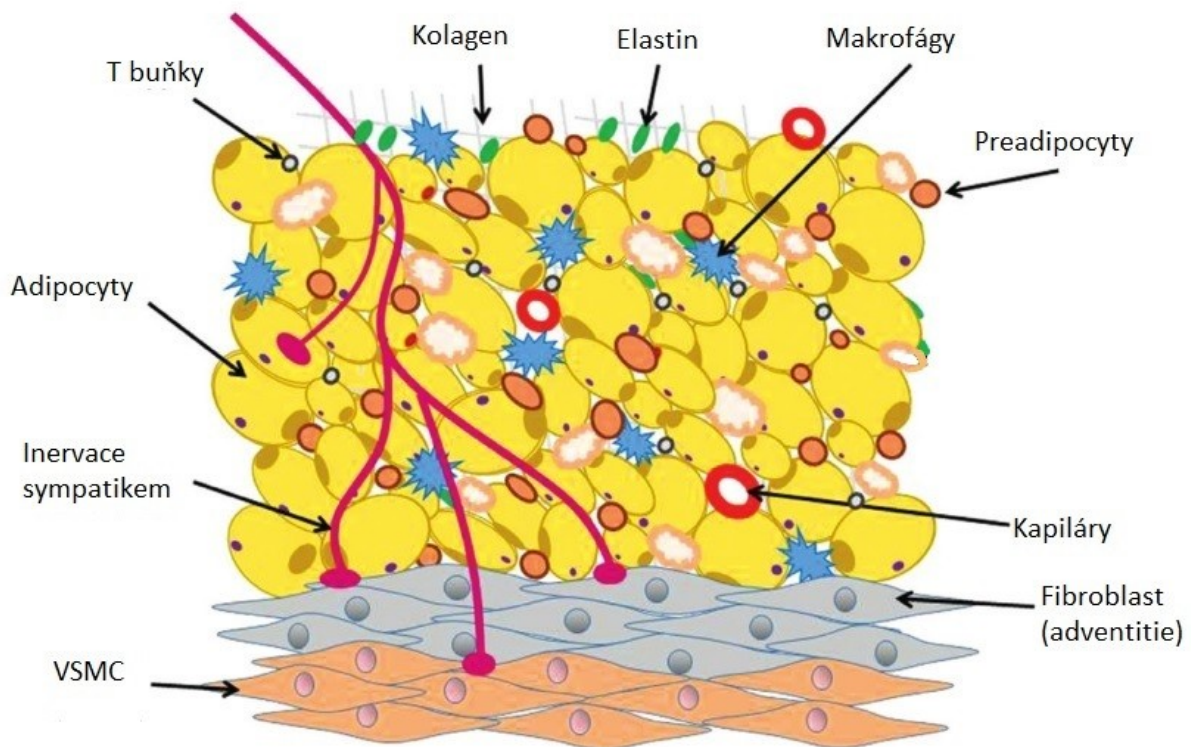
Perivaskulární tuková tkáň (PVAT) obklopuje krevní cévy. Dříve byla považována za pasivní součást cévní stěny, nicméně se ukázalo, že hraje zásadní roli v rozvoji kardiovaskulárních chorob. Od ostatních typů AT se liší ve vývoji adipocytů, morfologii a diferenciaci. Jsou to především zánětlivé změny v molekulové a buněčné odpovědi PVAT, indukci zánětu v VSMC (buňky hladkých svalů stěny cév) a ve fibroblastech v adventicii (Nosalski and Guzik 2017). Oproti VAT a SCAT vykazuje PVAT v obklopující lidské koronární tepny nižší diferenciaci adipocytů (Chatterjee, Stoll, Denning, Harrelson, Blomkalns, et al. 2009). PVAT obklopuje většinu cév a to nejen velké tepny a žíly, ale i rezistenční cévy a mikrocévy koster-ních svalů (Fernández-Alfonso et al. 2018). Výjimku tvoří mozkové cévy u všech savců a koronární tepny u potkanů (Brown et al. 2014; Szasz and Webb 2012). U velkých cév je PVAT separována od vaskulární stěny anatomickou bariérou, která je bohatá na buňky vasku-lární hladké svaloviny, fibroblasty, kolagen, elastin, autonomní nervová vlákna a *vasa vaso-rum* (Chatterjee, Stoll, Denning, Harrelson, Andra, et al. 2009). Naproti tomu u malých cév anatomická bariéra není a látky, jako jsou adipokiny a cytokiny, které PVAT uvolňuje, mají snadný přístup do stěny krevních cév (Horimatsu, Kim, and Weintraub 2017).

PVAT je u lidských cév inervována sympatickým nervovým systémem viz Obr. 2 (Fernández-Alfonso et al. 2018), jehož zakončení leží v těsné blízkosti adipocytů. Sympatické nervové spojení s PVAT stimuluje uvolňování vasodilatačních látek z PVAT a to prostřednic-tvím aktivace adipocytů (Saxton, Watkins, and Heagerty 2015).

PVAT kromě mastných kyselin uvolněných lipolýzou vylučuje také bioaktivní proteiny, adi-pokiny. Adipokiny pocházející z PVAT mohou díky své poloze produkovat řadu vasoaktiv-ních látek a hrají tak důležitou roli při regulaci vaskulárních funkcí, ať už fyziologických nebo patologických (Y. J. Gao et al. 2006; Almabrouk et al. 2017). Mezi vasoaktivní látky patří ty, které samotnou stěnu nějak ovlivňují. Především jejím konstrikcí či relaxací a PVAT má schopnost tyto reakce určitým způsobem regulovat. Adipokiny exprimované PVAT jsou schopné ovlivnit přímo sousedící arteriální stěnu difúzí nebo *vasa vasorum* (Spradley, Ho, and Pollock 2016; Maenhaut and Voorde 2011). Mezi vasoaktivní peptidy patří např. angio-tensin, mezi vasoaktivní aminy neurotransmitter serotonin. Ten je syntetizován a uvolňován žírnými buňkami, bazofily či krevními destičkami (Tedgui 2006). Dysfunkce PVAT vý-znamně přispívá k rozvoji hypertenze a kardiovaskulárních chorob (Fernández-Alfonso et al. 2018). Je charakteristická především dysregulací produkce bioaktivních látek ve prospěch produkce prozánětlivě působících látek na úkor protektivních protizánětlivě působících látek,



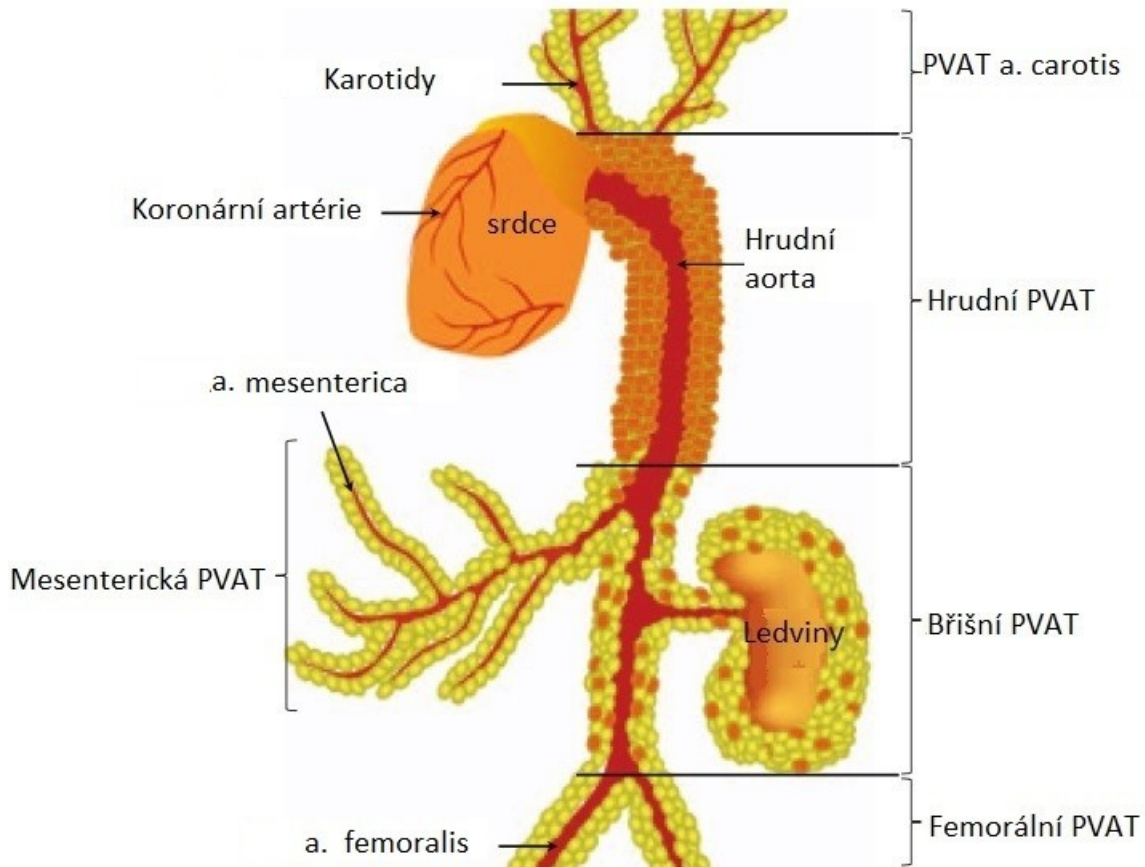
oxidačním stresem a zvýšenou produkcí parakrinně působících látek (Nosalski and Guzik 2017). Především se jedná o zvýšenou expresi resistinu, leptinu, IL-6 a TNF $\alpha$  a některých chemokinů (MCP-1, IL-8) (Nosalski and Guzik 2017). Tyto faktory ovlivňují infiltraci zánětlivých buněk, jako jsou T buňky, makrofágy, dendritické buňky, B buňky a NK buňky (Nosalski and Guzik 2017). Uvolněné cytokiny a chemokiny přispívají k infiltraci leukocytů a tvorbě aterosklerotických plaků a to působením chemokinových receptorů nebo změnou rovnováhy mezi proliferací buněk a její apoptózou (Henrichot et al. 2005; Weber, Schober, and Zerneck 2004). Při transplantaci hrudní periaortální PVAT se zvyšuje infiltraci makrofágů do plaku, neovaskularizace intimy a *vasa vasorum* a zároveň exprese MMP-2 (matrix metaloproteáza 2). V aterosklerotickém plaku se tak sníží počet buněk hladké svaloviny a kolagenu (Lucarelli et al. 2018)



Obrázek 2: Schéma histologického a strukturního buněčného složení PVAT. Adipocyty (žlutá) tvoří objemově hlavní složku PVAT, obsahuje také fibroblasty (šedá), imunitní buňky – makrofágy (modrá), T buňky (černá). Extracelulární matrix je tvořena kolagenem a elastickými vlákny (zelená), PVAT je inervován sympatickým nervového systému (červená) (Fernández-Alfonso et al. 2018).

### 3. Typy PVAT

Perivaskulární tukovou tkáň můžeme od sebe odlišit podle jejího výskytu a umístění viz Obr. 3 (Fernández-Alfonso et al. 2018; Brown et al. 2014). Jednotlivé oblasti se liší jak různým zastoupením hnědé a bílé AT, jak dokumentuje Obr. 3, ale také se liší svým vlivem na obklopenou arterii a její regulační mechanismy.



Obrázek 3: Rozložení perivaskulární tukové tkáně u hlodavců (Brown et al. 2014).

#### 3.1. Periaortální tuková tkáň (PAT)

Periaortální AT obklopuje aortu a uplatňuje se v regulaci kontraktility. Anti-kontraktilní účinek je zprostředkovaný sekrecí několika PVRF (perivascular relaxing factor), jako je adiponektin a angiotensin-1 (Y-j Gao et al. 2007; Gil-Ortega et al. 2015). Tuto část PVAT lze ještě rozdělit na část obklopující hrudní aortu (tPAT) a část obklopující břišní aortu (aPAT). U potkaních modelů vykazuje hrudní periaortální AT více hnědých adipocytů, naproti tomu u lidských subjektů se jedná především o bílou tukovou tkáň.

### **3.1.1. Hrudní periaortální tuková tkáň (tPAT)**

Jedná se o tukovou tkáň, která obklopuje hrudní aortu (Schlett et al. 2009). Obsahuje u hlodavců velké množství malých hnědých adipocytů bohatých na mitochondrie (Police et al. 2009; Padilla et al. 2013). Zatímco hrudní aorta je obklopena tkáňově podobnou BAT, břišní aorta je obklopena směsí bílých a hnědých adipocytů u hlodavců (Brown et al. 2014). Mezi její hlavní funkce patří vaskularizace a také by mohla zabraňovat rozvoji aterosklerózy a to především při otužování jedince (Fitzgibbons et al. 2011; Chang et al. 2012). Zdá se, že tPAT uvolňuje antikrakovilní faktor, který výrazně snižuje krakovilní odpovědi na serotonin a angiotensin II (Malinowski et al. 2007). Ukazuje se, že termogenní kapacita hrudního tuku by mohla být užitečná při regulaci energetických výdajů. Byla tak zkoumána její potencionální úloha při léčbě onemocnění jako je obezita či cukrovka (Hildebrand, Stümer, and Pfeifer 2018). U PVAT z hrudi u obézních myší byla vyšší exprese UCP-1 mRNA, oproti břišní periaortální tukové tkáni (Thanassoulis et al. 2012).

### **3.1.2. Břišní periaortální tuková tkáň (aPAT)**

Je tvořena převážně bílými adipocyty, ale u lidí se vyskytují i adipocyty hnědé. Exprimuje prozánětlivé geny, jako jsou TNF $\alpha$ , IL-6 a IL-18 (Padilla et al. 2013). Podílí se na regulaci vaskulárních funkcí sekrecí velkého množství vasoaktivních faktorů (Verhagen and Visseren 2011). Břišní PAAT vykazuje více prozánětlivý charakter ve srovnání s hrudní PAAT, která je závislá na stárnutí (Padilla et al. 2013).

### **3.2. Mesenterická PVAT (mPVAT)**

Je tvořena především velkými bílými adipocyty, které jsou u potkanů kmene WKR asi čtyřikrát větší, než adipocyty periaortické (Bolbrinker et al. 2008). Mesenterické cévní lůžko je obklopeno vysokým, ale proměnlivým množstvím bílých adipocytů. Jejich změny v množství mohou vést ke změnám v regulaci mesenterických arterií a systémového arteriálního krevního tlaku (Castro et al. 2006). U hlodavců i lidí je mesenterická tepna obklopena WAT (klasifikována jako viscerální WAT). Při analýze buněk mesenterické AT, která sousedila se střevem od pacienta s Crohnovou nemocí (chronický zánět střeva), ukázaly výsledky na velké množství zánětlivých buněk a zvýšenou expresi prozánětlivého IL-6 v hypertrofické mPVAT (Yamamoto et al. 2005).

### **3.3. Perikoronální tuková tkáň (PCAT)**

Perikoronální tuková tkáň (PCAT) přiléhá k srdci, na vnějším povrchu perikardu (Mazurek and Opolski 2015). Vykazuje protektivní vlastnosti jako je ochrana koronárních tepen proti torzním vlnám a ochrana srdce proti hypotermii (Sacks and Fain 2007). Mezi její přední fyziologické funkce patří řízení vaskulárních funkcí, regulační funkce při vzniku aterosklerózy a pravděpodobně i ochrana proti podchlazení (Fernández-Alfonso et al. 2018). PCAT uvolňuje do sousedních arteriol řadu zánětlivých cytokinů, které mohou působit vasokrinně (Mazurek and Opolski 2015). U pacientů s infarktem myokardu bylo zjištěno, že PCAT je dvakrát objemnější, než u zdravých pacientů (Mazurek and Opolski 2015).

### **3.4. Epikardialní tuková tkáň (EAT)**

Tento typ tukové tkáně pokrývá 80% povrchu srdce a tvoří 1/5 jeho celkové hmotnosti (Police et al. 2009). Je rozložena podél koronárních tepen, zejména přes pravou komoru srdce, rozkládá se mezi perikardem a myokardem (Rabkin 2007; Mazurek and Opolski 2015). Nachází se pod viscerální vrstvou serózního perikardu a vyskytuje se především v atrioventrikulárních a intraventrikulárních rýhách (Rabkin 2007). V důsledku své specifické polohy jsou adipokiny transportovány parakrinně přímo do myokardu (Iacobellis 2014). EAT má jedinečné funkce, mezi které patří biochemická regulace a homeostáza koronární a srdeční arterie (Rabkin 2007). Může ovlivňovat koronární aterogenezi a funkci myokardu, protože zde není žádná vrstva, která by bránila difúzi adipokinů a volných mastných kyselin (Sacks and Fain 2007; Spradley, Ho, and Pollock 2016). V *in vitro* studii bylo zjištěno, že produkty adipocytů EAT stimulují proliferaci VSMC (Ždychová et al. 2014), což může významně přispět k rozvoji aterosklerózy. Zvýšená akumulace EAT je spojena přímo s aterosklerózou (Spradley, Ho, and Pollock 2016). EAT se zvyšuje do 40 let jedince, ale později již množství tuku nezávisí na věku (Rabkin 2007).

#### 4. Patologie PVAT

Při nesprávném fungování PVAT může dojít k rozvoji prozánětlivého charakteru AT, oxidativnímu stresu, dochází ke snížení produkce vasoprotektivních látek, jako jsou adipokiny resistin, leptin a visfatin, ale zároveň dochází i ke zvýšení produkce prozánětlivých látek – jsou to leptin, cytokiny IL-6, TNF $\alpha$  a MCP-1 (Nosalski and Guzik 2017). Dysfunkce nebo nadbytek PVAT mohou přímo způsobovat zánět arteriální stěně (Verhagen and Visseren 2011).

Tuk, který se nachází kolem tepen, má totiž důležitou roli při regulaci vaskulárního tonu (Iacobellis, Gao, and Sharma 2008) a může se podílet na lokální stimulaci tvorby aterosklerotických plaků (Verhagen and Visseren 2011).

K poškození endotelu dochází také nadměrnou produkcí volných radikálů, které se podílejí na vzniku aterosklerózy vlivem usazování LDL (nízkodenzitní lipoprotein) a VLDL (velmi nízkodenzitní lipoprotein). Zároveň se podílejí na vzniku pěnových buněk z monocytů v cévní stěně (Guzik and Cosentino 2018). Na změnách v endotelu reagují adipocyty v PVAT a zánětlivé buňky, ty přispívají k vaskulární dysfunkci, k metabolické dysregulaci, a to včetně inzulinové rezistence (Guzik and Cosentino 2018). Zánět v PVAT je akcelerován chemokiny, mezi které řadíme MCP-1 (monocytální chemoatraktantní protein -1), RANTES (regulátor na aktivované normální T buňce vylučováno a sekretováno) nebo IL-10, který se podílí na migraci monocytů či makrofágů do AT (Guzik and Cosentino 2018).

Tuková tkáň u obézních jedinců vykazuje zvýšenou expresi genů spojených s expresí prozánětlivých cytokinů, zvýšenou expresi inducibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) a produkce volných kyslíkových radikálů (ROS) či meziproducty dusíku (Lumeng, Bodzin, and Saltiel 2007). Ty mohou zapříčinit zánětlivé stavy tukové tkáně a přispívat k celkovému dopadu obezity na jedince (Lumeng, Bodzin, and Saltiel 2007).

Odstranění periadventiálního tuku zvýšilo tvorbu neointimy po experimentálním poranění endotelu, což znamená, že PVAT může ochránit cévy před tvorbou neointimy a před vznikem lézí. A tím ovlivní patogenezi cévních onemocnění (Takaoka et al. 2009).

Kouření během těhotenství a kojení zvyšuje množství tělního tuku u potomků a to včetně PVAT. Dochází také ke snížení účinnosti relaxačních faktorů, mezi které řadíme adiponektin a angiotensin-1, uvolňovaného z PVAT, narušením cévní relaxace vlivem nikotinu na plod a dochází k hypertenzi (Yu-jing Gao et al. 2005)

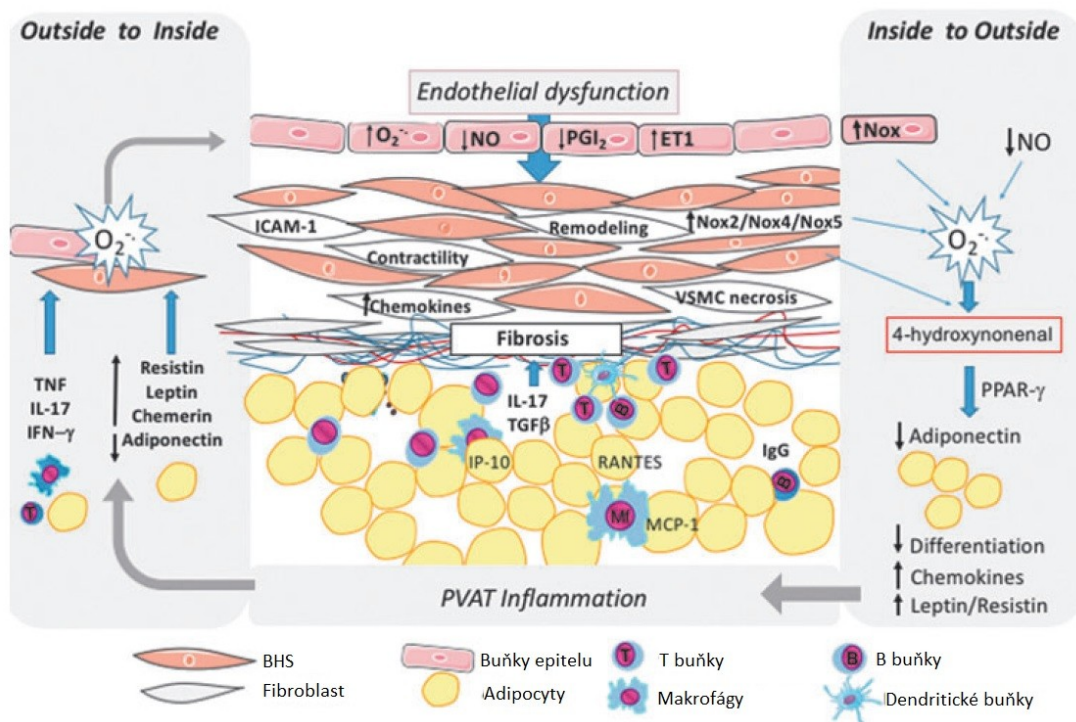
## 5. Komunikace PVAT s cévní stěnou

Komunikace PVAT s cévní stěnou může být narušena při nemocích jako je ateroskleróza a hypertenze (Rajsheker et al. 2010). Komunikace mezi PVAT a buňkami cévní stěny se vyskytuje na více úrovních (Rajsheker et al. 2010). To, že PVAT nemá žádnou větší bariéru, která by ji oddělovala od cévní stěny, ukazuje, že látky vylučované adipocyty mohou snadno získat přístup do stěny cév (Rajsheker et al. 2010; Chatterjee et al. 2013).

Stejně jako ostatní depotní tukové tkáně, vylučuje PVAT biologicky účinné látky, které působí jak endokrinní, tak parakrinní cestou (Brown et al. 2014). Mezi PVAT a krevní stěnou může zřejmě probíhat výměna zánětlivých buněk nebo preadipocytů a nízko molekulárních látek, což může dále vést k akceleraci zánětu nebo narušení mechanismu pro opravu cév. Migraci buněk mezi cévní stěnou a AT mohou ovlivnit mediátory jako chemokiny MCP-1 a IL-6, ale i jiné například visfatin nebo leptin (Rajsheker et al. 2010).

Perivaskulární adipocyty, které obklopují různé cévy, jsou biologicky a funkčně odlišné. Některé funkce PVAT mohou přispívat k vaskulární homeostázi, primární rolí stále zůstává patologická role v kardiovaskulárních chorobách (Rajsheker et al. 2010).

Adipokiny exprimované v PVAT a zánětlivé cytokiny ovlivňují buňky endotelu (EC), VSMC i dalších buněk cévní stěny, studie vaskulárních poškození vedly k nové teorii signalizace, a to k pojetí zvenčí dovnitř (Inside to Outside) viz. Obr. 4. Tento koncept odkazuje na bioaktivní sloučeniny uvolněné z cévní stěny nebo srdce při oxidativním stresu – ty pak jsou schopné biosynteticky řídit aktivitu sousední PVAT nebo EAT. Tento mechanismus, který zapříčiní oxidační stres či dysfunkce může ovlivnit metabolismus okolní AT (Guzik and Cosentino 2018).



Obrázek 4: Interakce mezi PVAT a vaskulární stěnou komponenty- Interakce „zvenčí dovnitř“ a „z uvnitř ven“, použité zkratky: IFN $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ), IgG (imunoglobulin G), IL (interleukin), ICAM-1 (intercelulární adhezivní molekula -1), PPAR- $\gamma$  (peroxisom proliferace aktivovaný receptor gama), TNF (tumor nekrotizující faktor) (Guzik and Cosentino 2018)

## 6. Změny spojené s PVAT

Výzkumy posledních let naznačují, že PVAT reaguje na mechanické vnitřní poranění cév a reguluje tvorbu neointimy (nová vnitřní vrstva cévní stěny) prostřednictvím faktorů, které mimo jiné podporují růst buněk hladkého svalstva a neovaskularizaci (Horimatsu, Kim, and Weintraub 2017). PVAT může regulovat řadu cest, které jsou spojené s patogenezi tvorby neointimy. Dosud dostupná data ukazují, že fenotypové změny PVAT se objevují brzy po vaskulárním poškození (Horimatsu, Kim, and Weintraub 2017). Ty stimulují zánět (IL-6, TNF $\alpha$ ), proliferaci VSMC a neovaskularizaci. Neointima se tvoří až po mechanickém poškození arteriálního endotelu, které je doprovázeno lokálním nárůstem makrofágů a jiných zánětlivých buněk, produkcí chemokinů, které způsobí migraci VSMC a adventiálních fibroblastů do poškozené intimální vrstvy a zahájí neovaskularizaci (Horimatsu, Kim, and Weintraub 2017). Přestože PVAT může podporovat zánět při ateroskleróze prostřednictvím akumulace makrofágů, některé důkazy ukazují, že PVAT má také další proaterogenní vlastnosti, které mohou souviset s její schopností indukovat termogenezi a metabolizovat mastné kyseliny. Studie na knock-out myších ukázaly, že aortální PVAT, která postrádá AMK $\alpha$ 1 (aktivovaná protein kináza  $\alpha$  1) ztrácí obranný efekt, je to pravděpodobně způsobeno redukcí exprese adi-



ponektinu. V této studii byly u knock-out zvířat také pozorovány morfologické změny PVAT ve složení BAT a WAT (Almabrouk et al. 2017).

## **7. Onemocnění spojené s PVAT**

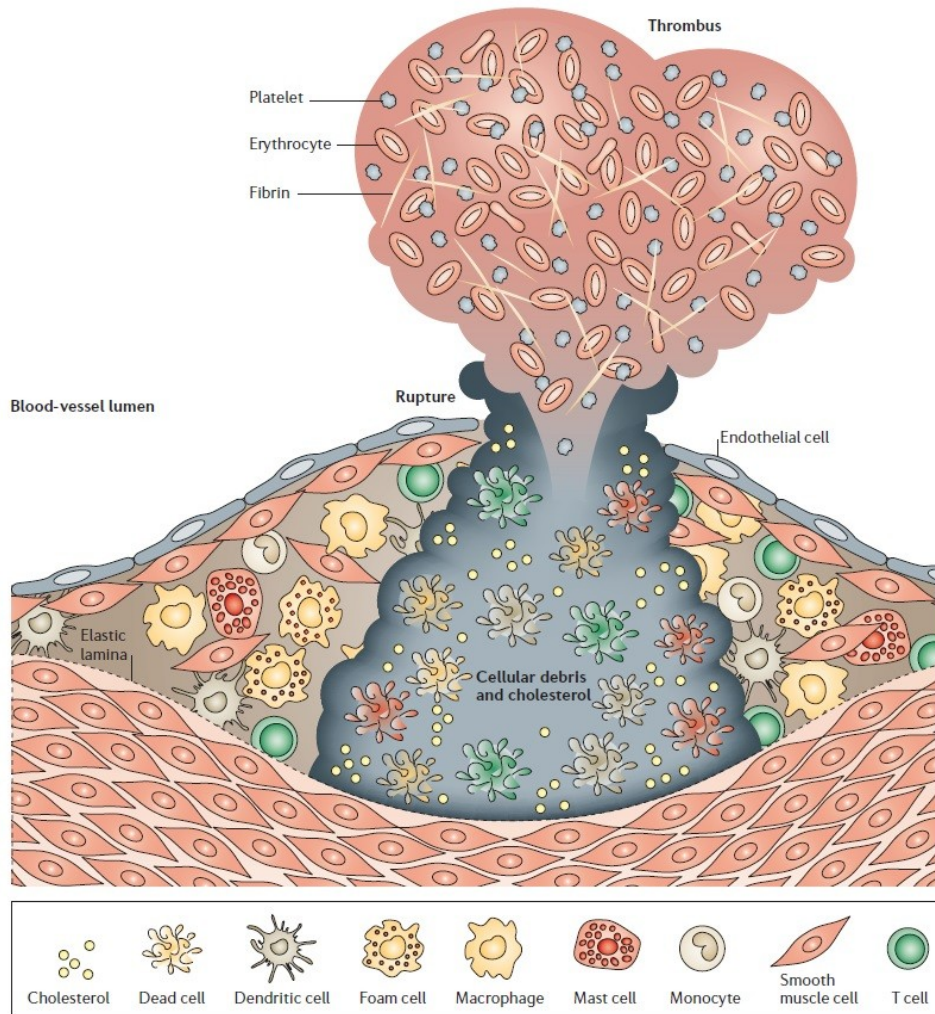
Může se jednat o změny morfologické, strukturální i funkční, které byly pozorovány u onemocnění vaskulárního systému spojené s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Patří sem především ateroskleróza, hypertenze, aneurysma břišní aorty (AAA) a diabetická vaskulopatie (Nosalski and Guzik 2017).

### **7.1. Ateroskleróza**

Ateroskleróza je chronické zánětlivé onemocnění cév, které je doprovázeno imunologickou reakcí. Zahrnuje tvorbu lézí, které lze charakterizovat nárůstem plaků, jež jsou složeny z lipidů, nekrotických buněk, hladké svaloviny postižené zánětem, buněk endotelu, pěnových buněk. V neposlední řadě je doprovázen chronickým zánětem (Hansson and Libby 2006). Je jednou z hlavních příčin vzniku infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (Karadimou et al. 2018). I přesto se předpokládá, že ateroskleróza je především intraluminální a subendoteliální proces zprostředkovaný převážně nadměrným ukládáním lipidových částic, . Může PVAT přímo přispívat k tomuto onemocnění prostřednictvím uvolňování prozánětlivých cytokinů, čímž lokálně zvyšuje aterogenezi v postižených cévách (Bays 2011). Existují regulační mechanismy, které řídí imunitní odpověď při aterogenezi (Clement et al. 2014). Jedním z těchto regulačních mechanismů je netrin -1, který je zodpovědný za nárůst buněk hladkého svalstva (Gils et al. 2012). Tento protein je dále schopen inhibovat MCP-1 a tak přerušit migraci makrofágů z kostní dřeně a zastavit vývoj buněčné linie (Taylor et al. 2016). Zároveň se během vývoje plaků může narušit vnitřní elastická lamina a usnadnit tak migraci buněk hladkého svalstva do intimy (Gils et al. 2012). Ukazuje se, že brzké projevy aterosklerózy se projevují již v lidských fetálních aortách a jsou velmi zvýšené u potomků matek s hypercholesterolémií v těhotenství (Yu-jing Gao et al. 2005). Mezi nejvýraznější rizikové faktory rozvoje aterosklerózy patří krevní tlak, hladina sérového cholesterolu a obezita (Napoli et al. 1997). V důsledku proudění krve v krevním oběhu se aterosklerotické plaky primárně objevují v oblastech turbulentního proudění, kde dochází k namáhání výstelky cév (endotelu). Tyto léze jsou tvořené VSMC, nekrotickými zbytky bohatými na lipidy a extracelulární matrix, která uzavírá nekrotické jádro s lipidy. Plaky se později stávají složitější a narůstající léze mohou být velké až tak, že dojde k zablokování průtoku krve. Nejzávažnější je vznik trombu



nebo krevní sraženiny, které mohou vést k infarktu tj. přerušení krevního toku v dané cévě. V častých případech je trombóza doprovázena i rupturou léze, která následně obturuje danou cévu v těle (Lusis 2000).

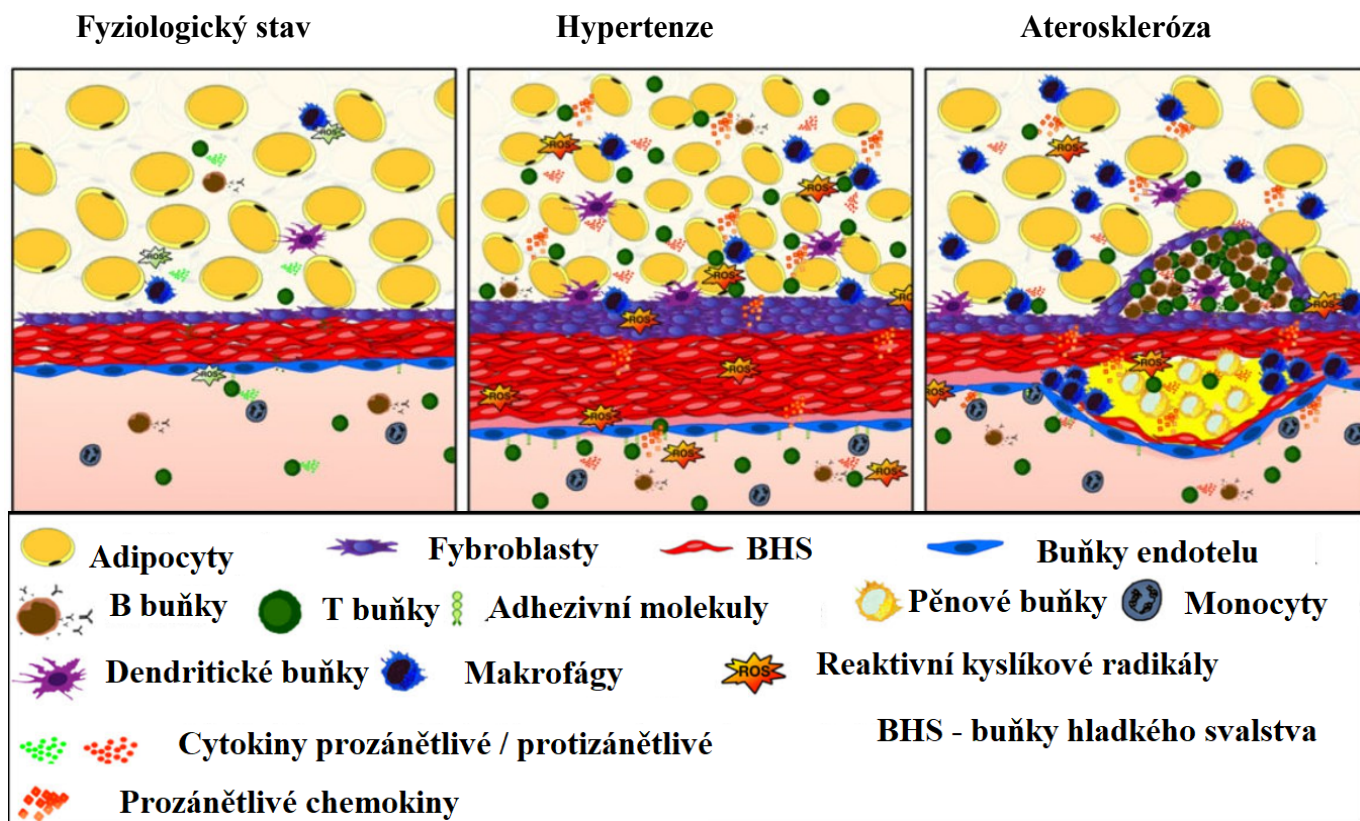


Obrázek 5: Ruptura plaku a trombóza. Dojde k aktivaci imunitních buněk – T buňky, žírné buňky a makrofágy. Proteázy mohou destabilizovat kolagenovou čepičku plaku, oslabený plak je pak vystaven arteriálnímu krevnímu tlaku. Při ruptuře plaku dochází k obnažení subendoteliálních struktur a vzniku trombu. Trombus může dojít k uzavření lumen tepny a k akutní ischemii postiženého orgánu (Hansson and Libby 2006)

## 7.2.Hypertenze

Hypertenze je spojena s vaskulární dysfunkcí, nemusí se jednat jen o jeden z vyvolávajících faktorů, ale může jít i o důsledek remodelace při chronickém zvýšení krevního tlaku (Szasz and Webb 2012). Hypertenze je také spojena s menším objemem PVAT a sníženými antikotraktilní účinky PVAT (Fernández-Alfonso et al. 2018). Hypertenze vyvolává změny

ve struktuře a funkci periaortické struktury (Fernández-Alfonso et al. 2018). Je spojena s aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a zvýšením vaskulárního oxidativního stresu. (Nosalski and Guzik 2017). Při testování spontánně hypertenzní potkanů (SHR) bylo zjištěno, že mají méně mesenterické PVAT s menšími adipocyty a obecně nižší hladinu leptinu a lipidů ve srovnání s kontrolními zvířaty (WKR) (Castro et al. 2006).



Obrázek 6: Porovnání fyziologického stavu PVAT ve srovnání s PVAT při hypertenzi a aterosklerózou. Převzato a upraveno podle (Nosalski and Guzik 2017)

### 7.3. Aneurysma břišní aorty (AAA)

Jedná se o zánětlivé onemocnění, které je doprovázeno výraznými změnami v buněčném složení aortální stěny a PVAT. Toto onemocnění se často vyskytuje zároveň s aterosklerózou (Nosalski and Guzik 2017). Zánětlivé buňky, které se podílí na tvorbě AAA, jsou neutrofilů, makrofágy, žírné buňky a B a T buňky (Sagan et al. 2012). Při tvorbě zánětu dochází k infiltraci leukocytů a produkci cytokinů, které se podílejí na tvorbě trombu při AAA (Sagan et al. 2012). Objem samotného trombu může být v pozitivní korelaci s výskytem kardiovaskulárních příhod u pacientů (Sagan et al. 2012). Vlivem rychlého růstu některých trombů, může dojít k poškození cévní stěny (Sagan et al. 2012). Tyto tromby obsahují velké množství fibri-

nu, krevních destiček i krystalů cholesterolu. Vlivem kolonizujícího trombu, který je zdrojem enzymů a faktorů jako je elastáza či peroxid vodíku, dochází pak k degradaci cévní stěny (Sagan et al. 2012). Navzdory tomu se ukazuje, že hypercholesterolémie není hlavním spouštěčem nemoci, jak se původně předpokládalo. Přesto se dá říci, že obezita podporuje zánět v periaortické AT a zvyšuje tak náchylnost k indukovanému AAA (Police et al. 2009).

## 8. Závěr

Tuková tkáň exprimuje velké množství hormonů v těle a je zodpovědná za prozánětlivé i protizánětlivé reakce organismu. Na jejím fungování se podílí mnoho látek s endokrinní funkcí. Efekty těchto adipokinů, produkovaných buňkami tukové tkáně, jsou stále předmětem výzkumu. Jejich objevení a efekty na tkáň by nám měly více ujasnit některé dosud neznámé příčiny vzniku onemocnění.

Perivaskulární tuková tkáň je blíže specifický druh tukové tkáně. Vzhledem k bezprostřední vzdálenosti od cévní stěny a neexistenci bariéry mezi těmito tkáněmi, byla pozornost zaměřena zejména na vztah ke kardiovaskulárním onemocněním. U lidí tato tuková tkáň obklopuje v různé míře všechny cévy s výjimkou mozkových cév a lze tedy přepokládat celkové ovlivnění cévního řečiště. Tento druh tukové tkáně se dále člení podle své lokalizace, přičemž byly prokázány i rozdíly mezi perivaskulárními tkáněmi izolovanými z jednoho jedince.

Většina studií prokázala pozitivní regulační význam perivaskulární tukové tkáně za fyziologických podmínek, nicméně její dysfunkce či nadbytek může i negativně ovlivnit přiléhající arteriální stěnu. Nejlépe je prokázán vliv prozánětlivých změn v perivaskulární tukové tkáni na aterogenezi a rozvoj aterosklerotického plaku. Komplikací tohoto plaku pak může být obturace cévního lumen a porucha zásobování krví v příslušné oblasti. Vznik aterosklerózy však není jediným onemocněním se vztahem k perivaskulární tukové tkáni, k dalším patří i chronické zvýšení tlaku (hypertenze) a aneurysma břišní aorty.

Vzhledem k epidemickému rozměru nadváhy a obezity a tím i zdravotních dopadů s nimi spojenými, bude perivaskulární tuková tkáň předmětem výzkumu v dalších letech. Nové studie zaměřené na detailní složení a funkci za fyziologických i patologických okolností by mohly objasnit, jak lépe předcházet vzniku některých druhů tuku a zároveň, jak předcházet vzniku onemocnění kardiovaskulárního systému spojených s dysfunkcí tukové tkáně.

## 9. Použitá literatura

- Ahima, Rexford S, and Jeffery S Flier. 2000. "Adipose Tissue as an Endocrine Organ" 11 (8):327–32.
- Alexopoulos, Nikolaos, Demosthenes Katsitris, and Paolo Raggi. 2014. "Visceral Adipose Tissue as a Source of Inflammation and Promoter of Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 233 (1). Elsevier Ltd:104–12. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023>.
- Almabrouk, Tarek A.M., Azizah B. Ugusman, Omar J. Katwan, Ian P. Salt, and Simon Kennedy. 2017a. "Deletion of AMPK $\alpha$ 1 Attenuates the Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue (PVAT) and Reduces Adiponectin Release." *British Journal of Pharmacology* 174 (20):3398–3410. <https://doi.org/10.1111/bph.13633>.
- Almabrouk, Tarek A M, Azizah B Ugusman, Omar J Katwan, Ian P Salt, and Simon Kennedy. 2017b. "Deletion of AMPK  $\alpha$  1 Attenuates the Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue ( PVAT ) and Reduces Adiponectin Release Tables of Links." <https://doi.org/10.1111/bph.13633>.
- Aouadi, Myriam, Michaela Tencerova, Pranitha Vangala, Joseph C Yawe, Sarah M Nicoloro, Shinya U Amano, Jessica L Cohen, and Michael P Czech. 2013. "Gene Silencing in Adipose Tissue Macrophages Regulates Whole-Body Metabolism in Obese Mice," 1–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300492110/-/DCSupplemental.www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1300492110>.
- Bays, Harold E. 2011. "Adiposopathy Is ' Sick Fat ' a Cardiovascular Disease ?" 57 (25). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.038>.
- Bergman, Richard N, Stella P Kim, Isabel R Hsu, Karyn J Catalano, Jenny D Chiu, Morvarid Kabir, Joyce M Richey, and Marilyn Ader. 2007. "Abdominal Obesity : Role in the Pathophysiology of Metabolic Disease and Cardiovascular Risk" 120:3–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.11.012>.
- Bolbrinker, J, P Stucchi, A I De Heras, B Merino, and S Arribas. 2008. "Comparative Expression Analysis of the Renin – Angiotensin System Components between White and Brown Perivascular Adipose Tissue." *Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0284>.
- Bourin, Philippe, Bruce A Bunnell, Louis Casteilla, Massimo Dominici, Adam J Katz, Keith L March, Heinz Redl, J Peter Rubin, Kotaro Yoshimura, and Jeffrey M. Gimble. 2013. "Stromal Cells from the Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction and Culture Expanded Adipose Tissue-Derived Stromal/ Stem Cells: A Joint Statement of the International Federation for Adipose Therapeutics (IFATS) and Science and the International S." *Cytotherapy* 15 (6):641–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.006.Stromal>.
- Bourlier, V, A Miranville, S De Barros, M Maumus, C Sengenès, J Galitzky, M Lafontan, F Karpe, K N Frayn, and A Bouloumié. 2008. "Remodeling Phenotype of Human Subcutaneous Adipose Tissue Macrophages," 806–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.724096>.
- Bozaoglu, Kiyem, David Segal, Katherine A Shields, Nik Cummings, Joanne E Curran, Anthony G Comuzzie, Michael C Mahaney, et al. 2009. "Chemerin Is Associated with Metabolic Syndrome Phenotypes in a Mexican-American Population" 94 (July):3085–

88. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1833>.
- Brown, Nicholas K, Zhou Zhou, Jifeng Zhang, Rong Zeng, Jiarui Wu, Daniel T Eitzman, Y Eugene Chen, and Lin Chang. 2014. "Perivascular Adipose Tissue in Vascular Function and Disease," 1621–31. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303029>.
- Canello, Raffaella, Corneliu Henegar, Nathalie Viguerie, Soraya Taleb, Christine Poitou, Christine Rouault, Muriel Coupaye, et al. 2005. "Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects after Surgery-Induced Weight Loss." *Diabetes* 54 (8):2277–86. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2277>.
- Cannon, B., and J. Negergaard. 2004. "Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance." *Physiological Reviews* 84 (1):277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.
- Castro, Javier De, Diana Herold, Galyna Dubrovskaya, Silvia Arribas, M Carmen Gonza, Isabel Aranguez, Friedrich C Luft, M Pilar Ramos, Maik Gollasch, and Maria S Ferna. 2006. "Perivascular Adipose Tissue and Mesenteric Vascular Function in Spontaneously Hypertensive Rats." <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000220381.40739.dd>.
- Chang, Lin, Luis Villacorta, Rongxia Li, Milton Hamblin, Wei Xu, Chunyan Dou, Jifeng Zhang, Jiarui Wu, Rong Zeng, and Y Eugene Chen. 2012. "Loss of Perivascular Adipose Tissue on Peroxisome Proliferator – Activated Receptor-  $\alpha$  Deletion in Smooth Muscle Cells Impairs Intravascular Thermoregulation And." <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104489>.
- Chatterjee, Tapan K., Bruce J. Aronow, Wilson S. Tong, David Manka, Yaoliang Tang, Vladimir Y. Bogdanov, Dusten Unruh, et al. 2013. "Human Coronary Artery Perivascular Adipocytes Overexpress Genes Responsible for Regulating Vascular Morphology, Inflammation, and Hemostasis." *Physiological Genomics* 45 (16):697–709. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00042.2013>.
- Chatterjee, Tapan K., Lynn L. Stoll, Gerene M. Denning, Allan Harrelson, Andra L. Blomkalns, Gila Idelman, Florence G. Rothenberg, et al. 2009. "Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes: Influence of High-Fat Feeding." *Circulation Research* 104 (4):541–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.182998>.
- Chatterjee, Tapan K, Lynn L Stoll, Gerene M Denning, Allan Harrelson, L Andra, Gila Idelman, Florence G Rothenberg, et al. 2009. "Proinflammatory Phenotype of Perivascular Adipocytes:Influence of High -Fat Feeding" 104 (4):541–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.182998.Pro-inflammatory>.
- Chen, Yong, Ruping Pan, and Alexander Pfeifer. 2017. "Regulation of Brown and Beige Fat by MicroRNAs." *Pharmacology and Therapeutics* 170. Elsevier Inc.:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.004>.
- 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" 46:2347–55. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>.

- Clement, Marc, Kevin Guedj, Francesco Andreatta, Marion Morvan, Laetitia Bey, Jamila Khallou-laschet, Anh-thu Gaston, et al. 2014. "Control of the T Follicular Helper – Germinal Center B-Cell Tertiary Lymphoid Organ Development." <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010988>.
- Costa, Rafael M, Karla B Neves, Rita C Tostes, and Nbia S Lobato. 2018. "Perivascular Adipose Tissue as a Relevant Fat Depot for Cardiovascular Risk in Obesity" 9 (March):1–17. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00253>.
- Cousin, B, A Galinier, C Segafredo, M Nibbelink, M Andre, L Casteilla, and L Pe. 2005. "Adipose Tissues as an Ancestral Immune Organ : Site-Specific Change in Obesity" 579:3487–92. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.05.031>.
- Cypess, Aaron M., Sanaz Lehman, Gethin Williams, Ilan Tal, Dean Rodman, Allison B. Goldfine, Frank C. Kuo, et al. 2009. "Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans." *New England Journal of Medicine* 360 (15):1509–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>.Identification.
- Desprs, Jean-pierre, Isabelle Lemieux, Jean Bergeron, Philippe Pibarot, Patrick Mathieu, Eric Larose, Olivier F Bertrand, and Paul Poirier. 2008. "Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome : Contribution to Global Cardiometabolic Risk." <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.159228>.
- Fasshauer, Mathias, and Matthias Blu. 2015. "Adipokines in Health and Disease" 36 (7):461–70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>.
- Fernández-Alfonso, Maria S., Somoza Beatriz, Tsvetkov Dmitry, Artur Kuczmanski, Mick Dashwood, and Marta Gil-Ortega. 2018. "Role of Perivascular Adipose Tissue in Health and Disease" 8 (January):23–59. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170004>.
- Fitzgibbons, Timothy P, Sophia Kogan, Myriam Aouadi, Greg M Hendricks, Juerg Straubhaar, and Michael P Czech. 2011. "Similarity of Mouse Perivascular and Brown Adipose Tissues and Their Resistance to Diet-Induced Inflammation," 1425–37. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>.
- Fonseca-Alaniz, Miriam Helena, Julie Takada, Maria Isabel Cardoso Alonso-vale, and Fabio Bessa Lima. 2007. "Adipose Tissue as an Endocrine Organ : From Theory to Practice" 83:192–203. <https://doi.org/10.2223/JPED.1709>.
- Gao, Y-j, C Lu, L-y Su, A M Sharma, and Rmkw Lee. 2007. "Modulation of Vascular Function by Perivascular Adipose Tissue : The Role of Endothelium and Hydrogen Peroxide," 323–31. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707228>.
- Gao, Yu-jing, Alison C Holloway, Zhao-hua Zeng, Gareth E Lim, James J Petrik, Warren G Foster, Robert M K W Lee, et al. 2005. "Prenatal Exposure to Nicotine Causes Postnatal Obesity and Altered Perivascular Adipose Tissue Function."
- Gao, Yu Jing, Kumiko Takemori, Li Ying Su, Wen Sheng An, Chao Lu, Arya M. Sharma, and Robert M.K.W. Lee. 2006. "Perivascular Adipose Tissue Promotes Vasoconstriction: The Role of Superoxide Anion." *Cardiovascular Research* 71 (2):363–73. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.03.013>.
- Gil-Ortega, Marta, Beatriz Somoza, Yu Huang, Maik Gollasch, and Maria S. Fernández-Alfonso. 2015. "Regional Differences in Perivascular Adipose Tissue Impacting



- Vascular Homeostasis.” *Trends in Endocrinology & Metabolism* 26 (7). Elsevier Current Trends:367–75. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2015.04.003>.
- Gils, Janine M Van, Merran C Derby, Luciana R Fernandes, Bhama Ramkhelawon, Tathagat D Ray, Katey J Rayner, Sajesh Parathath, et al. 2012. “The Neuroimmune Guidance Cue Netrin-1 Promotes Atherosclerosis by Inhibiting Macrophage Emigration from Plaques” 13 (2):136–43. <https://doi.org/10.1038/ni.2205>.The.
- Grant, Ryan, Yun-Hee Youm, and Ravussin Anthony. 2013. “Quantification of Adipose Tissue Leukocytosis in Obesity” 1040:195–209. <https://doi.org/10.1007/978-1-62703-523-1>.
- Guzik, Tomasz J, and Francesco Cosentino. 2018. “Epigenetics and Immunometabolism in Diabetes and Aging” 29 (3):257–74. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7299>.
- Hagita, Sumihiko, Maximillian A Rogers, Tan Pham, Jennifer R Wen, Andrew K Mlynarchik, Masanori Aikawa, and Elena Aikawa. 2018. “Transcriptional Control of Intestinal Cholesterol Absorption, Adipose Energy Expenditure and Lipid Handling by Sortilin.” *Scientific Reports* 8 (1):9006. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27416-y>.
- Hansson, Göran K., and Peter Libby. 2006. “The Immune Response in Atherosclerosis: A Double-Edged Sword.” *Nature Reviews Immunology* 6 (7):508–19. <https://doi.org/10.1038/nri1882>.
- Harms, Matthew, and Patrick Seale. 2013. “Review Brown and Beige Fat : Development , Function and Therapeutic Potential” 19 (10). <https://doi.org/10.1038/nm.3361>.
- Henrichot, Elvire, Cristiana E Juge-aubry, Jean-claude Pache, Valdimir Velebit, Jean-michel Dayer, Paolo Meda, Carlo Chizzolini, and Christoph A Meier. 2005. “Production of Chemokines by Perivascular Adipose Tissue A Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis ?” <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000188508.40052.35>.
- Hildebrand, Staffan, Jasmin Stümer, and Alexander Pfeifer. 2018. “PVAT and Its Relation to Brown , Beige , and White Adipose Tissue in Development and Function” 9 (February):1–10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00070>.
- Horimatsu, Tetsuo, Ha Won Kim, and Neal L Weintraub. 2017. “The Role of Perivascular Adipose Tissue in Non-Atherosclerotic Vascular Disease” 8 (November):1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00969>.
- Iacobellis, Gianluca. 2014. “Epicardial Adipose Tissue in Endocrine and Metabolic Diseases,” 8–15. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0099-4>.
- Iacobellis, Gianluca, Yu-jing Gao, and Arya M Sharma. 2008. “Do Cardiac and Perivascular Adipose Tissue Play a Role in Atherosclerosis ?”
- Ibrahim, M Mohsen. 2009. “Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue :,” 11–18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>.
- Jo, Junghyo, Oksana Gavrilova, Stephanie Pack, William Jou, Shawn Mullen, Anne E Sumner, Samuel W Cushman, and Vipul Periwal. 2009. “Hypertrophy and / or Hyperplasia : Dynamics of Adipose Tissue Growth” 5 (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000324>.



- Karadimou, Glykeria, Lasse Folkersen, Martin Berg, Ljubica Perisic, Andrea Discacciati, Joy Roy, K Hansson, Jonas Persson, and Gabrielle Paulsson-berne. 2018. “Low TLR7 Gene Expression in Atherosclerotic Plaques Is Associated with Major Adverse Cardio- and Cerebrovascular Events,” no. July:30–39. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw231>.
- Kershaw, Erin E, and Jeffrey S Flier. 2004. “Adipose Tissue as an Endocrine Organ” 89 (March):2548–56. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.
- Lee, Mi-jeong, Yuanyuan Wu, and Susan K Fried. 2013. “Molecular Aspects of Medicine Adipose Tissue Heterogeneity : Implication of Depot Differences in Adipose Tissue for Obesity Complications.” *Molecular Aspects of Medicine* 34 (1). Elsevier Ltd:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.10.001>.
- Li, Sha, Hui-Wen Zhang, Yuan-Lin Guo, Na-Qiong Wu, Cheng-Gang Zhu, Xi Zhao, Di Sun, et al. 2018. “Familial Hypercholesterolemia in Very Young Myocardial Infarction.” *Scientific Reports* 8 (1). Springer US:8861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27248-w>.
- Lichtenbelt, Wouter D Van Marken, Joost W Vanhommerig, Nanda M Smulders, Gerrit J Kemerink, Nicole D Bouvy, Patrick Schrauwen, and G J Jaap Teule. 2009. “Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men.”
- Lucarelli, E., L. Sangiorgi, S. Benassi, D. Donati, G. A. Gobbi, P. Picci, A. Vacca, and D. Ribatti. 2018. “Angiogenesis in Lipoma: An Experimental Study in the Chick Embryo Chorioallantoic Membrane.” *International Journal of Molecular Medicine* 4 (6). BioMed Central:593–96. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1481-z>.
- Lumeng, Carey N, Jennifer L Bodzin, and Alan R Saltiel. 2007. “Obesity Induces a Phenotypic Switch in Adipose Tissue Macrophage Polarization” 117 (1). <https://doi.org/10.1172/JCI29881.both>.
- Lusis, Aj. 2000. “Atherosclerosis.” *Nature* 407 (6801):233–41. <https://doi.org/10.1038/35025203.Atherosclerosis>.
- Maenhaut, Nele, and Johan Van De Voorde. 2011. “Regulation of Vascular Tone by Adipocytes,” no. Figure 2.
- Malinowski, Marcin, Marek A Deja, Krzysztof S Gołba, Tomasz Roleder, Jolanta Biernat, and Stanisław Wos. 2007. “Perivascular Tissue of Internal Thoracic Artery Releases Potent Nitric Oxide and Prostacyclin-Independent Anticontractile Factor §” 33 (May):225–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.11.007>.
- Mazurek, Tomasz, and Grzegorz Opolski. 2015. “Pericoronary Adipose Tissue : A Novel Therapeutic Target in Obesity-Related Coronary Atherosclerosis Pericoronary Adipose Tissue : A Novel Therapeutic Target in Obesity-Related Coronary Atherosclerosis” 5724. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.933685>.
- Mazurek, Tomasz, LiFeng Zhang, Andrew Zalewski, John D. Mannion, James T. Diehl, Hwya Arafat, Lea Sarov-Blat, et al. 2003. “Human Epicardial Adipose Tissue Is a Source of Inflammatory Mediators.” *Circulation* 108 (20):2460–66. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>.
- Napoli, Claudio, Francesco Paolo D Armiento, Francesco Paolo Mancini, Alfredo Postiglione, and Joseph L Witztum. 1997. “Fatty Streak Formation Occurs in Human Fetal Aortas

- and Is Greatly Enhanced by Maternal Hypercholesterolemia” 100 (11):2680–90.
- Nosalski, Ryszard, and Tomasz J. Guzik. 2017. “Perivascular Adipose Tissue Inflammation in Vascular Disease.” *British Journal of Pharmacology* 174 (20):3496–3513. <https://doi.org/10.1111/bph.13705>.
- Ouchi, Noriyuki, Jennifer L Parker, Jesse J Lugus, and Kenneth Walsh. 2011. “Adipokines in Inflammation and Metabolic Disease” 11 (FEbRuARy). <https://doi.org/10.1038/nri2921>.
- Ozen, Gulsev, Armond Daci, Xavier Norel, and Gokce Topal. 2015. “Human Perivascular Adipose Tissue Dysfunction as a Cause of Vascular Disease: Focus on Vascular Tone and Wall Remodeling.” *European Journal of Pharmacology* 766. Elsevier:16–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.09.012>.
- Padilla, Jaume, Nathan T Jenkins, Victoria J Vieira-potter, and M Harold Laughlin. 2013. “Divergent Phenotype of Rat Thoracic and Abdominal Perivascular Adipose Tissues,” 543–52. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00567.2012>.
- Pinkney, J H, and S W Coppack. 1998. “Adipose Tissue as an Endocrine and Paracrine Organ.”
- Police, Sara B, Sean E Thatcher, Richard Charnigo, Alan Daugherty, and Lisa A Cassis. 2009. “Obesity Promotes Inflammation in Periaortic Adipose Tissue and Angiotensin II – Induced Abdominal Aortic Aneurysm Formation.” <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192658>.
- Porter, Stacy A., and Joseph M. Massaro. 2009. “Abdominal Subcutaneous Adipose Tissue : A Protective Fat Depot ?,” no. March. <https://doi.org/10.2337/dc08-2280>.
- Pou, Karla M, Joseph M Massaro, Udo Hoffmann, Ramachandran S Vasan, Pal Maurovich-horvat, Martin G Larson, John F Keaney, et al. 2007. “Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes Are Cross-Sectionally Related to Markers of Inflammation And.” <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509>.
- Pouliot, Marie-Christine, Jean-pierre Desprk, Simone Lemieux, Sital Moorjani, Claude Bouchard, Angelo Tremblay, and Paul J Lupien. 1994. “Waist Circumference and Abdominal Sagittal Diameter: Best Simple Anthropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in Men and Women” 73.
- Rabkin, S W. 2007. “Epicardial Fat : Properties , Function and Relationship,” 253–61. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x>.
- Rajsheker, Srinivas, David Manka, Andra L Blomkalns, Tapan K Chatterjee, Lynn L Stoll, and Neal L Weintraub. 2010. “Crosstalk between Perivascular Adipose Tissue and Blood Vessels.” *Current Opinion in Pharmacology* 10 (2). Elsevier Ltd:191–96. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.11.005>.
- Sacks, Harold S, and John N Fain. 2007. “Human Epicardial Adipose Tissue : A Review.” <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.019>.
- Sagan, Agnieszka, Wojciech Mrowiecki, Tomasz P Mikołajczyk, Karol Urbanski, Mateusz Siedlinski, Ryszard Nosalski, Ryszard Korbust, and Tomasz J Guzik. 2012. “Local Inflammation Is Associated with Aortic Thrombus Formation in Abdominal Aortic

- Aneurysms,” 812–23. <https://doi.org/10.1160/TH12-05-0339>.
- Saxton, Sophie, Amy Watkins, and Anthony Heagerty. 2015. “STIMULATION OF SYMPATHETIC NERVES WITHIN PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE CAUSES THE RELEASE OF VASOACTIVE RELAXING FACTORS,” 119–20.
- Schlett, C L, J M Massaro, S J Lehman, F Bamberg, C J O Donnell, C S Fox, and U Hoffmann. 2009. “Novel Measurements of Periaortic Adipose Tissue in Comparison to Anthropometric Measures of Obesity , and Abdominal Adipose Tissue,” 226–32. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.267>.
- Seale, Patrick, Bryan Bjork, Wenli Yang, Shingo Kajimura, Shihuan Kuang, Srikrupa Devarakonda, Sherry Chin, et al. 2008. “PRDM16 Controls a Brown Fat/Skeletal Muscle Switch Patrick” 454 (7207):617–32. <https://doi.org/10.1038/nature07182.PRDM16>.
- Singh, Prachi, Timothy E. Peterson, and H. Fatima Sert-Kuniyoshi. 2013. “Leptin Signaling in Adipose Tissue: Role in Lipid Accumulation and Weight Gain” 111 (5):599–603. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.273656.Leptin>.
- Singh, Prachi, Pragya Sharma, Karine R Sahakyan, Diane E Davison, Fatima H Sert-, Abel Romero-corrall, James M Swain, Michael D Jensen, Tomas Kara, and Virend K Somers. 2016. “Differential Effects of Leptin on Adiponectin Expression with Weight Gain versus Obesity” 40 (2):266–74. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.181.Differential>.
- Spradley, Frank T, Dao H Ho, and Jennifer S Pollock. 2016. “Dahl SS Rats Demonstrate Enhanced Aortic Perivascular Adipose Tissue-Mediated Buffering of Vasoconstriction through Activation of NOS in the Endothelium.” *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 310:286–96. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00469.2014>.
- Su, Chien wen, Chih-Yu Chen, Yali Li, Shao Rong Long, William Massey, Deepak Vijaya Kumar, W. Allan Walker, and Hai Ning Shi. 2018. “Helminth Infection Protects against High Fat Diet-Induced Obesity via Induction of Alternatively Activated Macrophages.” *Scientific Reports* 8 (1). Springer US:4607. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22920-7>.
- Szasz, Theodora, and R Clinton Webb. 2012. “Perivascular Adipose Tissue : More than Just Structural Support” 12:1–12. <https://doi.org/10.1042/CS20110151>.
- Takaoka, Minoru, Daisuke Nagata, Shinji Kihara, Iichiro Shimomura, Yu Kimura, Yasuhiko Tabata, Yoshihiko Saito, Ryoza Nagai, and Masataka Sata. 2009. “Periadventitial Adipose Tissue Plays a Critical Role in Vascular Remodeling.” <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199653>.
- Taylor, Lewis, Maximillian Hugo Brodermann, David Mcaffary, and Asif Jilani Iqbal. 2016. “Netrin-1 Reduces Monocyte and Macrophage Chemotaxis towards the Complement Component C5a,” 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160685>.
- Tedgui, A. 2006. “Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways.” *Physiological Reviews* 86 (2):515–81. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2005>.
- Thanassoulis, George, Joseph M. Massaro, Erin Corsini, Ian Rogers, Christopher L. Schlett, James B. Meigs, Udo Hoffmann, Christopher J. O’Donnell, and Caroline S. Fox. 2012. “Periaortic Adipose Tissue and Aortic Dimensions in the Framingham Heart Study.” *Journal of the American Heart Association* 1 (6):1–9.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000885>.

- Tran, Thien, and Ronald Kahn. 2010. "Transplantation of Adipose Tissue and Adipose-Derived Stem Cells as a Tool to Study Metabolic Physiology and for Treatment of Disease." *Nat Rev Endocrinol* 71 (4):195–213.  
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.20.Transplantation>.
- Trayhurn, Paul, and John H. Beattie. 2001. "Physiological Role of Adipose Tissue: White Adipose Tissue as an Endocrine and Secretory Organ." *Proceedings of the Nutrition Society* 60 (03):329–39. <https://doi.org/10.1079/PNS200194>.
- Trayhurn, Paul, and I. Stuart Wood. 2004. "Adipokines: Inflammation and the Pleiotropic Role of White Adipose Tissue." *British Journal of Nutrition* 92 (03):347.  
<https://doi.org/10.1079/BJN20041213>.
- Verhagen, Sandra N, and Frank L J Visseren. 2011. "Perivascular Adipose Tissue as a Cause of Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 214 (1). Elsevier Ireland Ltd:3–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.034>.
- Vijgen, Guy H E J, Nicole D Bouvy, G J Jaap Teule, Boudewijn Brans, Patrick Schrauwen, and Wouter D Van Marken Lichtenbelt. 2011. "Brown Adipose Tissue in Morbidly Obese Subjects" 6 (2):2–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017247>.
- Virtanen, Kirsi A., Markku Taittonen, Jukka Laine, and Nina-johanna Savisto. 2015. "Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults."
- Weber, Christian, Andreas Schober, and Alma Zerneck. 2004. "Key Regulators of Mononuclear Cell Recruitment in Atherosclerotic Vascular Disease." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 24 (11):1997–2008.  
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000142812.03840.6f>.
- Weisberg, Stuart P, Rudolph L Leibel, W Anthony, Ferrante Jr, Stuart P Weisberg, Daniel Mccann, Manisha Desai, Michael Rosenbaum, Rudolph L Leibel, and Anthony W Ferrante. 2003. "Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue" 112 (12):1796–1808. <https://doi.org/10.1172/JCI200319246.Introduction>.
- Yamamoto, K., T. Kiyohara, Y. Murayama, S. Kihara, Y. Okamoto, T. Funahashi, T. Ito, et al. 2005. "Production of Adiponectin, an Anti-Inflammatory Protein, in Mesenteric Adipose Tissue in Crohn's Disease." *Gut* 54 (6):789–96.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2004.046516>.
- Ždychová, J, S Č Ejková, I Králová Lesná, and A Králová. 2014. "Co-Cultivation of Human Aortic Smooth Muscle Cells With Epicardial Adipocytes Affects Their Proliferation Rate" 63.
- Zuk, Patricia A, Min Zhu, Peter Ashjian, Daniel A De Ugarte, Jerry I Huang, Hiroshi Mizuno, Zeni C Alfonso, John K Fraser, Prosper Benhaim, and Marc H Hedrick. 2002. "Human Adipose Tissue Is a Source of Multipotent Stem Cells □" 13 (December):4279–95.  
<https://doi.org/10.1091/mbc.E02>.