

**Česká zemědělská univerzita v Praze**

**Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů**

**Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky**



**Změna endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě**

**Bakalářská práce**

**Natalie-Anna Nosáková  
Výživa a potraviny (ATZD)**

**Ing. Monika Sabolová, Ph.D.**

**© 2020 ČZU v Praze**

## **Čestné prohlášení**

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Změna endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě" jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušila autorská práva třetích osob.

V Praze dne 17. 7. 2020

---

## **Poděkování**

Ráda bych touto cestou poděkovala Ing. Monice Sabolové, Ph.D., za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování bakalářské práce.

# Změna endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě

## Souhrn

Tuková tkáň neslouží pouze k ukládání energie ve formě tuku, ale je také důležitým endokrinním orgánem. Zejména bílá tuková tkáň produkuje množství endokrinních působků a hormonů, které mají rozličné funkce v lidském těle. Při obezitě probíhá v tukové tkáni lokální zánět a s tím jsou spojeny také změny v plazmatických hladinách hormonů a působků v ní produkovaných. Bakalářská práce se proto zabývá změnou endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě.

První část práce pojednává o současném stavu obezity v České republice a ve světě, příčinách jejího vzniku a konkrétních typech obezity. Podkapitola o energetické bilanci vysvětluje vztah obezity a energetického příjmu a výdeje. Dále se práce zaměřuje na tukovou tkáň, její distribuci v lidském těle, funkci a jednotlivé typy tukové tkáně.

Další část práce se zabývá fyziologickou endokrinní funkcí tukové tkáně a zmiňuje hlavní produkty sekrece adipocytů. Subkutánní a viscerální tkáň se liší mimo jiné profilem vylučovaných adipocytokinů. Zatímco tkáň viscerální například produkuje více interleukinu-6 (IL-6) a inhibitoru aktivátoru plazminogenu-1 (PAI-1), v subkutánní tukové tkáni byly zjištěny vyšší hladiny leptinu a adiponektinu.

Hlavní část práce je věnována endokrinním změnám v tukové tkáni při obezitě. Viscerální tuková tkáň při obezitě výrazně hypertrofuje, což vede k morfologickým a zánětlivým změnám. Hladiny hormonů a adipocytokinů se mění v závislosti na objemu tukové hmoty, přičemž do popředí se dostává aktivita prozánětlivých cytokinů, což úzce souvisí s rozvojem dalších komorbidit, jako je například inzulinová rezistence, vysoký krevní tlak, ateroskleróza aj.

**Klíčová slova:** adipocyty, energetická bilance, endokrinní funkce, leptin, zánět

# Changes of adipose tissue endocrine function in obesity

## Summary

Adipose tissue is no longer considered as a mere storage of triacylglycerols but as a highly biochemically active organ. In particular, white adipose tissue produces a number of endocrine secrets and hormones with different functions in the human body. In obesity, the plasma levels of hormones and its factors are changed, and thus adipose tissue induces local inflammation. Therefore, the bachelor thesis deals with the changes of adipose tissue endocrine function in obesity.

The first part introduces the current prevalence of obesity in the Czech Republic and in the world, the causes of its development and the particular types of obesity. In the subchapter about energy balance is explained the relationship between obesity and energy intake and expenditure. Moreover, the work is focused on adipose tissue, its distribution in the human body, function and different types of adipose tissue.

Another part of the thesis deals with the physiological endocrine function of adipose tissue and mentions the main products of adipocyte secretion. Both subcutaneous and visceral adipose tissues have a unique profile of secreted adipocytokines. While visceral tissue produces more of interleukin 6 (IL-6) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), subcutaneous adipose tissue has higher leptin and adiponectin levels.

The main part of the thesis is dedicated to the endocrine alterations in adipose tissue during obesity. Visceral adipose tissue expands significantly in obesity, leading to morphological and inflammatory changes. The levels of hormones in adipose tissue vary depending on the amount of the body fat mass. In particular, the increased secretion of pro-inflammatory cytokines is closely related to the development of other comorbidities, such as insulin resistance, high blood pressure, atherosclerosis, and others.

**Keywords:** adipocytes, energy balance, endocrine function, leptin, inflammation

## Obsah

<b>1 Úvod</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>2 Cíl práce</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>3 Literární rešerše</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>3.1 Obezita</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>3.2 Energetická bilance ve vztahu k obezitě</b> .....	<b>- 5 -</b>
3.2.1 Energetická bilance.....	- 5 -
3.2.2 Energetický příjem.....	- 5 -
3.2.3 Energetický výdej .....	- 6 -
3.2.4 Etiopatogeneze obezity .....	- 6 -
3.2.5 Typy obezity .....	- 8 -
<b>3.3 Metabolický syndrom</b> .....	<b>- 10 -</b>
<b>3.4 Tuková tkáň</b> .....	<b>- 11 -</b>
3.4.1 Morfologie a histologie tukové tkáně .....	- 12 -
3.4.2 Typy tukové tkáně .....	- 14 -
3.4.3 Bílá tuková tkáň .....	- 14 -
3.4.4 Hnědá tuková tkáň .....	- 15 -
<b>3.5 Fyziologická endokrinní funkce tukové tkáně</b> .....	<b>- 16 -</b>
<b>3.6 Změna endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě</b> .....	<b>- 18 -</b>
3.6.1 Obecné endokrinní změny při obezitě .....	- 19 -
3.6.2 Zánětlivé stavy v bílé tukové tkáni .....	- 20 -
3.6.3 Enzymy ovlivňující metabolismus glukokortikoidů.....	- 21 -
3.6.4 Proteiny renin-angiotenzinového systému.....	- 22 -
3.6.5 Volné mastné kyseliny.....	- 24 -
3.6.6 Změna hladin hormonů.....	- 25 -
3.6.7 Leptin .....	- 25 -
3.6.8 Pohlavní hormony.....	- 27 -
3.6.9 Faktor nádorové nekrózy $\alpha$ .....	- 28 -
3.6.10 Interleukin-6 .....	- 28 -
3.6.11 Rezistin .....	- 29 -
3.6.12 Inhibitor aktivátoru plazminogenu-1 .....	- 30 -
3.6.13 Retinol vázající protein 4.....	- 31 -
3.6.14 Progranulin .....	- 31 -
3.6.15 Pigmentový faktor derivovaný z epitelu.....	- 32 -
3.6.16 Adiponektin .....	- 32 -
3.6.17 Omentin .....	- 34 -
3.6.18 Adipolin .....	- 34 -

3.6.19	Visfatin.....	- 35 -
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>- 36 -</b>
<b>5</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>- 37 -</b>
<b>6</b>	<b>Seznam obrázků a tabulek .....</b>	<b>- 56 -</b>
<b>7</b>	<b>Seznam použitých zkratk .....</b>	<b>- 57 -</b>





# 1 Úvod

Prevalence nadváhy a obezity neustále roste a s ní i zdravotní rizika rozvoje dalších nemocí, jako například diabetu 2. typu, aterosklerózy či nádorových onemocnění. Počet obézních lidí vzrostl ve většině evropských zemí za posledních 10 let zhruba čtyřikrát. V České republice bylo v roce 2017 dle Českého statistického úřadu 20 % obézních mužů a 18 % obézních žen, přičemž tato čísla neustále rostou.

Obezita je v podstatě stav chronické energetické dysbalance, při níž dochází k nadměrnému hromadění tuku v adipocytech, neboli tukových buňkách. Jednoznačné příčiny vzniku této nemoci nejsou známy, avšak důležitou roli v etiopatogenezi obezity hraje životní styl a stravovací návyky. Dalšími významnými faktory jsou také dědičné predispozice, užívání léků či endokrinní poruchy.

Tuková tkáň byla dříve považována za pouhé energetické úložiště triacylglycerolů. Díky objevení leptinu, hormonu produkovaného v adipocytech, v roce 1994 se zcela změnil pohled na tukovou tkáň. V současnosti víme, že je to metabolicky dynamický orgán, který je primárním místem skladování přebytečné energie, ale slouží také jako endokrinní žláza schopná syntetizovat řadu biologicky aktivních sloučenin, které regulují metabolickou homeostázu.

Je známo, že tuková tkáň vylučuje různé bioaktivní peptidy, známé jako adipocytokiny, které působí na endokrinní i parakrinní úrovni. Tyto faktory ovlivňují nepřeberné množství dějů, mezi nimiž jsou například regulace chuti k jídlu, imunitní odpověď, metabolismus glukózy a lipidů, novotvorba cév a další.

Při obezitě hypertrofické (zvětšené) adipocyty a imunitní buňky odvozené z tukové tkáně urychlují vznik chronického zánětu v tukové tkáni a sekrece adipocytokinů se mění, což přispívá k rozvoji dalších metabolických onemocnění.

Především viscerální tuková tkáň, tedy tuk uložený v blízkosti vnitřních orgánů, produkuje velké množství prozánětlivých působků, které hrají důležitou roli při rozvoji rezistence na inzulin a dalších metabolických onemocnění spojených s metabolickým syndromem. Naopak subkutánní tuková tkáň, uložená v podkoží, vylučuje více leptinu a větší množství protizánětlivých a inzulin-senzibilizujících faktorů.

Předklinické a klinické studie ukazují, že aktivace nebo inhibice signalizace specifických adipocytokinů by mohl být přístup vhodný k léčbě nebo prevenci rozvoje chorob souvisejících s obezitou, jako jsou například metabolická a kardiovaskulární onemocnění. Téměř ve všech případech však musí být prokázána účinnost a bezpečnost těchto postupů u lidí.

## **2 Cíl práce**

Cílem bakalářské práce bylo zpracování literární rešerše zaměřené na tukovou tkáň jako endokrinní orgán a na změny, ke kterým v ní dochází při obezitě.

### 3 Literární rešerše

#### 3.1 Obezita

Obezita je multifaktoriální choroba s genetickým, behaviorálním, socioekonomickým a environmentálním původem. O obezitě hovoříme tehdy, jestliže nadměrná akumulace tělesného tuku (obvykle 20 % nad ideální tělesnou hmotností) ohrožuje zdraví. Jedná se o chronické onemocnění, v roce 1990 oficiálně uznáno jako nemoc, jež je standardně klasifikováno na základě hodnoty body mass index (BMI) 30 kg/m<sup>2</sup> a vyšší (Agha & Agha 2017).

Nejpřesnější metody pro měření tělesného tuku, jako například vážení pod vodou, duální rentgenová absorpciometrie, počítačová tomografie či magnetická rezonance, jsou pro každodenní klinická vyšetření nepraktická, a proto se v současné době používají jiné diagnostické metody (Agha & Agha 2017).

Jako nejrozšířenější způsob identifikace obezity slouží již zmíněné BMI, neboli index tělesné hmotnosti, jež znázorňuje podíl tělesné hmotnosti v kilogramech a tělesné výšky v metrech čtverečních. Oproti výše uvedeným zobrazovacím metodám je tento ukazatel méně přesný, jelikož nezohledňuje tělesný obsah aktivní svalové hmoty a tuku, ale přesto v praxi hojně používaný (Nuttall 2015). Klasifikace tělesné hmotnosti podle BMI je uvedena v Tabulce 1.

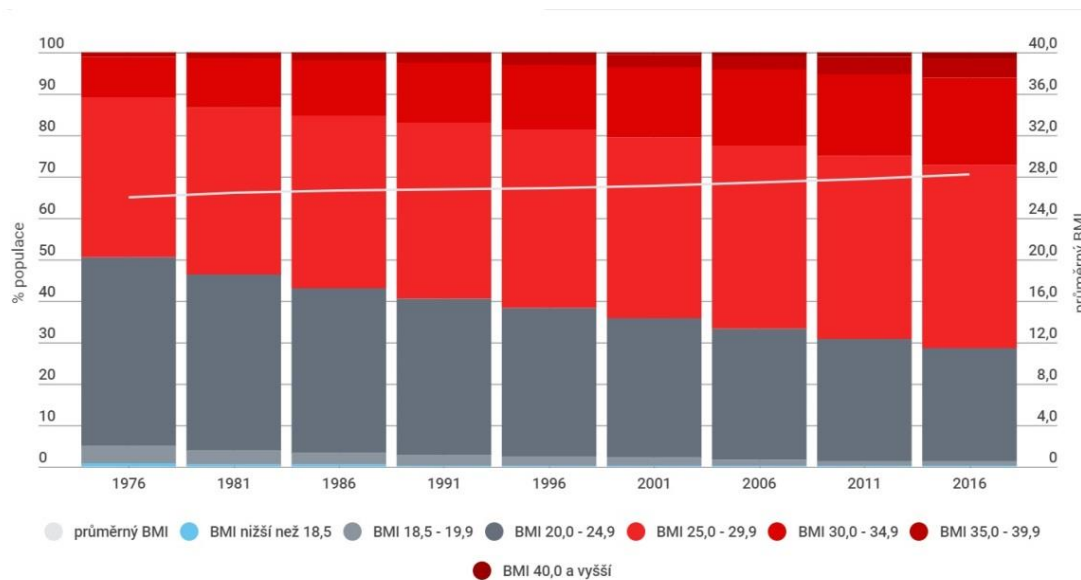
Další často aplikovanou metodou pro odhad složení těla, zejména tělesného tuku a svalové hmoty, je bioimpedanční analýza (BIA). Při BIA tělem prochází slabý elektrický proud a měří se odpor (impedance) tělesných tkání, jež se liší podle obsahu tělesné vody. Tuková tkáň obsahuje zhruba 10 %, zatímco svalová hmota asi 76 % tělesné vody (Lanham-New et al. 2011). Pokud je tedy osoba svalnatější, existuje vysoká šance, že bude mít také více tělesné vody, což vede k nižší impedanci (Kyle et al. 2004).

**Tabulka 1** Klasifikace BMI (upraveno dle Nuttall 2015)

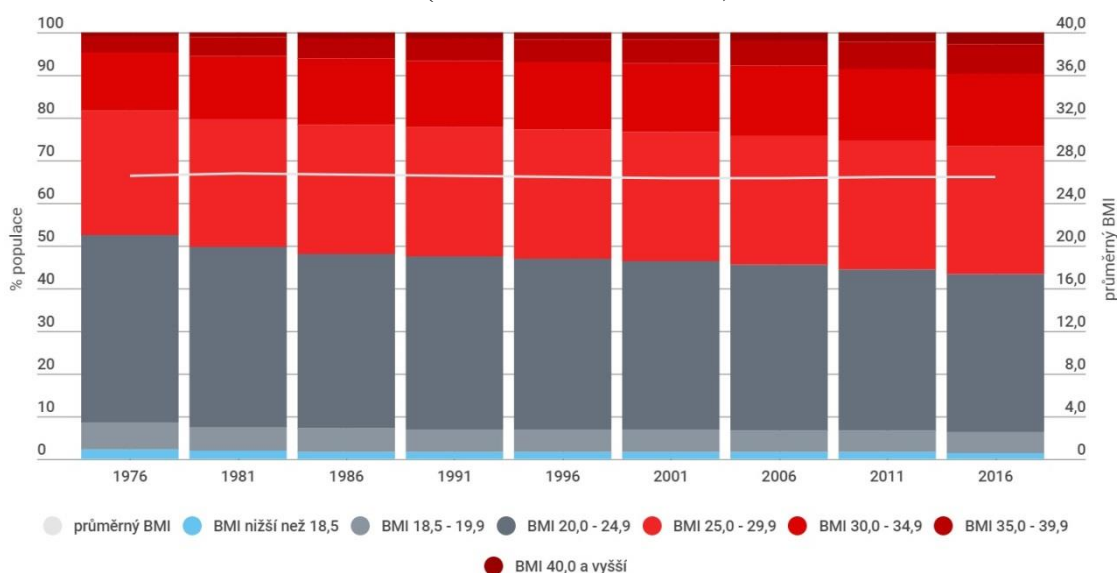
<b>Klasifikace BMI</b>	<b>Kategorie</b>
< 18,5	Podváha
18,5 - 24,9	Normální váha
25,0 - 29,9	Nadváha
30,0 - 34,9	Obezita 1. stupně
35,0 - 39,9	Obezita 2. stupně
> 40,0	Obezita 3. stupně

Nárůst počtu obézních lidí je globální problém jak v zemích rozvojových, tak vyspělých (Hill et al. 2012). Epidemie nadváhy a obezity představuje jednu z největších výzev pro prevenci chronických onemocnění po celém světě. Za posledních 10 let vzrostl počet obézních ve většině evropských zemí z 10 % na 40 % (Agha & Agha 2017), přičemž v USA bylo v letech 2015 – 2016 obézních zhruba 39,8 % dospělých lidí a 18,5 % dětí a dospívajících (2 – 19 let) (Hales et al. 2017).

Co se týče České republiky, obdobně jako v dalších zemích dochází ke zvyšování prevalence nadváhy a obezity u dospělých i dětí (Hainer et al. 2011). V současnosti v ČR podíl mužů s nadváhou (BMI 25,0 – 29,9) mírně roste, přičemž u žen spíše stagnuje. Mnohem výraznější je však nárůst počtu obézních. Od roku 1976 vzrostl počet mužů trpících obezitou 1. stupně více než dvakrát, obezitou 2. stupně téměř pětkrát a obezitou 3. stupně asi čtrnáctkrát. U žen byl tento nárůst spíše menší, nejvíce vzrostl podíl žen trpících obezitou 3. stupně, a to z 0,9 % na 2,6 % populace (tedy zhruba třikrát). Prevalence obezity u mužů a žen v ČR mezi lety 1976 – 2016 je znázorněna na Obrázku 1 a 2.



**Obrázek 1** Průměrný BMI a procento obyvatel podle BMI v české populaci – muži (dle Česko v datech 2018)



**Obrázek 2** Průměrný BMI a procento obyvatel podle BMI v české populaci – ženy (dle Česko v datech 2018)

Tento trend je přisuzován změnám životního stylu a životní úrovni, jako například neustálému hospodářskému růstu, industrializaci, mechanizaci dopravy, urbanizaci, stále sedavějšímu životnímu stylu či přechodu ke konzumaci zpracovaných a vysokokalorických potravin (Hruby & Hu 2015).

Obezita je velkým problémem v oblasti veřejného zdraví z důvodu souvisejícího rizika rozvoje dalších nemocí. Výzkumy ukazují, že 44 % případů diabetu, 23 % ischemické choroby srdeční a 7 – 41 % některých druhů nádorových onemocnění je celosvětově způsobeno nadváhou a obezitou (Cascio 2012). K tomu dochází, alespoň částečně, kvůli inzulinové rezistenci vyvolané obezitou a skutečnosti, že tuková tkáň není jen zásobníkem energie, ale také sekrečním endokrinním orgánem adipocytokinů, hormonů a bílkovin, které ovlivňují funkčnost buněk a tkání celého těla (Gómez-Hernández 2016).

### **3.2 Energetická bilance ve vztahu k obezitě**

Na obezitu lze nejlépe pohlížet z hlediska energetické rovnováhy (Hill et al. 2012). Jak definuje první termodynamický zákon, tělesná hmotnost se nemůže změnit, pokud se v určitém čase příjem energie a energetický výdej rovnají. Obezita je tedy v podstatě výsledkem chronické energetické dysbalance, kdy příjem energie trvale převyšuje výdej, což vede k ukládání přebytečné energie v bílé tukové tkáni (Lam & Ravussin 2016).

#### **3.2.1 Energetická bilance**

Energetická rovnováha (bilance) je rozdíl mezi příjmem a výdejem energie. Tzv. nulové energetické bilance je dosaženo, pokud spotřeba metabolizovatelné energie dokonale odpovídá množství vynaložené energie. Pokud příjem energie převyšuje její výdej, nastane stav pozitivní energetické bilance a důsledkem je zvýšení tělesné hmotnosti, z čehož 60 – 80 % představuje obvykle tělesný tuk. Naopak, když jsou energetické výdaje vyšší než příjem, nastane stav negativní energetické bilance a následkem je ztráta tělesné hmoty (opět 60 – 80 % této ztráty představuje tělesný tuk) (Lam & Ravussin 2016).

Energetická bilance podléhá fyziologické kontrole. Tento systém zahrnuje aferentní (dostředivé) signály z periferie o stavu zásob energie a eferentní (odstředivé) signály, které ovlivňují příjem a výdej energie (Sandoval et al. 2008). Dále víme, že změny energetického příjmu a výdeje mohou být ovlivněny v důsledku pozitivní nebo negativní energetické bilance. Tyto změny slouží k obraně zásob energie těla, udržování energetické rovnováhy a zabraňování posunům v tělesné hmotnosti (Horton et al. 1995; Hill et al. 2012).

Pokud by energetická rovnováha nebyla tímto systémem kontrolována a byla by vystavena pouze mechanismům chování, které regulují příjem potravy a spotřebu energie na základě vlastní vůle, většina lidí by měla běžně během krátkých časových období velké výkyvy tělesné hmotnosti (Hill et al. 2012).

#### **3.2.2 Energetický příjem**

Energii přijímáme ze 3 hlavních makronutrientů – sacharidů, bílkovin, tuků a také v menší míře z alkoholu (Hall et al. 2012).

Za normálních okolností je více než 95 % energie přijaté potravou tráveno a absorbováno z gastrointestinálního traktu, aby se zajistily energetické potřeby těla. Energie přijatá z potravy slouží k uspokojení potřeb těla, včetně syntézy bílkovin *de novo*, udržování tělesné teploty, srdeční činnosti, dýchání, funkce svalů a skladování energie a energetickému metabolismu. Přebytková energie, kterou tělo není schopno využít pro metabolismus a fyzickou aktivitu, je uložena především jako tuková tkáň (National Research Council Committee on Diet and Health 1989).

Přestože studie poukazují na příčinný vztah mezi nadměrným příjmem jednoduchých sacharidů a tuků a vznikem obezity, rozsáhlé metaanalýzy vyzdvihují spojitost mezi výší celkového energetického příjmu a hromaděním tuku v organismu (Hainer et al. 2011).

### 3.2.3 Energetický výdej

Energetický výdej zdravého jednotlivce nebo pacienta je životně důležitým výchozím bodem pro nutriční terapii (Kreymann et al. 2009).

Energetický výdej lze považovat za proces výroby energie spalováním energetických substrátů (sacharidů, tuků, bílkovin a alkoholu) za spotřeby kyslíku a produkce oxidu uhličitého. Část této chemické energie se mění na teplo, zbylá energie je uložena v makroergních sloučeninách, zejména v ATP (Pinheiro Volp et al. 2011).

Celková spotřeba energie udává denní výdej energie organismem a určuje se součtem tří složek:

- klidový výdej energie nebo bazální metabolismus
- energie vynaložená při fyzické aktivitě
- dietou indukovaná termogeneze (Kreymann et al. 2009).

Obvyklou praxí je nejprve měřit energetický výdej v klidu a poté odhadnout další složky celkového energetického výdeje. Pro měření klidového výdeje je stanoven standardizovaný protokol a jsou přísně dodržovány různé podmínky (frekvence příjmu potravy, denní doba, pokojová teplota atd.) (Müller et al. 1992).

### 3.2.4 Etiopatogeneze obezity

Stav pozitivní energetické bilance, který vede k nadměrnému hromaděni tukové tkáně, je podmíněn interakcemi vlivu prostředí a hereditárními (dědičnými) predispozicemi. Vzhledem k tomu, že na vzniku obezity se uplatňuje řada faktorů, mělo by se hovořit o samostatných nozologických jednotkách – běžná obezita, obezita navozená léky, obezita endokrinně podmíněná, monogenní obezita, apod. (Hainer et al. 2011).

Předpoklady pro rozvoj obezity jsou mimo jiné geneticky podmíněné. Z genetického hlediska se dá tedy obezita řadit do 3 skupin: monogenní obezita, syndromická obezita a polygenní obezita. V případě monogenní obezity se jedná většinou o mutaci genů kontrolujících leptin – melanokortikovou osu, jež reguluje příjem potravy (Kadouch & Acosta 2017).

V případě syndromické obezity je dnes známo minimálně 25 jejích forem. Nejběžnější forma tohoto typu obezity, Prader – Williho syndrom, je komplexní genetické onemocnění, jehož fenotyp se vyznačuje malým vzrůstem, sklony k přejídání, nabýváním na hmotnosti, kognitivními poruchami a poruchami chování (Rao et al. 2014).

Hlavní klinický význam má však detekce genetických modifikací polygenně podmiňujících tělesnou hmotnost, protože polygenní obezita představuje většinu případů projevů obezity u lidí, na rozdíl od velmi vzácné monogenní formy této choroby (Hinney et al. 2010).

Dále je známo, že řada neuroendokrinních změn způsobuje nadměrný přírůstek hmotnosti prostřednictvím různých mechanismů (Weaver 2008). Hypotalamická obezita je u lidí vzácným podtypem obezity, který je výsledkem poranění hypothalamického centra, jež reguluje tělesnou hmotnost a energetický výdej (Hochberg & Hochberg 2010; Kim & Choi 2013). Tato porucha se rozvíjí u pacientů s hypotalamickou dysfunkcí v důsledku různých příčin (nádory, chirurgický zákrok, trauma atd.) (Lustig 2008).

Cushingův syndrom, někdy označovaný jako hyperkortizolismus, vychází z dlouhodobého nadměrného působení vysokých hladin glukokortikoidů na organismus. Kortizol je steroidní hormon přímo ovlivňující transkripci a translaci bílkovin enzymů podílejících se na metabolismu tuků, glykogenu, syntéze bílkovin a Krebsově cyklu. Nadbytek kortizolu má za následek zvýšenou rychlost glukoneogeneze, glykogenolýzy a zvyšuje rezistenci na inzulin. Pacienti mohou mít v anamnéze přírůstek na váze, únavu, slabost, opožděné hojení ran, bolesti zad, bolesti kostí, změny nálad, erektilní dysfunkci u mužů, nepravidelné menstruační cykly u žen aj. (Chaudhry & Singh 2019). Cushingův syndrom může mít buď endogenní (např. nádor hypofýzy) či exogenní (např. kortikosteroidní terapie) původ (Weaver 2008; Ferrau & Korbonits 2015).

Často se jako další faktor provázející obezitu uvádí hypotyreóza, běžná endokrinní porucha, u níž štítná žláza, jako endokrinní orgán, neprodukuje dostatečné množství hormonů. Příčiny hypotyreózy jsou buď primární (nedostatek trijodtyroninu – T3 a tetrajodtyroninu – T4), sekundární (nedostatek tyreostimulačního hormonu – TSH) nebo terciární (nedostatek tyreotropin uvolňujícího hormonu – TRH) (Chaker et al. 2017). Jednotlivci s hypotyreózou mají nízký energetický výdej (Kim 2008) nezávisle na fyzické aktivitě (Sanyal & Raychaudhuri 2016) a často si stěžují na nevratný nárůst tělesné hmotnosti. Studie skutečně prokázaly inverzní vztah mezi funkcí štítné žlázy a tělesnou hmotností (Laurberg et al. 2012).

Syndrom polycystických ovarií (PCOS) je porucha, která je charakterizována hyperandrogenismem, oligoanovulací (menstruačním krvácením v intervalu delším než 35 dní) a polycystickými vaječníky (Dumesic et al. 2015). Je to jedno z nejběžnějších endokrinologických onemocnění s následnou hormonální poruchou u žen v reprodukčním věku, kterou trpí odhadem 5 – 10 % žen (Taghavi et al. 2015). Mezi běžné projevy patří nepravidelnost menstruace, zvýšené ochlupení mužského typu, akné a často také obezita (Rehme et al. 2013).

Za jiné etiologické faktory vzniku obezity u některých lidí mohou být považovány léky, které zvyšují chuť k jídlu prostřednictvím centrálních nebo periferních mechanismů a strukturálního poškození hypotalamu v oblastech podílejících se na regulaci chuti k jídlu (Rajeev & Wilding 2016).

Na vzniku obezity se dále může podílet množství jiných faktorů, jako například sociálně ekonomický status, psychické poruchy a s nimi spojený sklon k přejídání, přibývání na váze v období menopauzy, nárůst hmotnosti v těhotenství, nespavost, prodělané adenovirové infekce apod. (Kadouh & Acosta 2017).

Nicméně současné zvýšení prevalence obezity je způsobeno zejména nepříznivými společenskými faktory. Na vině je dnešní obezogenní prostředí vytvářející příznivé podmínky pro přejídání a konzumaci kaloricky bohatých potravin v kombinaci s nedostatečnou fyzickou aktivitou (Rajeev & Wilding 2016).

### 3.2.5 Typy obezity

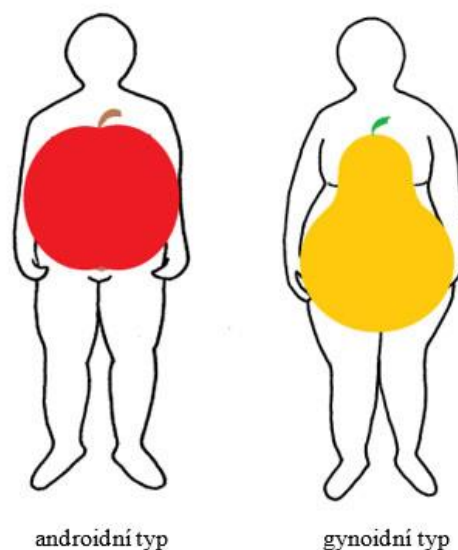
Množství a distribuce tělesného tuku jsou považovány za důležité ukazatele zdravotního rizika. Obézní jedinci se liší rozložením tělesného tuku, jejich metabolickým profilem a stupněm souvisejících kardiovaskulárních a metabolických rizik (Kang et al. 2011).

Ačkoli je obezita obvykle spojena s metabolickou dysfunkcí, někteří obézní jedinci jsou chráněni před mnoha zdravotními problémy v důsledku nadbytku tělesného tuku a jsou považováni za „metabolicky zdravé“. Neexistuje však všeobecně přijímaná definice metabolicky zdravé obezity (MHO – metabolically healthy obesity). Většina studií definuje MHO jako obezitu s 0, 1 nebo 2 rizikovými faktory metabolického syndromu, zatímco mnoho dalších ji klasifikuje pomocí hodnoty indexu inzulinové rezistence (HOMA-IR – homeostatic model assessment for insulin resistance) (Rey-López et al. 2014). Proto mnoho lidí uváděných jako „zdravě obézní“ nejsou metabolicky zdraví, ale mají pouze méně metabolických abnormalit než ti s metabolicky nezdravou obezitou (MUO – metabolically unhealthy obesity) (Smith et al. 2019).

Nicméně malá podskupina lidí s obezitou má normální HOMA-IR a žádné ze složek metabolického syndromu. Mechanismus nebo mechanismy odpovědné za odlišné účinky obezity na metabolické zdraví nejsou jasné, ale studie provedené na modelech hlodavců naznačují, že rozdíly v biologii tukové tkáně v reakci na přírůstek hmotnosti mohou způsobit nebo zabránit systémové metabolické dysfunkci (Smith et al. 2019).

Expanze a ukládání hmoty tukové tkáně souvisí s pohlavím. Podle rozložení tuku je obezita klasifikována jako centrální (mužského typu, androidní či viscerální) a periferní (ženského typu, gynoidní) (Aras et al. 2015). Tyto dva typy obezity jsou znázorněny na Obrázku 3.





**Obrázek 3** Typy obezity podle distribuce tuku (upraveno dle Janošková et al. 2018)

Ženy jsou obecně více náchylné k obezitě ve srovnání s muži po celou dobu života (Jackson et al. 2002). Muži však mají často více tukové tkáně distribuované v centrální neboli břišní oblasti (viscerální tuk), což nese mnohem větší riziko metabolických poruch (Demerath et al. 2007). Ženy mají na rozdíl od mužů vyšší podíl subkutánního (podkožního) tuku uloženého zejména ve spodní části těla a menší množství viscerální tukové tkáně (Camhi et al. 2011). Pohlaví však není jednoznačný faktor předurčující rozložení tukové hmoty, androidní fenotyp obezity se může vyskytovat též u ženy a naopak, muž může trpět gynoidní obezitou (Machová et al. 2015).

Vzhledem k tomu, že viscerální (břišní) tuk je metabolicky aktivnější, jeho nadbytek je považován za nepříznivý, jelikož způsobuje narušení metabolismu glukózy a mastných kyselin v důsledku inzulínové rezistence. Během glykolýzy dochází ke snížení tvorby glycerol-3-fosfátu a mastné kyseliny se tak nemohou reesterifikovat do triacylglycerolů (Hainer et al. 2011), což má za následek jejich zvýšené uvolňování a přísun volných mastných kyselin do splanchnické cirkulace (oběh krve gastrointestinálního traktu) (Nielsen et al. 2004; Bergman et al. 2007). Kromě toho viscerální adipocyty vylučují větší množství prozánětlivých cytokinů než subkutánní tuková tkáň (Makki et al. 2013).

Viscerální tukové buňky jsou menší než subkutánní tukové buňky, a tudíž mají sníženou kapacitu absorpce tuku oproti buňkám subkutánní tukové tkáně. Viscerální tuk je charakterizován zvýšenou lipolytickou aktivitou, neboť snadno podléhá katecholaminy indukované lipolýze a je méně citlivý na antilipolytické působení inzulínu (Arner 1995). Také se vyznačuje nižší aktivitou lipoproteinové lipázy než subkutánní tuk, neboť je zhoršena její aktivace inzulínem (Hainer et al. 2011).

Ukazuje se, že neesterifikované mastné kyseliny a adipocytokiny pocházející z viscerálního tuku hrají důležitou roli při rozvoji rezistence na inzulín v játrech (Lafontan 2013) a také že subkutánní tuková tkáň vylučuje více leptinu a větší množství protizánětlivých a inzulín senzibilizujících adipocytokinů, jako je například adiponektin (Ibrahim 2010).

Na základě toho se dá předpokládat, že nadměrné ukládání viscerálního tuku se může podílet na vzniku inzulínové rezistence a aterosklerózy (Ormazabal et al. 2018).

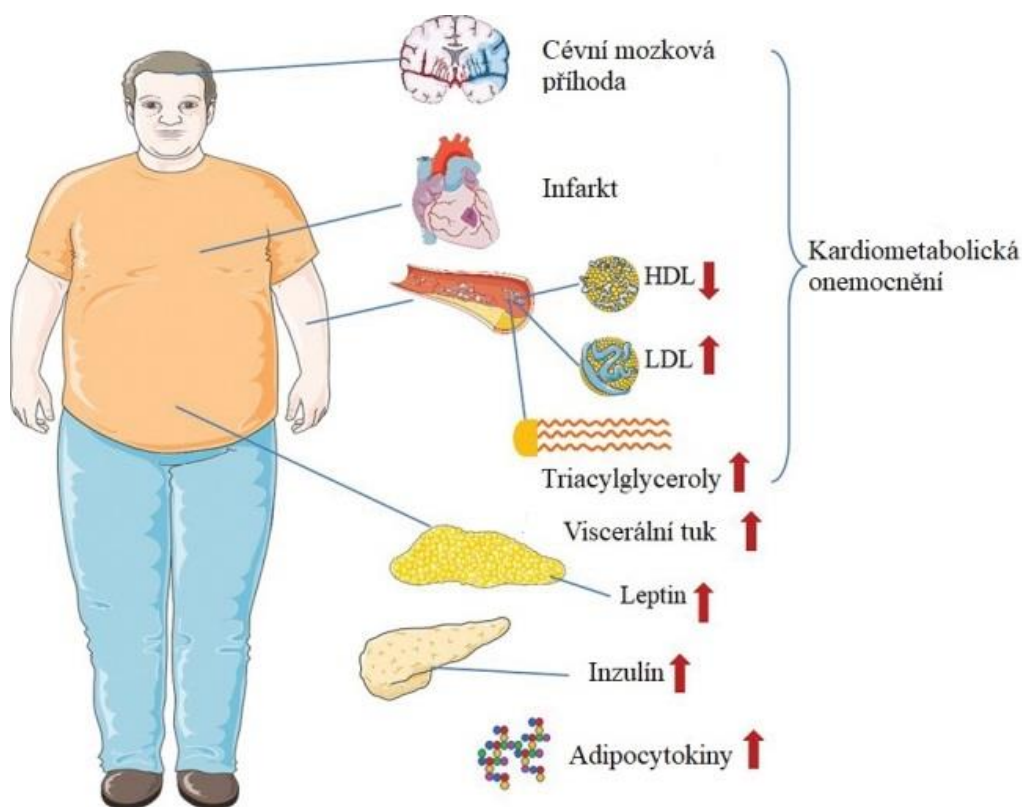
### 3.3 Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MetS) představuje spojení několika metabolických komplikací, jako je vysoký krevní tlak, centrální obezita, inzulínová rezistence či aterogenní dyslipidémie (snížené hodnoty HDL v krvi a zvýšené hodnoty triacylglycerolů v krvi v důsledku narušeného metabolismu tuků), a je silně spojen se zvýšeným rizikem rozvoje diabetu 2. typu a aterosklerotických i neaterosklerotických kardiovaskulárních chorob. MetS získal v poslední době značný význam v důsledku exponenciálního nárůstu obezity na celém světě (Rochlani et al. 2017).

Vznik MetS je podmíněn komplexními faktory, které nejsou dosud zcela objasněny. O tom, zda jednotlivé složky MetS vznikají z odlišných příčin nebo mají společné patogenní mechanismy se stále diskutuje. Velké rozdíly v geografické distribuci MetS a začínající výskyt MetS v zemích rozvoje světa poukazují na důležitost faktorů životního prostředí a životního stylu, jako je nadměrný kalorický příjem a nedostatek fyzické aktivity. Ukázalo se, že viscerální obezita je primárním spouštěčem pro většinu mechanismů zapojených do MetS, čímž je zdůrazněn význam vysokého kalorického příjmu jako hlavního příčinného faktoru (Rochlani et al. 2017).

Ze všech navrhovaných mechanismů se jako hlavní příčiny iniciace, progresu a přechodu MetS na kardiovaskulární onemocnění jeví inzulínová rezistence, změna hladiny hormonů a adipocytokinů produkovaných tukovou tkání a chronický zánět (Matsuzawa et al. 2011).

Inzulínová rezistence je identifikována jako narušená reakce cílových tkání, zejména jater, svalů a tukové tkáně, na stimulaci inzulínem. Tím je poškozeno odbourávání glukózy z krve, což má za následek kompenzační zvýšení produkce inzulínu v  $\beta$ -buňkách slinivky břišní a hyperinzulinémii. Progrese inzulínové rezistence může vést k metabolickému syndromu, NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease - jaterní steatóze, neboli nealkoholovému ztučnění jater) a diabetu 2. typu (Freeman & Pennings 2019). Na Obrázku 4 jsou zobrazeny komplikace metabolického syndromu.



**Obrázek 4** Metabolický syndrom a jeho komplikace (upraveno dle Mastinu et al. 2018)

### 3.4 Tuková tkáň

Tuková tkáň je považována za specializovaný typ pojivové tkáně (Kamrani & Jan 2019) a je složena z adipocytů, neboli tukových buněk. Primárně je lokalizována pod kůží, kolem vnitřních orgánů, v kostní dřeni a prsou (Gómez-Hernández et al. 2016).

Dříve byla tuková tkáň považována za pasivní úložiště pro akumulaci triacylglycerolů v adipocytech, ale nyní je na ni pohlíženo jako na komplexní tkáň obsahující řadu různých typů vzájemně interagujících buněk, včetně tukových buněk, imunitních buněk, endotelu, fibroblastů, neuronů a kmenových buněk. Přestože adipocyty představují více než 90 % objemu tukové tkáně, tyto další typy buněk (souhrnně označované jako stromální vaskulární frakce) převažují celkovým počtem (Kanneganti & Dixit 2012).

Několik studií prokázalo, že tuková tkáň není uniformní. V závislosti na umístění v těle se liší množstvím vylučovaných adipocytokinů, složením buněk s různým fenotypem, jakož i množstvím a podílem adipocytů, které ji tvoří, stromálními buňkami a buňkami imunitního systému (Trzeciak-Ryczek et al. 2011).

Kromě zásoby energie plní tuková tkáň v organismu tyto funkce:

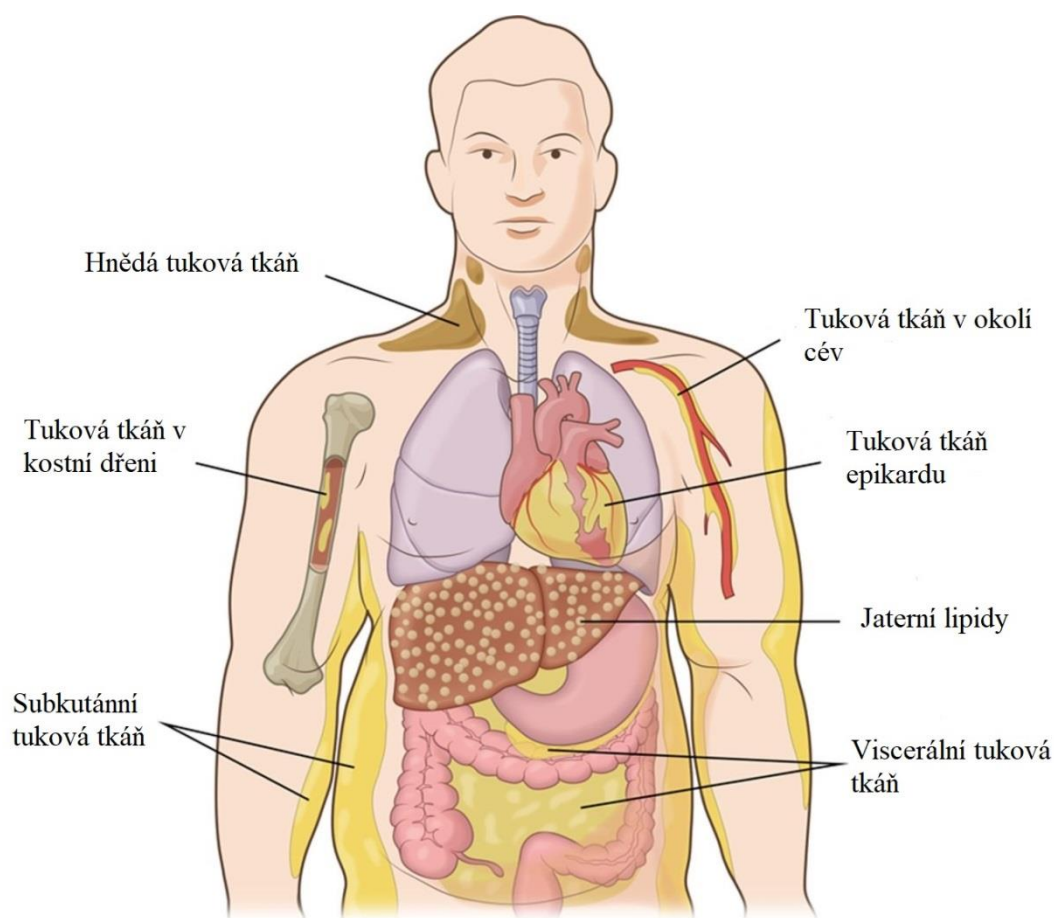
- tepelně-izolační
- endokrinní
- mechanická ochrana vnitřních orgánů
- přeměna některých hormonálních prekurzorů na aktivní hormony

- ukládání lipofilních toxinů a léku (Hainer et al. 2011)

Jak bylo zmíněno výše, tradiční pohled na tukovou tkáň jako pouhou zásobárnu energie je již přežitý. V roce 1987 byla tuková tkáň identifikována jako hlavní místo pro metabolismus steroidních hormonů (Kershaw & Flier 2004) a produkci adiposinu, endokrinního faktoru, který inhibuje lipolýzu a zvyšuje transport glukózy do tukových buněk, čímž stimuluje hromadění triacylglycerolů (Ronti et al. 2006).

Následná identifikace a charakterizace leptinu v roce 1994 potvrdila fakt, že tuková tkáň je endokrinním orgánem. Je známo, že tuková tkáň vylučuje také různé bioaktivní peptidy, známé jako adipocytokiny, které působí na endokrinní i parakrinní úrovni (Zhang et al. 1994).

Na Obrázku 5 je znázorněna distribuce a typy tukové tkáně v lidském těle.



**Obrázek 5** Tuková tkáň v těle člověka (upraveno dle Fuster et al. 2016)

### 3.4.1 Morfologie a histologie tukové tkáně

Adipocyty jsou v tukové tkáni individuálně fixovány na místě jemnými retikulárními vlákny, které se shlukují v lalůčcích ohraničených vláknitým septem. Kromě toho jsou obklopeny bohatou sítí krevních kapilár a nervů (Frühbeck 2008). Každý adipocyt má bazální membránu, skrz kterou přichází do styku s endoteliálními buňkami a také je v kontaktu s alespoň jednou kapilárou (Tordjman 2012).

Tuková tkáň je morfoloicky jedinečný orgán, který akumuluje lipidy v reakci na energetický stav organismu. Během období kalorického přebytku blokuje cirkulující lipidy, které se pak hromadí hlavně jako triacylglyceroly v cytoplazmatických tukových kapénkách v adipocytech. Naopak v období kalorického nedostatku tuková tkáň mobilizuje lipidy z tukových kapének do oběhu, aby působily jako zdroj energie pro periferní tkáně (Tandon et al. 2018).

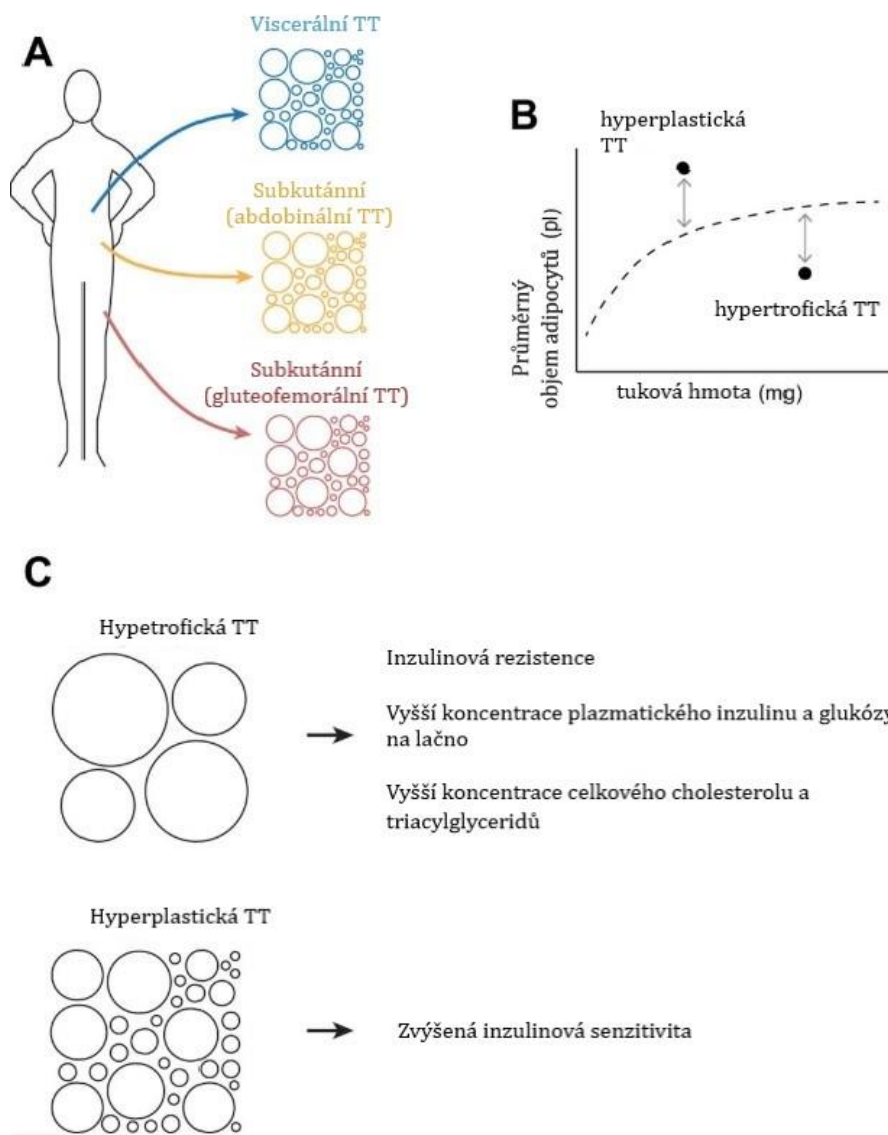
Morfologie tukové tkáně je závislá na počtu a velikosti adipocytů. O tukové tkáni s menším počtem, ale větší velikostí adipocytů se říká, že má „hypertrofickou“ morfologii, zatímco tuková tkáň s mnoha adipocyty menší velikosti má „hyperplastickou“ morfologii.

První zmíněný typ tukové tkáně uvolňuje zvýšené množství volných mastných kyselin, glycerolu, hormonů, prozánětlivých adipocytokinů a dalších faktorů, které se podílejí na rozvoji inzulinové rezistence, diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění (Wilding et al. 2017).

Hyperplastická morfologie je oproti hypertrofické spojena se zlepšenou metabolickou funkcí (Kahn et al. 2006). Tyto fenotypové vlastnosti naznačují, že stavba tukové tkáně ovlivňuje riziko kardiometabolických onemocnění.

Nedávné *in vivo* studie na myších ukázaly, že podáváním vysokokalorické diety podléhá viscerální tuková tkáň hyperplastickému růstu, zatímco v subkutánní tukové tkáni dochází k hypertrofii adipocytů (Wang et al. 2013).

Je zajímavé, že studii monozygotních dvojčat bylo zjištěno, že morfologie tukové tkáně je částečně určena geneticky (Tandon et al. 2018). Typy tukové tkáně podle morfologie jsou znázorněny na Obrázku 6.



**Obrázek 6** Typy tukové tkáně (TT) podle morfologie (upraveno dle Tandon et al. 2018)

### 3.4.2 Typy tukové tkáně

U savců je tuková tkáň složena z alespoň dvou druhů tukové tkáně, bílé tukové tkáně a hnědé tukové tkáně, které mají různou morfologii, distribuci v těle, genovou expresi a funkci (Berry et al. 2013). Bílá tuková tkáň je hlavním místem pro skladování lipidů, zatímco hnědá tuková tkáň se podílí na termogenezi (Chen et al. 2016).

U myši v postnatálním stadiu byla identifikována třetí forma „běžové tukové tkáně“ (Chan et al. 2019). Tento typ může vznikat v subkutánní bílé tukové tkáni „hnědnutím“ bílých adipocytů jako reakce na chlad (Tanimura et al. 2019) či hormonální změny (Lin et al. 2015).

### 3.4.3 Bílá tuková tkáň

Adipocyty bílé tukové tkáně mají většinou kulovitou stavbu a dosahují velikostí 25 – 200  $\mu\text{m}$ . Ploché jádro je umístěno na okraji buňky a má tenkou cytoplazmu, která obsahuje velkou lipidovou kapénku tvořící 90 % objemu buňky a malý počet

mitochondrií. Bílá tuková tkáň je distribuována po celém těle a má různé formy, které se liší z hlediska velikosti buněk a metabolické aktivity (Gómez-Hernández 2016).

Bílá tuková tkáň tvoří až 20 % tělesné hmotnosti zdravých dospělých lidí a jak již bylo zmíněno výše, lze rozlišit dva různé typy: viscerální tukovou tkáň, která obklopuje hlavně vnitřní orgány, a subkutánní tukovou tkáň (80 % celkového tuku), jež je uložena pod kůží (Chen et al. 2016).

Kromě jednoduchého ukládání tuků je bílá tuková tkáň také sekrečním a endokrinním orgánem, který vylučuje hormony včetně leptinu, adiponektinu, angiotenzinogenu, faktoru nádorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukinu 6 (IL-6), metallothioneinu, rezistinu atd. Dále má také důležitou roli v metabolické homeostáze, zánětlivých procesech a cévní homeostáze (Trayhurn & Beattie 2001).

Kromě klasifikace podle jejího zbarvení lze tukovou tkáň kategorizovat také podle jejího anatomického umístění. Perivaskulární tuková tkáň je typ tukové tkáně, která obklopuje krevní cévy a podobá se jak bílé tukové tkáni, tak hnědé (Britton & Fox 2011). V oblasti břicha jsou hojnější bílé adipocyty, zatímco hrudní perivaskulární tuková tkáň obsahuje více hnědých adipocytů. Za normálního fyziologického stavu sekretují perivaskulární adipocyty ateroprotektivní adipocytokiny a bioaktivní molekuly, jako je adiponektin a NO, a podílejí se tak na cévní homeostáze (Qi et al. 2018).

Nejdůležitější fyziologické funkce bílé tukové tkáně jsou zobrazeny na Obrázku 7.



**Obrázek 7** Fyziologické funkce bílé tukové tkáně (BTK) (upraveno dle Coelho et al. 2013)

#### 3.4.4 Hnědá tuková tkáň

Hnědá tuková tkáň je lokalizována především v oblasti krku, mezi obratli a nad klíčními kostmi. Je přítomna v hojném množství zejména u novorozenců, ale dříve se věřilo, že u dospělých lidí chybí nebo je nefunkční.

Hnědé adipocyty jsou obvykle menší než bílé a béžové a obsahují velké množství mitochondrií a malých tukových kapének (Cedíková et al. 2016). Mitochondrie obsahující železo tak dávají tkáni její charakteristickou barvu (Kolonin 2014).

Obecně se předpokládá, že za normálních fyziologických okolností není hnědá tkáň přítomna nebo je prakticky nefunkční (Yoneshiro et al. 2011; Coelho et al. 2013). Toto dogma však bylo zvráceno důkazy z nukleární medicíny (Nedergaard et al. 2007), které prokázaly přítomnost aktivní hnědé tukové tkáně i u dospělých lidí. Nedávno však bylo zjištěno, že lidská bílá tuková tkáň může být infiltrována adipocyty hnědé tukové tkáně sekretujícími mitochondriální odpráhuje protein 1 (mitochondrial uncoupling protein 1, UCP-1). Tento protein se nachází v mitochondriích hnědé tukové tkáně a vytváří teplo netřesovou termogenezi, což je fyziologický proces, během kterého je energie uvolňována v reakci na změny prostředí, jako je například nízká teplota (Townsend & Tseng 2012). Od té doby se objevila řada nových dat týkajících se její funkce a terapeutického potenciálu (Townsend & Tseng 2012).

Vývoj hnědé tukové tkáně byl pravděpodobně určující pro evoluční úspěch savců, protože schopnost termogeneze zvýšila šance pro přežití novorozenců a umožnila aktivní život i v chladném prostředí (Cannon & Nedergaard 2004).

Rychlost termogeneze je centrálně řízena dráhami hypotalamu. Příjem potravy také vede k aktivaci hnědé tukové tkáně; řada diet, z nichž všechny jsou charakteristické tím, že mají nízký obsah bílkovin, vede k nárůstu hnědé tukové tkáně za aktivizace leptinu (Cannon & Nedergaard 2004). Když je tuková tkáň aktivní, spaluje se v ní velké množství lipidů a glukózy (Townsend & Tseng 2012).

### **3.5 Fyziologická endokrinní funkce tukové tkáně**

Tuková tkáň se dynamicky podílí na regulaci buněčných funkcí prostřednictvím komplexní sítě endokrinních (hormony putují oběhovým systémem do všech částí těla), parakrinních (signální molekuly jedné buňky pronikají do extracelulární tekutiny a působí na buňky, které se nacházejí v nejbližším okolí) a autokrinních (signální molekuly ovlivňují pouze buňky stejného typu) signálů, které ovlivňují reakce mnoha tkání, včetně hypotalamu, slinivky břišní, jater, kosterního svalu, ledvin, endotelu a imunitního systému. Tato sekreční povaha podnítila pohled na bílou tukovou tkáň jako na extrémně aktivní endokrinní tkáň (Saely et al. 2012).

Pro udržení normálních tělesných funkcí vylučuje každý adipocyt do okolního prostředí různé adipocytokiny a bioaktivní látky, přičemž viscerální i subkutánní tuková tkáň se vyznačují produkcí jedinečného profilu adipocytokinů (Coelho et al. 2013).

Endokrinní funkce se mění podle distribuce tukové tkáně. Ve viscerálním tuku jsou například pozorovány vyšší koncentrace IL-6 a PAI-1 (inhibitor aktivátoru plasminogenu 1), zatímco v subkutánní tkáni jsou naopak vyšší hladiny leptinu a adiponektinu. I proto je viscerální tuková tkáň spojena se zvýšeným rizikem vzniku chorob, včetně metabolického syndromu (Coelho et al. 2013).

Endokrinní hormony odvozené od viscerální tukové tkáně jsou vylučovány do portálního systému a mají přímý přístup do jater, zatímco hormony odvozené od

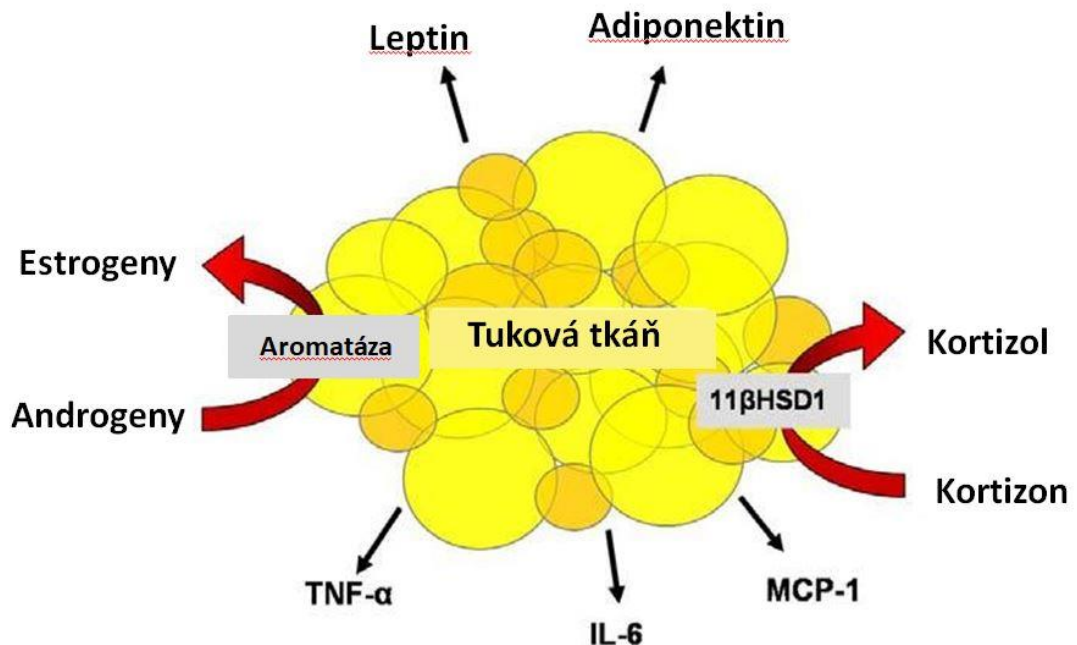


subkutánní tkáně jsou vylučovány do systémového oběhu. První z nich mají tedy relativně větší účinek na metabolickou funkci jater (Kershaw & Flier 2004).

V tukové tkáni se navíc nachází mnoho receptorů, přičemž jak viscerální tak subkutánní tkáň ovlivňuje jejich schopnost reagovat na aferentní signály odlišně. Tato funkční heterogenita mezi viscerální a subkutánní tkání naznačuje, že tuková tkáň nemusí být pouze jedním endokrinním orgánem, ale skupinou podobných, zato jedinečných endokrinních orgánů (Kershaw & Flier 2004).

Adipocytokiny produkované tukovou tkání nejsou známy jen pro svou úlohu při regulaci příjmu potravy, ale také ovlivňují degradaci a vznik neuronů, plasticitu synapsí, růst axonů, programovanou buněčnou smrt (apoptózu) či kognitivní funkce (Arnoldussen et al. 2014).

Sekrece tukové tkáně je zobrazena na Obrázku 8. V Tabulce 2 jsou uvedeny hlavní adipocytokiny produkované tukovou tkání.



**Obrázek 8** Některé z působků tukové tkáně (upraveno dle Andersson 2010)

**Tabulka 2** Vybrané adipocytokiny sekretované tukovou tkání (upraveno dle Ronti et al. 2006 a Marešová & Smitka 2015)

<b>Adipocytokiny</b>	<b>Co ovlivňuje</b>
<b>LPL</b> (lipoproteinová lipáza)	metabolismus tuků
<b>HSL</b> (hormon-senzitivní lipáza)	metabolismus tuků
<b>Perilipin</b>	metabolismus tuků
<b>AP2</b> (protein vázající mastné kyseliny)	metabolismus tuků
<b>CETP</b> (cholesterol ester transferující protein)	metabolismus tuků
<b>RBP4</b> (retinol vázající protein 4)	transport retinolu z jater do periferních tkání
<b>IL-6</b> (interleukin-6)	zánět, ateroskleróza, inzulinová rezistence
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (faktor nádorové nekrózy $\alpha$ )	zánět, ateroskleróza, inzulinová rezistence
<b>Progranulin</b> (PGRN)	zánět, růst a regenerace buněk
<b>Pigmentový faktor derivovaný z epitelu</b> (PEDF)	inzulinová rezistence, angiogeneze
<b>MCP-1</b> (monocytový chemoatraktanový protein)	migrace makrofágů, zánět
<b>APN</b> (adiponektin)	zánět, ateroskleróza, inzulinová rezistence
<b>CRP</b> (C-reaktivní protein)	zánět, ateroskleróza, inzulinová rezistence
<b>Adipsin</b>	imunní odpověď
<b>Metallothionein</b>	imunní odpověď
<b>Angiotenzinogen</b> (AGT)	cévní homeostáza
<b>PAI-1</b> (inhibitor aktivátoru plazminogenu-1)	cévní homeostáza
<b>IGF-1</b> (růstový faktor podobný inzulinu)	metabolismus tuků, inzulinová rezistence
<b>TGF-<math>\beta</math></b> (transformující růstový faktor)	buněčná adheze a migrace, růst a diferenciacce
<b>Monobutyryn</b>	vazodilatace mikrocév
<b>UCP-1</b> (mitochondriální odpřahující protein 1)	energetická bilance a termoregulace
<b>Steroidní hormony</b>	metabolismus tuků, inzulinová rezistence
<b>Leptin</b>	příjem potravy, reprodukce, imunita
<b>Rezistin</b>	zánět, inzulinová rezistence
<b>Cytochrom P450 aromatáza</b>	metabolismus tuků
<b>Visfatin</b>	inzulinová rezistence

### 3.6 Změna endokrinní funkce tukové tkáně při obezitě

Tuková tkáň je komplexní orgán s endokrinní a metabolickou funkcí. Nadbytek tukové hmoty, ke kterému dochází při nadváze a obezitě, mění regulaci tukové tkáně a přispívá k rozvoji poruch souvisejících s obezitou (Tumminia et al. 2019).

V tomto ohledu řada epidemiologických studií prokázala souvislost mezi obezitou a četnými typy malignit, včetně těch, které jsou spojeny s endokrinním systémem (např. rakoviny prsu, děložní stěny, vaječníků, štítné žlázy a prostaty). K tomuto jevu může přispět více faktorů, jako je hyperinzulinémie, dyslipidémie, oxidační stres, zánět, abnormální sekrece adipocytokinů a abnormální metabolická funkce organismu (Tumminia et al. 2019).

Tuková tkáň produkuje celou řadu prozánětlivých a protizánětlivých hormonů, včetně leptinu, rezistinu, adiponektinu, adipolinu, visfatinu a omentinu a dále cytokinů, jako je TNF- $\alpha$ , IL-6 a další. Při obezitě stoupá hladina prozánětlivých adipocytokinů, jež se podílí na vývoji inzulinové rezistence, obezity a zvýšení rizika kardiovaskulárních chorob, zatímco hladina protizánětlivých a inzulin senzibilizujících adipocytokinů, jako je adiponektin, adipolin a omentin, je snížena (Romacho et al. 2014).

### 3.6.1 Obecné endokrinní změny při obezitě

Obezita a nadváha jsou spojeny s řadou endokrinních a metabolických změn (Tabulka 3) způsobených změnami v ose hypotalamus-hypofýza-nadledvinky a změnami plazmatických hladin určitých hormonů, jejich sekrece a degradace. U pacientů trpících hypotyreózou, Cushingovou nemocí, hypogonadismem, PCOS či nedostatkem růstového hormonu se tak v důsledku těchto endokrinních změn může rozvinout obezita a nadváha (Sidhu et al. 2017).

Předpokládá se, že některé z endokrinních změn jsou sekundárním důsledkem obezity, protože mohou být vyvolány hyperalimentací (nadvýživou), a zároveň úbytkem hmotnosti dochází k obnovení fyziologické endokrinní funkce. Naopak jiné změny by mohly hrát roli v její patogenezi (Álvarez-Castro et al. 2011).

**Tabulka 3** Endokrinní změny jednotlivých žláz při obezitě  
(upraveno dle Álvarez-Castro et al. 2011)

<b>Endokrinní žláza</b>	<b>Hormonální změna</b>
Slinivka břišní	Hyperinzulinémie
Tuková tkáň	Snížená hodnota adiponektinu, hyperleptinémie
Hypofýza	Snížená hodnota bazálního a stimulovaného somatotropinu (STH)
Pohlavní žlázy	Muži: zvýšené hodnoty SHBG (sexuální hormony vázající globulin), snížené hodnoty celkového a volného testosteronu Ženy: snížené hodnoty SHBG, zvýšené hodnoty volného estradiolu a testosteronu
Nadledviny	Zvýšená hodnota volného močového kortizolu, normální plazmatický kortizol
Gastrointestinální hormony	Snížená hodnota gherlinu
Štítná žláza	Zvýšená hodnota tyrotropinu TSH, volného trijodtyroninu T3

### 3.6.2 Zánětlivé stavy v bílé tukové tkáni

Oblast, která se značně mění během obezity, je viscerální tuková tkáň. Obezita je tedy charakterizována zvětšením tukové hmoty buď hypertrofií tukových buněk, nebo v těžkých formách kombinací hypertrofie (zvětšení tkáně) a hyperplazie (zmnožení buněk) (van Harmelen et al. 2003). Zpočátku nárůst tělesné hmotnosti vede k hypertrofii existujících adipocytů. Jakmile tyto buňky překročí kritickou velikost, je vyvolána diferenciace prekurzorových buněk na zralé adipocyty. Výzkumy poukazují na to, že velikost tukových buněk kriticky ovlivňuje jejich funkci (Bluher et al. 2004; Arner 2005). Velké tukové buňky jsou totiž méně citlivé na působení inzulinu a vykazují vyšší rychlost lipolýzy ve srovnání s menšími tukovými buňkami (Farnier et al. 2003). To vede k morfologickým a zánětlivým změnám (Fischer-Poszovsky 2007).

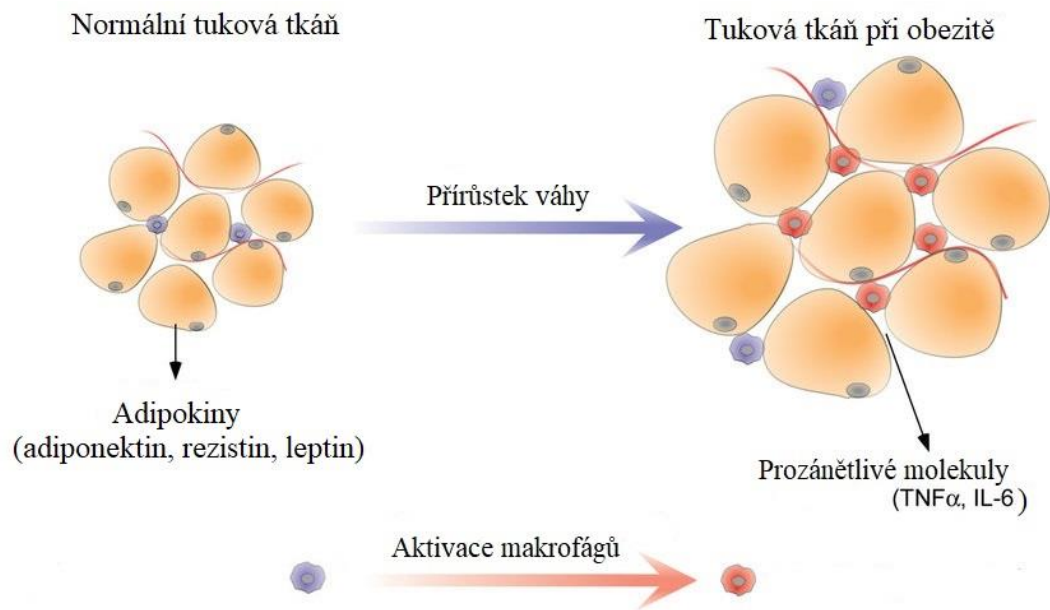
Bylo prokázáno, že úzká souhra adipocytů a imunitních buněk (buňky vrozeného imunitního systému, zejména makrofágy) vede k aktivnímu zánětu tukové tkáně a má tak významný vliv na systémový metabolismus (Nishimura et al. 2009). Dochází ke zvýšené akumulaci lipidů v adipocytech, což vyvolává buněčný stres a lokální zánět, který může projít portální žilou do jater a nakonec do dalších periferních tkání, jako například do endoteliálních buněk, kde může vyvolat aterosklerózu, hypertenzi a inzulinovou rezistenci (Gómez-Hernández et al. 2016).

Jak bylo zmíněno, obezita je spojena se zvýšenou infiltrací makrofágů do tukové tkáně (Wellen & Hotamisligil 2003; Weisberg et al. 2003; Xu et al. 2003). Makrofágy jsou důležité buňky imunitního systému, které se vytvářejí v reakci na infekci nebo hromadí poškozené a mrtvé buňky (Mills 2012). Tzv. aktivované makrofágy vylučují zánětlivé faktory, které přispívají k inzulinové rezistenci, včetně TNF- $\alpha$ , IL-6 a MCP-1, který přijímá monocyty do míst zánětu a je vylučován tukovou tkání (Wellen & Hotamisligil 2003). Zatímco buněčný zdroj sekrece MCP-1 je nejasný, předpokládá se, že jak adipocyty, tak stromovaskulární buňky (mezenchymální kmenové buňky z tukové tkáně, endoteliální buňky výstelek orgánů, makrofágy a lymfocyty imunitního systému, buňky nervové soustavy, buňky hladkého svalstva, preadipocyty vytvářející tukovou tkáň, aj.) se na jeho vylučování podílí (Wellen & Hotamisligil 2003).

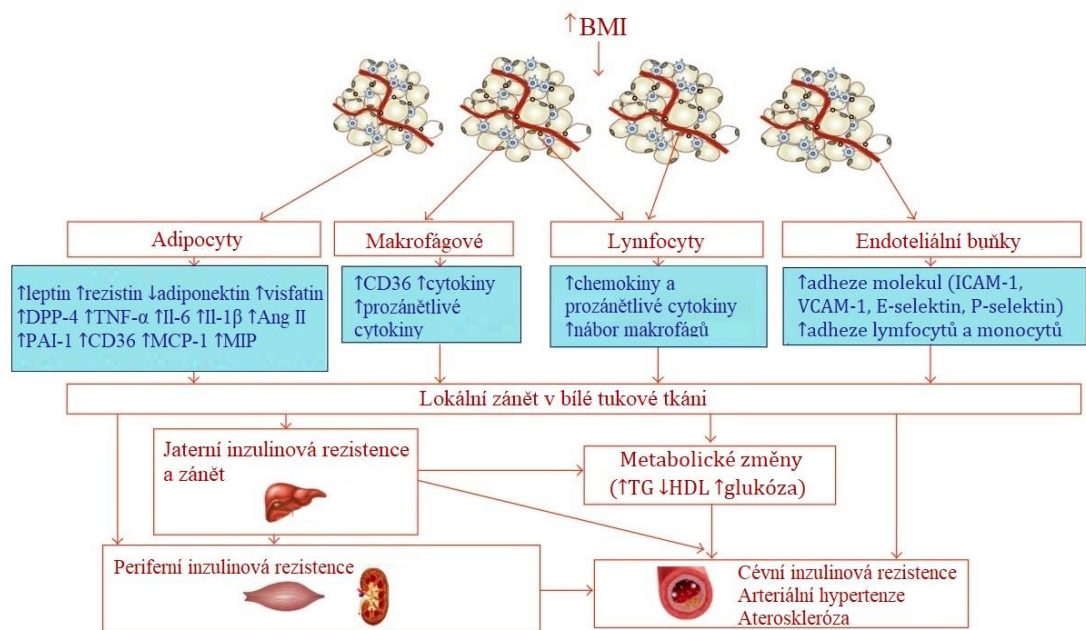
Monocyty se diferencují na makrofágy a zesilují zánětlivou odpověď produkcí zánětlivých cytokinů a chemokinů (Sengenès et al. 2007; Gómez-Hernández 2016). Endoteliální adhezivní molekuly (molekuly podporující přilnavost buněk a zprostředkující přenos signálů mezi buňkami, v tomto případě intercelulární adhezivní molekula ICAM-1, adhezivní molekula cévních buněk VCAM-1, E-selektin, P-selektin) se vážou na membránové receptory a chemokiny (cytokiny regulující migraci buněk), a tím podporují průnik monocytů a dalších zánětlivých buněk do tukové tkáně (Gómez-Hernández 2016).

Výzkumy také prokázaly, že T-lymfocyty jsou klíčovými regulátory zánětu tukové tkáně a že adaptace imunitního systému je velmi důležitá. Při pokusech na myších modelech se ukázalo, že modulace funkce T-lymfocytů zmírnila nejen zánět tukové tkáně, ale také systémovou inzulinovou rezistenci indukovanou obezitou (Nishimura et al. 2009).

Zapojení makrofágů do zánětu tukové tkáně je znázorněno na Obrázku 9 a zánětlivé změny v tukové tkáni při obezitě jsou znázorněny na Obrázku 10.



**Obrázek 9** Zapojení makrofágů do zánětu tukové tkáně (upraveno dle Odegaard & Chawla 2011)



**Obrázek 10** Metabolické a cévní komplikace v bílé tukové tkáni při obezitě (upraveno dle Gómez-Hernández 2016)

### 3.6.3 Enzymy ovlivňující metabolismus glukokortikoidů

Pozornost se v poslední době zaměřila na regulaci metabolismu glukokortikoidů tukovou tkání (Seckl & Walker 2001; Stulnig et al. 2004). Tento tkáňově specifický

metabolismus glukokortikoidů je primárně ovlivněn enzymem 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (HSD11B1), který katalyzuje přeměnu hormonálně inaktivních metabolitů 11 $\beta$ -ketoglukokortikoidů (kortizon u lidí a 11-dehydrokortikosteron u myši) na hormonálně aktivní 11 $\beta$ -hydroxylované metabolity (kortizol u lidí a kortikosteron u myši) (Espíndola-Antunes et al. 2007).

Bylo zjištěno, že gen kódující HSD11B1, 11 $\beta$ HSD1, je vylučován zejména ve viscerální tukové tkáni (Seckl & Walker 2001; Kershaw & Flier 2004; 2001 Stulnig et al. 2004) a jeho zvýšená hladina v tukové tkáni může přispívat k postmenopauzální centrální obezitě. Předpokládá se, že tkáňově specifická exprese a aktivita genu kódujícího 11 $\beta$ HSD1 genu je u starších postmenopauzálních žen ve srovnání s mladými premenopauzálními ženami zvýšena (Andersson et al. 2009). Změna metabolismu glukokortikoidů se podílí nejen na vzniku obezity, ale také na řadě jiných nemocí, jako je diabetes 2. typu, hypertenze, dyslipidémie, kardiovaskulární onemocnění a PCOS (Seckl & Walker 2001; Kershaw & Flier 2004; 2001 Stulnig et al. 2004).

Ukázalo se, že ačkoli 11 $\beta$ HSD1 zvyšuje lokální koncentrace glukokortikoidů v tukové tkáni, nepřispívá významně ke zvýšení jejich koncentrace v organismu (Chapman et al. 2013). Někteří autoři (Seckl & Walker 2001; Kershaw & Flier 2004; 2001 Stulnig et al. 2004) zaznamenali sníženou aktivitu 11 $\beta$ HSD1 v játrech a zvýšenou ve viscerální tukové tkáni u myši postrádajících leptin či leptin-rezistentních (Seckl & Walker 2001; Kershaw & Flier 2004; 2001 Stulnig et al. 2004).

Další souvislosti s nadměrnou hmotností a obezitou jsou spojeny s polymorfismy v genu pro 11 $\beta$ HSD1 (Draper et al. 2002; Gelernter-Yaniv et al. 2003; Kershaw & Flier 2004). Vzhledem k tomu, že farmakologicky vyvolaná inhibice 11 $\beta$ HSD1 u lidí zvyšuje citlivost na inzulín, tato skutečnost poukazuje na potenciální terapeutickou roli inhibice 11 $\beta$ HSD1 při léčbě obezity a inzulínové rezistence (Chapman et al. 2013).

Úlohu metabolismu glukokortikoidů v tukové tkáni prokazují experimenty na myších modelech. Myši s transgenní nadměrnou expresí 11 $\beta$ HSD1 v adipocytech mají normální hladiny sérových glukokortikoidů a normální funkci osy hypotalamus-hypofýza-nadledvinky, ale mají zvýšené lokální koncentrace glukokortikoidů v tukové tkáni (Masuzaki et al. 2001; Kershaw & Flier 2004). U těchto myši se vyvine viscerální obezita a metabolický syndrom včetně inzulínové rezistence, dyslipidémie, hypertenze a jaterní steatózy (Masuzaki et al. 2001; Kershaw & Flier 2004). Naproti tomu myši s cílenou delecí 11 $\beta$ HSD1 ve všech tkáních mají příznivý metabolický fenotyp charakterizovaný sníženým přírůstkem hmotnosti i při podávání diety s vysokým obsahem tuků, přičemž tuk se ukládá především v podkoží. Dále mají zvýšenou toleranci glukózy, zvýšenou citlivost na inzulín a ateroprotektivní lipidový profil (Kershaw & Flier 2004; Morton et al. 2004).

Tyto studie tak podporují roli metabolismu glukokortikoidů v rozvoji viscerální obezity a metabolického syndromu, především prostřednictvím 11 $\beta$ HSD1 (Kershaw & Flier 2004).

#### 3.6.4 Proteiny renin-angiotenzinového systému

Tuková tkáň je důležitým místem produkce několika proteinů renin-angiotenzinového systému (RAS). Patří mezi ně renin, angiotenzinogen, angiotenzin I, angiotenzin II, receptory

angiotenzinu typu 1 (AT1) a typu 2 (AT2), enzym konvertující angiotenzin (ACE) a další proteázy schopné produkovat angiotenzin II. (Kershaw & Flier 2004).

Renin-angiotenzinový systém je nejnámější pro jeho zásadní roli při regulaci krevního tlaku a udržování rovnováhy minerálních látek. Kromě toho RAS reguluje vylučování endokrinních faktorů odvozených z tukové tkáně, včetně prostacyklinu, oxidu dusnatého, PAI-1 a leptinu (de Kloet et al. 2010).

Plazmatické hladiny AGT, reninu, ACE a sekrece AGT v tukové tkáni se zvyšují při obezitě (Engeli et al. 2003; Goossens et al. 2003; Kershaw & Flier 2004). Uvolňování AGT v tukové tkáni je sníženo při hladovění a naopak zvýšeno při opětovném nabírání váhy, přičemž paralelně se mění i krevní tlak (Engeli et al. 2003; Goossens et al. 2003; Kershaw & Flier 2004).

Bylo prokázáno, že angiotenzin II reguluje růst a diferenciaci adipocytů, metabolismus lipidů, expresi a uvolňování adipokinů a dalších sekretů RAS a podporuje oxidační stres. Rozdíly v působení RAS ve viscerální a subkutánní tukové tkáni naznačují souvislost mezi abdominální obezitou a kardiovaskulárními onemocněními; koncept, že viscerální RAS přispívá k regulaci krevního tlaku je zřejmý ze studií zkoumajících účinek hubnutí, konkrétně snížení obvodu pasu, na RAS v tukové tkáni a krevní tlak (Cassis et al. 2008). Například Engeli et al. (2005) pozorovali účinek úbytku hmotnosti na expresi RAS složek v tukové tkáni a plazmatické hladiny systému renin-angiotenzin-aldosteron. V této studii došlo u obézních žen po menopauze, které se zúčastnily 13-týdenního režimu hubnutí, ke snížení hmotnosti o 5 %. Úbytek hmotnosti byl spojen s významně sníženými plazmatickými koncentracemi angiotenzinogenu, reninu a aldosteronu a byl doprovázen snížením systolického krevního tlaku o 7 mm Hg. Dále snížení hodnoty obvodu pasu silně korelovalo s expresí angiotenzinogenu v podkožní břišní tukové tkáni a hladinami angiotenzinogenu v plazmě.

Angiotenzin II se váže na receptory nejen adipocytů, ale také stromovaskulárních buněk a nervových synapsí, čímž ovlivňuje fyziologii tukové tkáně změnou průtoku krve a aktivity sympatického nervového systému (SNS). Angiotenzin II inhibuje lipolýzu, podporuje lipogenezi, snižuje absorpci glukózy závislou na inzulinu a zvyšuje glukoneogenezi a glykogenolýzu v játrech (Engeli et al. 2003; Kershaw & Flier 2004).

Při hubnutí, a tím redukcí tukové tkáně, se snižuje také systémová aktivita RAS (Strazzullo & Galletti 2004; Engeli et al. 2005; de Kloet et al. 2010). Při zkoumání na myších modelech se ukázalo, že RAS má roli v regulaci tělesné hmotnosti; systematické podávání ACE inhibitorů, stejně jako modulace funkce klíčových složek RAS (AGT, reninu, ACE, AT1 a AT2), vedla ke štíhlejšímu fenotypu (Iwai et al. 2007; de Kloet et al. 2010). Angiotenzin II má mnohé účinky a kromě toho, že působí prozánětlivě v tukové tkáni, také snižuje citlivost na inzulin. Myši se zvýšenými hladinami angiotenzinogenu mají zvýšenou expresi prozánětlivých cytokinů, jako například TNF- $\alpha$  a IL-6, stejně jako zvýšenou sekreci vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) v tukové tkáni, což svědčí o zvýšeném lokálním zánětu a angiogenezi (tvorbě krevních kapilár) (Massiéra et al. 2001; Yvan-Charvet et al. 2009; de Kloet et al. 2010). Tyto vysoké hodnoty jsou významně sníženy u myši, které vylučují nadměrné množství angiotenzinogenu v tukové tkáni a které také postrádají AT2 (Yvan-Charvet et al. 2009; de Kloet et al. 2010).

Díky nedávným studiím byly identifikovány lokální receptory RAS v dalších orgánech, jako je mozek, srdce či slinivka břišní. Klinické studie naznačují, že farmakologicky

navozená inhibice RAS poskytuje ochranu proti rozvoji diabetu 2. typu a má antihypertenzní účinky. Bylo prokázáno, že díky cílené inaktivaci RAS u zvířecích modelů, se nerozvíjí obezita a zvyšuje se citlivost na inzulín. Protože existují důkazy, že při obezitě je aktivita RAS zvýšena, může být příčinou vztahů mezi obezitou a rezistencí na inzulín.

U myši s nadměrnou expresí 11 $\beta$ HSD1 v důsledku genetické modifikace se vyvíjí hypertenze spojená s aktivací RAS, včetně zvýšené plazmatické koncentrace AGT, angiotenzinu II a aldosteronu (Frederich et al. 1992; de Kloet et al. 2010). Toto zjištění není překvapivé, protože je známo, že glukokortikoidy zvyšují expresi AGT v tukové tkáni. Složky RAS odvozené od adipocytů tedy mohou hrát důležitou autokrinní, parakrinní a endokrinní roli v rozvoji obezity, inzulínové rezistence a hypertenze.

Studie zabývající se RAS navrhuji několik řešení pro snížení hmotnosti při obezitě. Například některé cílené farmakologické a genetické manipulace RAS vedou ke zvýšení energetické spotřeby a lokomotorické činnosti, zatímco jiné způsobují omezení růstu adipocytů a snižují příjem potravy (de Kloet et al. 2010).

### 3.6.5 Volné mastné kyseliny

Plazmatické hladiny volných mastných kyselin (VMK) jsou obvykle zvýšené při obezitě, zejména v důsledku uvolňování ze zvětšené tukové hmoty či jejich zhoršeného odbourávání. Zvětšené adipocyty ztrácí schopnost účinně recyklovat a reesterifikovat vyšší koncentrace VMK a antilipolytický účinek inzulínu je inhibován, což zvyšuje uvolňování VMK do oběhu (Boden 2008).

Na základě studií se předpokládá, že zvýšené hladiny VMK při obezitě mohou indukovat periferní inzulínovou rezistenci a inhibovat produkci/uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk slinivky břišní, což jsou dva základní kameny v rozvoji diabetu 2. typu (Arner & Rydén 2015). To je dále spojeno s onemocněními, jako je hypertenze, dyslipidémie a abnormality v koagulaci krve a fibrinolýze. Všechny tyto poruchy jsou nezávislé rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění (srdeční infarkt, mozková mrtvice a onemocnění periferních cév). Předpokládá se, že rozvoj inzulínové rezistence je způsoben především sekrecí lipidových metabolitů (diacylglycerolu), prozánětlivých cytokinů (TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, MCP1) a buněčným oxidativním stresem včetně narušení homeostázy endoplazmatického retikula (Boden 2011).

Aktivací NF- $\kappa$ B (proteinového komplexu, který hraje klíčovou roli v regulaci imunitní odpovědi na infekci, kontroluje transkripci DNA, produkci cytokinů a přežití buněk) vyvolávají volné mastné kyseliny mírný zánět v kosterním svalu a játrech, což vede k syntéze a uvolňování prozánětlivých a proaterogenních cytokinů (Gilmore 2006).

Kromě toho dochází ke zvýšení produkce VLDL (lipoproteiny o velmi nízké hustotě) v játrech, což spolu se zvýšenou koncentrací glukózy v krvi a inzulínovou rezistencí vede ke zvýšené koagulaci krve a snížené fibrinolýze. Všechny tyto mechanismy přispívají k rozvoji aterosklerózy a nealkoholovému ztučnění jater (Boden 2011).



### 3.6.6 Změna hladin hormonů

#### 3.6.7 Leptin

Leptin je hormon produkovaný primárně adipocyty bílé tukové tkáně (Zhang et al. 1994; Smitka & Marešová 2015), avšak také hnědou tukovou tkání, placentou, vaječníky, kosterním svalem, žaludkem, kostní dřeví či epiteliálními buňkami mléčné žlázy. Jeho hlavní funkcí je regulace příjmu potravy a energetického výdeje (Margetic et al. 2002).

Poprvé byl leptin identifikován jako produkt ob genu u obézních myší (Zhang et al. 1994; Smitka & Marešová 2015). Leptin kromě své úlohy v regulaci tělesné hmotnosti reguluje nástup puberty a reprodukci u žen. Vysoké hladiny leptinu, jak je obvykle pozorováno u obézních žen, mohou vyvolat neuroendokrinní změny vedoucí k časně menarche (první menstruaci). To může nakonec vést k menšímu tělesnému vzrůstu, protože sekrece estrogenu začínající během menarche způsobuje předčasné uzavření epifýz kostí (Sanchez-Garrido & Tena-Sempere 2013). Dále leptin ovlivňuje funkci placenty a vývoj plodu, imunitní odpověď a citlivost svalů a jater na inzulin (Fischer-Posovszky et al. 2007).

Původně se předpokládalo, že leptin signalizuje mozku, aby inhiboval příjem potravy a snižoval hmotnost (Zhang et al. 1995; Ahima et al. 1996; Ogden et al. 2007; Sidhu et al. 2017), avšak sérové koncentrace leptinu se zvyšují úměrně se zvyšujícím se stupněm obezity. Vzhledem k homeostatické funkci leptinu by jeho vyšší hladiny v krvi měly vést ke snížení příjmu energie a zvýšení energetického výdeje. To se však nepotvrzuje v případech jedinců trpících nadváhou nebo obezitou, což vede k stavu označovanému jako leptinová rezistence (Sidhu et al. 2017).

Mechanismus účinku leptinu je realizován prostřednictvím šesti různých izoform leptinových receptorů. Patří sem jedna dlouhá izoforma (ObRb, jež je vylučován v hypotalamu a je jako jediný z receptorů schopen aktivace buněčných signálů); čtyři krátké formy (ObRa, ObRc, ObRd a ObRf); a jedna rozpustná forma (Ob-Re) (Wauman et al. 2017).

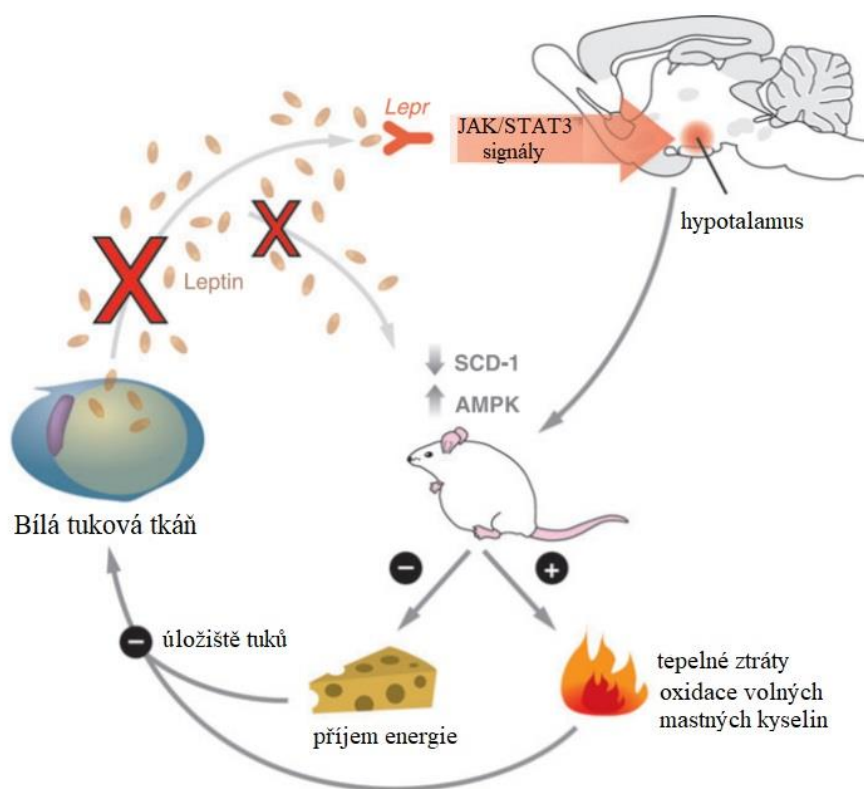
Rozpustný leptinový receptor (Ob-Re) je hlavním vazebným proteinem pro leptin v krvi a reguluje jeho biologickou dostupnost. Regulace koncentrace Ob-Re je změněna u metabolických poruch, jako je diabetes 1. typu nebo obezita, což může mít za následek zvýšení nebo snížení citlivosti na leptin (Schaab & Kratzsch 2015). Konkrétně obezita je spojena se snižováním hladin cirkulujících Ob-Re (Ogier et al. 2002; Sidhu et al. 2017), což částečně vysvětluje, proč jsou obézní jedinci rezistentní na leptin.

Snížený transport leptinu hematoencefalickou bariérou (Ogier et al. 2002; Levin et al. 2004; Sidhu et al. 2017) a také snížená schopnost leptinu aktivovat hypotalamickou signalizaci pocitu sytosti při obezitě (Caro et al. 1996; El-Haschimi et al. 2000; de Lartigue et al. 2011; Rhee et al. 2011; Sidhu et al. 2017) mohou být rozhodujícími faktory v rozvoji rezistence na leptin, což vede k selhání přiměřené kompenzace pozitivní energetické bilance, a tím k nežádoucímu přírůstku hmotnosti a obezitě. Tato předpokládaná rezistence na leptin je v současnosti jedním z hlavních cílů lepšího pochopení obezity a vývoje farmakologických přípravků k léčbě tohoto chronického onemocnění (Waki & Tontonoz 2007).

Při studiích na myších modelech neprodukujících leptin, léčba leptinem, zejména přímá injekce leptinu do mozkové komory nebo hypotalamu, výrazně potlačila příjem potravy a snížila hmotnost a objem tukové hmoty (Zhang et al. 1995; Flier et al. 1998; Morton et al. 2006; Ogden et al. 2007). Pojem leptin jako hormonální lék proti obezitě byl však zpochybněn, protože obezita je obvykle spojena s vysokými hladinami leptinu a nikoli s nedostatkem leptinu (Flier et al. 1998; Heymfisdeld et al. 1999; Ogden et al. 2007).

Ačkoli u hlodavců s uměle navozenou obezitou není zřejmý defekt receptorů leptinu, transport leptinu přes hematoencefalickou bariéru je snížen a v hypotalamu se zvyšuje hladina SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3 - inhibitor leptinové signalizace).

Na Obrázku 11 jsou znázorněny myši s nedostatkem leptinu, u nichž ztráta negativní zpětné vazby z receptorů leptinu vede k obezitě.



Přenašeči signálů, Janus-kináza (JAK) a Převodník signálu a aktivátor transkripce 3 (STAT3), jsou klíčovým mediátorem intracelulární signalizace z leptinových receptorů.

**Obrázek 11** Ztráta negativní zpětné vazby z receptorů leptinu u obezných myší (upraveno dle Waki & Tontonoz 2007)

### 3.6.8 Pohlavní hormony

Nejenže je obezita spojena se změnami hladin pohlavních hormonů, ale pohlavní hormony mohou naopak ovlivnit vývoj různých fenotypů obezity. Výzkumy prokazují, že nedostatek testosteronu u mužů vyvolává nadměrnou hmotnost a současně zvýšená hmotnost inhibuje produkci pohlavních hormonů (Wagner et al. 2016).

Studie navíc ukázaly, že dlouhodobá obezita snižuje počet Leydigových buněk produkujících testosteron, které jsou ničeny zvyšováním hladin prozánětlivých cytokinů a buněk, jako je TNF- $\alpha$  a makrofágy (Wagner et al. 2016; Sidhu et al. 2017).

V krátkodobém i dlouhodobém horizontu se ukázalo, že obezita snižuje hladiny testosteronu ve varlatech zvýšením hladin leptinu a estradiolu v séru a inhibuje expresi genu pro cytochrom p450, enzymu štěpícího postranní řetězec cholesterolu (Wagner et al. 2016; Sidhu et al. 2017).

Leptin se podílí na regulaci osy hypotalamus-hypofýza-gonády (HPG) na více úrovních. Zdá se, že leptin nepřímo napomáhá sekreci GnRH (gonadotropin uvolňujícího hormonu) modulací několika interneuronových sekrečních neuropeptidů (Terasawa 1998). Dále reguluje sekreci gonadotropinů zvýšenou expresí leptinových receptorů v hypotalamu (Tartaglia 1997; Sidhu et al. 2017) a přímo stimuluje lutropin a v menší míře folitropin (Sidhu et al. 2017).

Leptinové receptory jsou také uloženy v ženských vaječnicích (Spicer & Francisco 1997) a mužských varlatech (Caprio et al. 1999; Sidhu et al. 2017), což poukazuje na jejich regulační roli. Nedávné studie ukázaly, že myši, které jsou krmeny dietou s vysokým obsahem tuku, produkují menší počet oocytů ve srovnání s jejich protějšky, které dostávají normální stravu (Sidhu et al. 2017).

U žen podstupujících umělé oplodnění se prokázalo, že subjekty s vyšším BMI měly vyšší hladiny CART (kokainem a amfetaminem regulovaný transkript) a mRNA ve folikulární tekutině (Ma et al. 2016). CART negativně ovlivňuje folikulogenezi a snižuje syntézu estradiolu, což přispívá k neplodnosti. Expres CART je řízena několika periferními peptidovými hormony podílejícími se na regulaci chuti k jídlu, včetně leptinu, cholecystokininu a ghrelinu. Proto je u obézních žen prokázáno, že má leptin vliv na neplodnost na úrovni vaječníků (Ma et al. 2016).

U obézních žen s PCOS, což je stav spojený se zvýšenými hladinami androgenů a neplodností, bylo zjištěno, že mají vyšší hladiny leptinu (vázané i volné formy) a nižší hladiny Ob-Re ve srovnání se štíhlými ženami s PCOS. Proto se předpokládá, že nižší hladiny Ob-Re mohou být odpovědí na zhoršenou funkci leptinu (Rizik & Sharif 2015; Sidhu et al. 2017).

Estrogeny hrají důležitou roli při regulaci tělesné hmotnosti, rozložení tuku a energetického výdeje a metabolismu. U zdravých žen v premenopauzálním období jsou především syntetizovány ve vaječnicích pod regulací gonadotropinů uvolňujících hormony z hypofýzy. Jejich syntéza však probíhá také v adipocytech přeměnou z androgenních prekurzorů, přičemž tento zdroj estrogenů je zvláště důležitý u mužů ve středním věku a žen po menopauze a zvyšuje se úměrně k celkové tělesné hmotnosti (Schneider et al. 1979; Tchernof et al. 1995; Sidhu et al. 2017).

Zvýšená adipozita a s tím spojená vyšší sekrece estrogenů je známým rizikovým faktorem pro vývoj a progresi rakoviny prsu, kardiovaskulárních onemocnění a úmrtí v důsledku těchto chorob (Nichols et al. 2009; Sidhu et al. 2017). Úbytek hmotnosti zlepšuje prognózu pacientů s diagnózou karcinomu prsu, za což může být odpovědná alespoň částečně redukce hladin estrogenů (Patterson et al. 2010; Sidhu et al. 2017).

### 3.6.9 Faktor nádorové nekrózy $\alpha$

Faktor nádorové nekrózy  $\alpha$  je cytokin s několika imunologickými funkcemi, který byl původně popsán jako příčinný faktor vzniku nekrózy nádorů u zvířat a byl spojen se stavy vyvolávajícími kachexii, jako jsou nádorová onemocnění a infekce (Coppack 2001; Ronti et al. 2006).

První indikace zvyšujících se hladin cytokinů při obezitě byla zprostředkována identifikací TNF- $\alpha$  počátkem 90. let. V roce 1993 bylo zjištěno, že je produkován adipocyty u obézních myší (Hotamisligil et al. 1993; Smitka & Marešová 2015) a tento faktor odvozený od tukové tkáně podnítl zkoumání možného spojení mezi obezitou, zánětem a diabetem 2. typu. Výsledky těchto studií později potvrdily, že zvýšená produkce prozánětlivého cytokinu TNF- $\alpha$  v lidských adipocytech pozitivně koreluje se stupněm obezity, hladinami inzulínu a inzulínovou rezistencí (Kern et al. 2001; Smitka & Marešová 2015).

TNF- $\alpha$  v tukové tkáni potlačuje geny podílející se na absorpci a skladování neesterifikovaných mastných kyselin a glukózy a stejně tak inhibuje transkripční faktory zprostředkovávající adipogenezi a lipogenezi. Kromě toho ovlivňuje expresi několika faktorů vylučovaných adipocyty, včetně IL-6, MCP-1 či PAI-1, jež jsou zapojeny do progresu zánětlivých stavů (Pandey et al. 2003; Tzanavari et al. 2010).

TNF- $\alpha$  není sekretován pouze adipocyty, nýbrž různými typy buněk, mezi nimiž jsou buňky lymfatické, endoteliální, buňky srdečního svalu, neurony či fibroblasty. Bylo však zjištěno, že hlavním místem sekrece TNF- $\alpha$  při obezitě jsou makrofágy ze stromální vaskulární frakce (SVF) a že vyšší hladiny TNF- $\alpha$  v plazmě při obezitě jsou způsobeny zejména zvýšeným průnikem makrofágů do tukové tkáně (Weisberg et al. 2003; Smitka & Marešová 2015).

### 3.6.10 Interleukin-6

Interleukin-6 je cirkulující pleiotropní (působí na několik buněk, oblastí) adipocytokin s mnohočetnými účinky, od regulace zánětu přes stimulaci produkce imunoglobulinů po regulaci krvetvorby (Eder et al. 2009). IL-6 je sekretovaný různými typy buněk, včetně imunitních buněk, buněk vazivové tkáně, endoteliálních buněk, buněk kosterního svalu a tukové tkáně, a cirkuluje jako glykoprotein (Kershaw & Flier 2004). Zdá se, že výhradně tukovými buňkami je produkováno pouze asi 10 % celkového IL-6 (Mohamed-Ali 1997; Ronti et al. 2006).

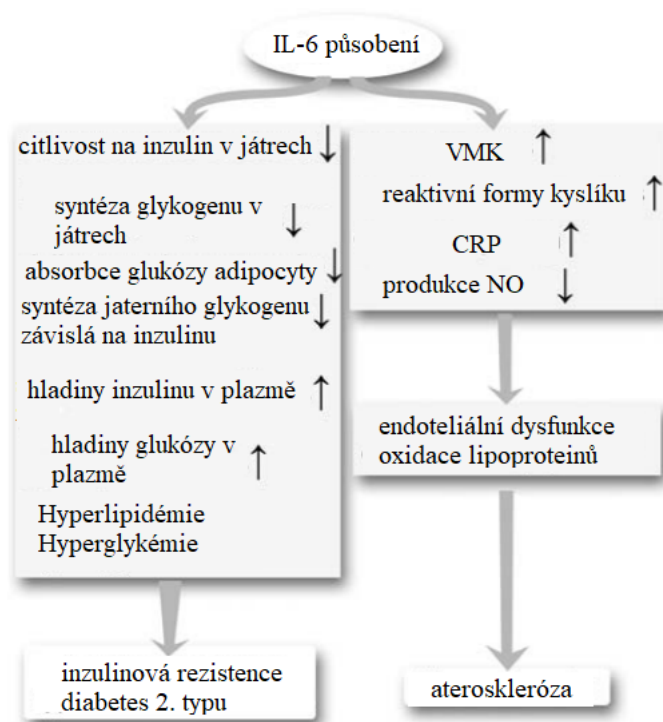
Sekrece IL-6 je regulována několika fyziologickými nebo patologickými mechanismy: hormonálně, cytokiny, stravou, fyzickou aktivitou, stresem či hypoxií (nedostatek kyslíku v tkáních, buňkách či orgánech). IL-6 odvozený z tukové tkáně může mít účinek

na metabolismus prostřednictvím několika mechanismů, včetně exprese genů specifických pro tukovou tkáň, uvolňování triacylglycerolů, snížení hladiny lipoproteinové lipázy, snížení citlivosti na inzulín aj. (Eder et al. 2009).

Zvýšené plazmatické koncentrace IL-6 souvisí s obezitou a inzulínovou rezistencí a zvyšují riziko vzniku diabetu 2. typu (Bastard et al. 2000; Ronti et al. 2006), zatímco úbytek hmotnosti výrazně snižuje hladiny IL-6 v tukové tkáni a séru (Esposito et al. 2003; Ronti et al. 2006).

Skutečnost, že sekrece IL-6 je vyšší u obézních jedinců, podporuje jeho novou roli jako systémového regulátoru tělesné hmotnosti a metabolismu lipidů (Mohamed-Ali et al. 1997; Eder et al. 2009). Podle Polák et al. (2006) infuze syntetického IL-6 vede ke zvýšení produkce glukózy v játrech a hyperglykémii; IL-6 má lipolytický účinek s následným zvýšením hladin volných mastných kyselin v oběhu (Eder et al. 2009).

Působení IL-6 v organismu je znázorněno na Obrázku 12.



**Obrázek 12** Působení IL-6 v organismu (upraveno dle Eder et al. 2009)

### 3.6.11 Rezistin

Rezistin je zástupcem skupiny proteinů bohatých na cystein společně nazývaných molekuly podobné rezistinu (Kusminski et al. 2005). Rezistin zvyšuje koncentraci glukózy a inzulínu v krvi a snižuje hypoglykemickou odpověď na infuzi inzulínu (Ronti et al. 2006).

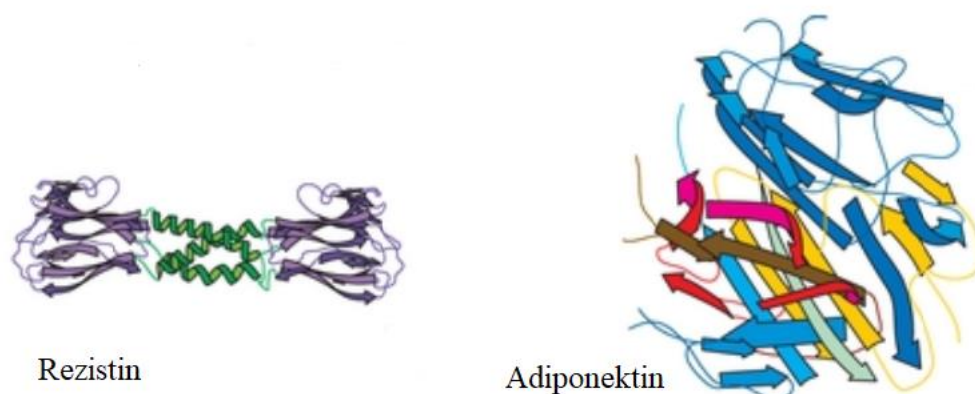
Chemická struktura rezistinu je nápadně podobná struktuře adiponektinu (Obrázek 13) (Patel et al. 2004). Dle tohoto zjištění lze spekulovat o tom, že oba adipocytokiny mají podobný mechanismus regulace energetického metabolismu a regulace glukózy a tuků v krvi.

(Lau & Muniandy 2011). Tento bílkovinný faktor je vylučován nejen adipocyty, ale zejména imunokompetentními buňkami (Coelho et al. 2013).

Hladiny cirkulujícího rezistinu se zvyšují u obézních myších modelů i u lidí trpících obezitou. Uvolňování rezistinu je nejspíše stimulováno zánětem, lipopolysacharidy, IL-6, hyperglykemií, růstem organismu a pohlavními hormony (Coelho et al. 2013).

Studie na hlodavcích ukázaly, že podáváním látek potlačujících funkci rezistinu je podpořeno působení inzulinu, čímž se vyrovnává hladina cukru v krvi. Lze tedy předpokládat, že se rezistin podílí na rozvoji diabetických komplikací a diabetu 2. typu (Coelho et al. 2013).

U lidí však není fyziologická role rezistinu zdaleka jasná a jeho role při rozvoji obezity, inzulinové rezistence nebo diabetu 2. typu je kontroverzní. Je produkován především v monocytech periferní krve a jeho hladiny korelují s koncentracemi IL-6 (Savage et al. 2001; Ronti et al. 2006), otázka jeho úlohy při rozvoji zánětu zůstává zatím nezodpovězena (Steppan et al. 2004; Reilly et al. 2005; Ronti et al. 2006).



**Obrázek 13** Chemická struktura rezistinu a adiponektinu (upraveno dle Vrachnis et al. 2012)

### 3.6.12 Inhibitor aktivátoru plazminogenu-1

Inhibitor aktivátoru plazminogenu-1, syntetizovaný v játrech a v tukové tkáni, reguluje tvorbu sraženiny inhibicí aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu, který patří mezi protisrážlivé faktory (Ronti et al. 2006).

Zvýšené hladiny PAI-1 jsou rizikové pro vznik trombóz a mohou podporovat progresi cévních chorob (Hamsten et al. 1987; Waki & Tontonoz 2007).

Experimentální data ukazují, že viscerální tuková tkáň má vyšší kapacitu produkovat PAI-1 než subkutánní tuková tkáň. Podle studií na lidských adipocytech je syntéza PAI-1 stimulována inzulinem, glukokortikoidy, angiotenzinem II, některými mastnými kyselinami a především adipocytokiny, jako je TNF- $\alpha$  a TGF- $\beta$  (Coelho et al 2013).

Plazmatické hladiny PAI-1 se zvyšují úměrně s centrální obezitou doprovázenou zvýšením viscerálního tuku, což zvyšuje pravděpodobnost, že PAI-1 slouží jako spojení mezi centrální obezitou a kardiovaskulárními onemocněními. Vzhledem k tomu, že tento protein může změnit rovnováhu mezi fibrinolýzou (štěpení fibrinu při srážení krve) a fibrinogenezi

(vznik fibrinu během srážení krve), může přispívat k remodelaci cévní architektury a progresi aterosklerotického procesu (Manolescu et al. 2008; Coelho et al 2013). Zhoršená autokrinní a parakrinní sekrece na úrovni tukových buněk a změněné funkce endokrinního systému mohou zprostředkovat narušení tohoto fibrinolytického systému, a tím zvýšit riziko vzniku kardiovaskulárních chorob (Coelho et al 2013).

### 3.6.13 Retinol vázající protein 4

Dalším z adipocytokinů podílejících se na rozvoji inzulínové rezistence je retinol vázající protein 4. RBP4 je vylučován hepatocyty a adipocyty a jeho fyziologická role je transport retinolu z jater do periferních tkání (Majerczyk et al. 2016). RBP4 je předmětem oftalmologických výzkumů kvůli jeho roli v zajišťování normální funkce zraku, avšak ukazuje se, že se také může podílet na rozvoji metabolických onemocnění (Cioffi et al. 2014).

Stejně jako hladina jiných adipocytokinů se i koncentrace RBP4 při obezitě zvyšuje. Existuje podezření, že zvýšená hladina RBP4 přitahuje makrofágy do tukové tkáně, čímž způsobuje lokální zánět a vede k inzulínové rezistenci (Moraes-Vieira et al. 2014). To se potvrdilo při studiích na myších modelech, při nichž nadměrná sekrece RBP4 nebo injekce rekombinantního RBP4 indukovala inzulínovou rezistenci, zatímco myši s potlačenou funkcí RBP4 vykazovaly zvýšenou citlivost na inzulín (Liu et al. 2014).

Přestože byly prokázány zvýšené hladiny RBP4 u diabetu 2. typu, mnohé studie tyto výsledky nepotvrzují (Takashima et al. 2006; Janke et al. 2006), a jeho vztah k progresi metabolických onemocnění tak zůstává kontroverzní (Liu et al. 2014).

### 3.6.14 Progranulin

Progranulin byl identifikován jako prozánětlivý adipocytokin, který je mimo jiné také sekretován v adipocytech a makrofázích zapojených do vývoje inzulínové rezistence a obezity (Matsubara et al. 2012). PGRN jak přímo, tak prostřednictvím jeho přeměny na granulin, reguluje růst, přežití a opravu buněk a zánět (Townley et al. 2018).

Hladiny PGRN v adipocytech se zvyšují podáváním TNF- $\alpha$  a při pokusech na myších modelech byl PGRN zdokumentován jako ligand vázající se na receptory TNF- $\alpha$ , čímž blokuje interakci TNF- $\alpha$  s receptorem a předchází tak vzniku zánětlivé artritidy. Je tedy možné, že PGRN má dvojí roli v progresi zánětu a vykazuje prozánětlivé nebo protizánětlivé účinky v různých tkáních (Tang et al. 2011).

Jak bylo prokázáno, inhibice hypotalamicky řízené sekrece PGRN zvyšuje příjem potravy a podporuje přírůstek hmotnosti u myších modelů (Kim et al. 2011). Zdá se, že PGRN tedy potlačuje chuť k jídlu a příjem potravy, což naznačuje, že by mohl fungovat jako adipocytokin podílející se na regulaci příjmu potravy a ovlivnění energetické bilance (Kim et al. 2011).

Bylo zjištěno, že PGRN je klíčovým adipocytokinem, který může podporovat inzulínovou rezistenci zvyšováním hladin IL-6 a přímou inhibicí signálních kaskád inzulínu (Matsubara et al. 2012).

Dle Li et al. (2014) jsou hladiny PGRN v séru významně vyšší u pacientů s metabolickým syndromem a pozitivně korelují s BMI a hladinami glukózy a inzulínu nalačno. Souhrnně tato zjištění naznačují, že cirkulující PGRN je významně spojen se systémovou citlivostí na inzulín.

### 3.6.15 Pigmentový faktor derivovaný z epitelu

Pigmentový faktor derivovaný z epitelu je antiangiogenní (inhibující novotvorbu cév), protizánětlivý a antioxidační protein většinou tvořený v játrech a tukové tkáni (Famulla et al. 2011; Kyle et al. 2012), který je spojován s inzulínovou rezistencí a diabetickými komplikacemi (Sabater et al. 2010; Kyle et al. 2012).

Na zvířecích modelech se ukázalo, že experimentální zvýšení PEDF podporuje inzulínovou rezistenci v játrech a periferních tkáních, zatímco inhibice funkce PEDF obnovuje citlivost na inzulín (Crowe et al. 2009; Kyle et al. 2012). Studie zkoumající PEDF naznačují, že může působit jako signál, jehož prostřednictvím nadbytek tukové tkáně podporuje nejen rezistenci na inzulín, ale i další metabolické dysfunkce (Crowe et al. 2009; Famulla et al. 2011).

Studie prováděné v japonské populaci (Yamagishi et al. 2006; Kyle et al. 2012) prokázaly, že PEDF je u dospělých jedinců spojen s několika metabolickými rizikovými faktory. U dospělých Japonců byly zjištěny vyšší koncentrace PEDF se zvyšujícím se BMI, obvodem pasu, zvýšenými hladinami triacylglycerolů na lačno a také při zvýšené hladině glukózy a inzulínu (Kyle et al. 2012).

Podle dalších výzkumů (Jenkins et al. 2007; Kyle et al. 2012) je sérový PEDF vyšší u dospělých s diabetem 1. nebo 2. typu ve srovnání s dospělými bez diabetu. Zvýšené hodnoty tohoto proteinu se potvrdily během krátkodobého nadměrného energetického příjmu (Franck et al. 2011; Kyle et al. 2012) u lidí s normální hmotností, zatímco u obézních dospělých byl po úbytku hmotnosti zaznamenán pokles jeho hladiny (Sabater et al. 2010; Kyle et al. 2012).

Souhrnně dostupné důkazy naznačují, že PEDF může hrát roli při metabolické dysfunkci u obézních jedinců, protože jeho produkce se mění vzhledem k energetickému příjmu a na zvířecích modelech se ukázalo, že reguluje působení inzulínu (Kyle et al. 2012).

### 3.6.16 Adiponektin

Adiponektin je protein produkovaný adipocyty, který byl objeven v 90. letech čtyřmi nezávislými skupinami vědců a předpokládalo se, že je vylučován převážně tukovou tkání (Scherer et al. 1995; Hu et al. 1996; Maeda et al. 1996; Nakano et al. 1996; Smitka & Marešová 2015), avšak později se zjistilo, že je také produkován buňkami srdeční svaloviny a kosterním svalem (Brochu-Gaudreau et al., 2010; Smitka & Marešová 2015).

Na rozdíl od leptinu, plazmatické hladiny APN jsou zvýšeny u štíhlých jedinců a naopak sníženy u lidí i zvířat s obezitou, diabetem 2. typu a kardiovaskulárními onemocněními (Hotta et al. 2000; Yang et al. 2001; Smitka & Marešová 2015).

APN má protizánětlivé a antiproliferační (tlumící růst) účinky, a proto byl v posledních letech kladen rostoucí důraz na sledování jeho role v karcinogenezi. Bylo prokázáno, že APN u obézních jedinců může hrát klíčovou roli v růstu nádorů, vzhledem k jeho drasticky



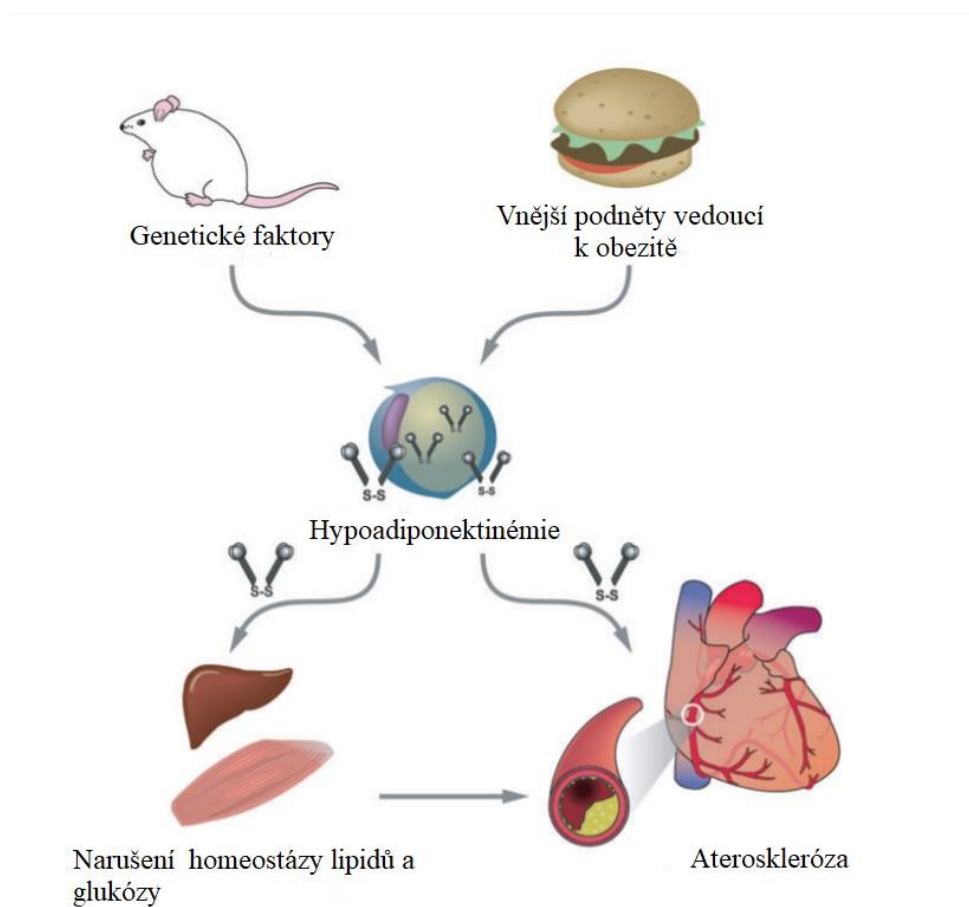
sníženým hodnotám. Většina epidemiologických studií jasně dokazuje, že hypoadiponektinémie souvisí se zvýšeným rizikem malignit souvisejících s obezitou a špatnou prognózou nádorových onemocnění (Waki & Tontonoz 2007), neboť podle většiny studií má APN ochranný účinek v rozvoji a progresi nádorových onemocnění (Tumminia et al. 2019).

Nicméně informace o vlivu APN na karcinogenezi jsou někdy protichůdné, proto je pro vývoj účinné a bezpečné terapie s použitím APN zapotřebí hlubší porozumění patofyziologických souvislostí mezi APN a karcinogenezí (Tumminia et al. 2019).

Nedostatek adiponektinu způsobuje rezistenci na inzulin a narušení lipidové homeostázy a může buď přímo nebo nepřímo přispívat k rozvoji aterosklerózy prostřednictvím snížené tolerance glukózy a dyslipidémie (Waki & Tontonoz 2007).

Nabízí se možnost, že APN by mohl hrát důležitou roli při léčbě karcinomů, ale pro vývoj účinných a bezpečných terapií je stále zapotřebí hlubší porozumění patofyziologickým souvislostem mezi různými izoformami APN a jejich vztahem k nádorovému bujení (Tumminia et al. 2019).

Hypoadiponektinémie je způsobena genetickými či environmentálními faktory, jako například dietou s vysokým obsahem tuků (Waki & Tontonoz 2007), přičemž možné příčiny hypoadiponektinémie jsou znázorněny na Obrázku 14.



**Obrázek 14** Hypoadiponektinémie a její možné příčiny (upraveno dle Waki & Tontonoz 2007)

### 3.6.17 Omentin

Omentin-1 byl identifikován jako nově objevený protizánětlivý adipokin primárně produkovaný viscerální tukovou tkání, který hraje důležitou roli při homeostáze glukózy, metabolismu lipidů, inzulínové rezistenci a rozvoji diabetu 2. typu. Omentin cirkuluje ve dvou homologních izoformách, omentin-1 a omentin-2, přičemž omentin-1 je hlavním omentinem přítomným v lidské krvi (de Souza Batista et al. 2007).

U obézních jedinců jsou hladiny omentinu-1 sníženy, podobně jako u diabetiků 2. typu a lidí s dalšími kardiometabolickými onemocněními (aterosklerózou, kardiovaskulárními onemocněními), díky čemuž může omentin-1 představovat biomarker při vzniku těchto chorob (Elsaid et al. 2018).

Studie Shibata et al. (2012) ukázala, že umělé podávání omentinu vedlo k vazodilataci (rozšíření) cév a k potlačení zánětu v cévách, který byl vyvolán TNF- $\alpha$ , což naznačuje, že omentin by mohl představovat ukazatel metabolických poruch a kardiovaskulárních onemocnění.

Role omentinu v regulaci metabolických funkcí není dosud dostatečně definována. Jak se již prokázalo, omentin stimuluje absorpci glukózy a snižuje inzulínovou rezistenci, avšak k objasnění funkčního významu omentinu v souvislosti s metabolickými chorobami je zapotřebí budoucích experimentálních výzkumů (Shibata et al. 2012).

### 3.6.18 Adipolin

Adipolin je nově objevený adipocytokin sekretovaný tukovou tkání, který zvyšuje citlivost na inzulín a přispívá ke kontrole hladiny glukózy v krvi (Enomoto et al. 2011). Adipolin cirkuluje v plazmě ve dvou různých izoformách, a to v plné délce či rozštěpený. Nedávná studie (Sargozalei et al. 2018) ukázala, že plná (neštěpená) forma adipolinu podporuje absorpci glukózy v adipocytech, když je stimulována inzulínem (Wei et al. 2012). *In vivo* mají obě formy adipolinu odlišné účinky na inzulínovou citlivost. Plazmatické hladiny plné formy adipolinu jsou u obézních myší sníženy a umělé podávání adipolinu zvyšuje citlivost na inzulín a zlepšuje toleranci glukózy u obézních zvířecích modelů (Wei et al. 2012). Relevantní informace o jeho štěpené izoformě zatím nejsou dostatečné a vyžadují další výzkum (Sargozalei et al. 2018).

Dále adipolin snižuje infiltraci makrofágů do tukové tkáně a může snižovat hladiny prozánětlivých cytokinů, což značí roli adipolinu jako protizánětlivého působku při obezitě a inzulínové rezistenci (Enomoto et al. 2011).

Studie tukové tkáně u dětí před pubertou a u žen s PCOS ukazuje, že exprese genu kódujícího adipolin a hladiny adipolinu v adipocytech jsou sníženy oproti dospělým a zdravým jedincům. Výzkumy týkající se adipolinu byly však doposud prováděny zejména na zvířecích modelech, a proto jsou informace o funkci adipolinu v lidském těle značně omezeny (Sargolzaei et al. 2018).

### 3.6.19 Visfatin

Visfatin, adipocytokin identifikovaný v roce 2004 (Fukuhara et al. 2005), je převážně produkován a vylučován ve viscerálním tuku, ale také v leukocytech, hepatocytech, svalech (Saddi-Rosa et al. 2010), ledvinách, srdci, varlatech a mozku (Adeghate 2008).

Bylo zjištěno, že visfatin se uvolňuje především z makrofágů ve viscerální tukové tkáni a jak studie naznačují, je produkován v reakci na zánětlivé signály (Saddi-Rosa et al. 2010).

Dle analýzy Chang et al. (2011) jsou plazmatické hladiny visfatinu významně zvýšeny u pacientů s diagnostikovanou nadváhou/obezitou, diabetem 2. typu, metabolickým syndromem a kardiovaskulárním onemocněním. Tyto studie dále ukázaly, že plazmatický visfatin může být snížen redukcí tělesné hmotnosti, což podporuje hypotézu, že koncentrace visfatinu v plazmě jsou převážně určeny tělesnou hmotností, pravděpodobně především objemem viscerální tukové tkáně (Chang et al. 2011).

Visfatin je endokrinní, autokrinní i parakrinní peptid s mnoha funkcemi včetně zvyšování buněčné proliferace, biosyntézy NMN (nikotinamid mononukleotid), NAD (nikotinamid adenin dinukleotid) a hypoglykemického účinku, přičemž na autokrinní úrovni může visfatin hrát důležitou roli při regulaci citlivosti na inzulin v játrech (Skop et al. 2010).

Dále se také uvádí, že visfatin má podobné účinky na metabolismus glukózy jako inzulin, které jsou zprostředkovány přímou vazbou na inzulinové receptory a jejich aktivací (López-Bermejo et al. 2006). Současná data naznačují, že visfatin je důležitý pro normální sekreci inzulinu, ale jeho vztah k riziku progresu diabetu 2. typu je stále předmětem diskuze (Saddi-Rosa et al. 2010).

## 4 Závěr

Obezita je komplexní porucha a k jejímu rozvoji přispívá mnoho různých faktorů. Charakterizace biologických a patologických funkcí různých adipocytokinů v posledních letech rozšířilo naše chápání patogeneze obezity a souvisejících poruch.

Díky objevu leptinu a dalších biologicky aktivních adipocytokinů se začalo na tukovou tkáň pohlížet jako na důležitý endokrinní orgán, ale především se začalo spekulovat o zapojení adipocytokinů do určitých patologických procesů.

Tuková tkáň je zodpovědná za mnohé biochemické děje, včetně regulace příjmu potravy, metabolismu cukrů a tuků, imunitní odpovědi, udržování tělesné hmotnosti, metabolismu pohlavních hormonů a další. Její produkty ovlivňují širokou škálu centrálních a periferních orgánů, jako je mozek, játra, slinivka břišní či kosterní sval. Právě při obezitě jsou některé z těchto funkcí narušeny, především v důsledku morfologických změn adipocytů a změn hladin hormonů a adipocytokinů tukové tkáně.

Tkáň, jež se mění při obezitě nejvýrazněji, je viscerální tuková tkáň, uložená v blízkosti důležitých vnitřních orgánů. Vzhledem k tomu, že viscerální tuk produkuje množství prozánětlivých působků, vzniká zánět nízkého stupně, který má za následek dysregulaci sekrece adipocytokinů, čímž přispívá k patofyziologii Metabolického syndromu. Plazmatické hladiny těchto prozánětlivých adipocytokinů jsou při obezitě zvýšeny. Na zánětu se výrazně podílí aktivované makrofágy, které vylučují zánětlivé faktory, včetně TNF- $\alpha$ , IL-6 a MCP-1.

PAI-1 je další adipocytokin, jehož sekrece je při obezitě zvýšena a jež se svou regulační funkcí při srážení krve představuje riziko vzniku trombózy. Další hrozbu představují také zvýšené hodnoty rezistinu, RBP4, PEDF či PGRN, jež mají vliv na vznik inzulinové rezistence. Stejně tak vyšší cirkulace volných mastných kyselin může navodit periferní inzulinovou rezistenci a inhibovat produkci/uvolňování inzulinu z  $\beta$ -buněk slinivky břišní, což hraje hlavní roli v rozvoji diabetu 2. typu.

Leptin, jehož hlavní úlohou je kontrola hmotnosti, zodpovídá také za regulaci puberty a reprodukce, funkci placenty a vývoj plodu, imunitní odpověď a citlivost svalů a jater na inzulin. Zajímavé je, že jeho hladiny jsou při obezitě zvýšeny, avšak jeho funkce je výrazně snížena, což naznačuje rezistenci na leptin u obézních jedinců. To vede k dalším komplikacím, jako je například neplodnost, jelikož funkce leptinových receptorů ve varlatech a vaječnicích je potlačena.

Hladiny protizánětlivých adipocytokinů, jako jsou adiponektin, omentin a adipolin jsou naopak při obezitě sníženy. Vzhledem k antiproliferační a protizánětlivé funkci adiponektinu je jeho snížená sekrece spojována s rakovinovým bujením. Hladiny omentinu, který má vliv na homeostázu glukózy, jsou sníženy, a tím se podílí na rozvoji inzulinové rezistence. Působení adipolinu jako nově objeveného adipocytokinů není dosud zcela jasné, avšak jeho funkce při zvyšování citlivosti na inzulin či snižování hladiny prozánětlivých působků byla prokázána na zvířecích modelech.

Ačkoli etiologie obezity a dalších metabolických onemocnění nebyla dosud plně pochopena, výzkum uvedený v této práci poukazuje na to, že lepší porozumění adipocytokinům a změnám, které v tukové tkáni během obezity probíhají, může usnadnit rozvoj racionálních přístupů k léčbě metabolických chorob.

## 5 Literatura

- Adeghate E. 2008. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Current Medicinal Chemistry* **15**:1851-1862.
- Agha M, Agha R. 2017. The Rising Prevalence of Obesity: part A: impact on public health. *International journal of surgery. Oncology (e17)* DOI: 10.1097/IJ9.0000000000000017.
- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. 1996. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* **382**:250-252.
- Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. 2011. Endocrine function in obesity. *Endocrinología y Nutrición* **58**:422-32.
- Andersson T. 2010. Estrogen and Glucocorticoid Metabolism. Umeå University, Umeå.
- Aras Ş, Üstünsoy S, Armutçu F. 2015. Indices of Central and Peripheral Obesity; Anthropometric Measurements and Laboratory Parameters of Metabolic Syndrome and Thyroid Function. *Balkan Medical Journal* **32**:414-420.
- Arner P. 1995. Differences in Lipolysis between Human Subcutaneous and Omental Adipose Tissues. *Annals of Medicine* **27**:435-438.
- Arner P. 2005. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **19**:471-82.
- Arner P, Rydén M. 2015. Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance. *Obesity Facts* **8**:147-155.
- Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2014. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *European Neuropsychopharmacology* **24**:1982-99.
- Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. 2000. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **85**:3338-42.
- Belanger C, Luu-The V, Dupont P, Tchernof A. 2002. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Hormone and Metabolic Research* **34**:737-745.
- Berry DC, Stenesen D, Zeve D, Graff JM. 2013. The developmental origins of adipose tissue. *Development* **140**:3939-3949.
- Blüher M, Wilson-Fritch L, Leszyk J, Laustsen PG, Corvera S, Kahn CR. 2004. Role of Insulin Action and Cell Size on Protein Expression Patterns in Adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* **279**:31902-31909.

- Boden G. 2008. Obesity and free fatty acids. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, **37**:635-646.
- Boden G. 2011. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* **18**:139-143.
- Britton KA, Fox CS. 2011. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *The Journal of Clinical Lipidology* **6**:79-91.
- Brochu-Gaudreau K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. 2010. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine* **37**:11-32.
- Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, Ravussin E, Ryan DH, Smith SR, Katzmarzyk PT. 2011. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)* **19**:402-408.
- Cannon B, Nedergaard J. 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews* **84**:277-359.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. 1999. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* **140**:4939-4947.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. 1996. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance *Lancet* **348**:159-161.
- Cassis LA, Police SB, Yiannikouris F, Thatcher SE. 2008. Local adipose tissue renin-angiotensin system. *Current Hypertension Reports* **10**:93-98.
- Cedíková M, Kripnerová M, Dvořáková J, Pitule P, Grundmanová M, Babuska V, Müllerová D, Kuncová J. 2016. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells International* **2016**:1-11.
- Cioffi ChL, Dobri N, Freeman EE, Conlon MP, Chen P, Stafford GD, DMC Schwarz, Golden KC, Zhu L, Kitchen DB, Barnes KB, Racz B, Qin Q, Michelotti E, Charles L. Cywin ChL, Martin WH, Pearson PG, Johnson G, Petrukhin K. 2014. Design, Synthesis, and Evaluation of Nonretinoid Retinol Binding Protein 4 Antagonists for the Potential Treatment of Atrophic Age-Related Macular Degeneration and Stargardt Disease. *Journal of medicinal chemistry* **57**:7731-7757.
- Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. 2013. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science* **9**:191-200.
- Coppack SW. 2001. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**:349-356.

- Crowe S, Wu LE, Economou C, Turpin SM, Matzaris M, Hoehn KL, Hevener AL, James DE, Duh EJ, Watt MJ. 2009. Pigment epithelium-derived factor contributes to insulin resistance in obesity. *Cell Metabolism* **10**:40-47.
- Česko v datech. 2018. Povolujeme opasky. Available from: <https://www.ceskovdatech.cz/clanek/85-povolujeme-opasky-cechu-s-nadvahou-vyrazne-pribyva/#article-content> (accessed November 2019).
- de Kloet AD, Krause EG, Woods SC. 2010. The renin angiotensin system and the metabolic syndrome. *Physiology & Behavior* **100**:525-534.
- de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. 2011. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **301**:E187-195.
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J. 2007. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* **56**:1655-1661.
- Demerath EW, Sun SS, Rogers N, Lee M, Reed D, Choh AC, Couch W, Czerwinski SA, Chumlea WC, Siervogel RM, Towne B. 2007. Anatomical patterning of visceral adipose tissue: race sex, and age variation. *Obesity (Silver Spring)* **15**:2984-2993.
- Draper N, Echwald SM, Lavery GG, Walker EA, Fraser R, Davies E, Sorensen TI, Astrup A, Adamski J, Hewison M, Connell JM, Pedersen O, Stewart PM. 2002. Association studies between microsatellite markers within the gene encoding human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and body mass index, waist to hip ratio, and glucocorticoid metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **87**:4984-4990.
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. 2015. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews* **36**:487-525.
- Eder, K., Baffy, N., Falus, A., & Fulop, A. K. 2009. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research* **58**:727-736.
- El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS 2000 Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *The Journal of Clinical Investigation* **105**:1827-1832.
- Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. 1999. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron* **22**:221-232.

- Elsaid NH, Sadik NA, Ahmed NR, Fayez SE, Mohammed NAE. 2018. Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control, insulin resistance and metabolic parameters. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* **13**:14-19.
- Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM. 2003. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* **35**: 807-825.
- Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. 2005. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* **45** 356-62.
- Engin, A. 2017. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **960**:1-17.
- Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, Higuchi A, Maruyama S, Izumiya Y, Walsh K, Murohara T, Ouchi N. 2011. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism. *The Journal of Biological Chemistry* **286**:34552-34558.
- Espíndola-Antunes D, Kater CE. 2007. Adipose tissue expression of 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in cushing's syndrome and in obesity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **51**:1397-1403.
- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. 2003. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *The Journal of the American Medical Association* **289**:1799-1804.
- Famulla S, Lamers D, Hartwig S, Passlack W, Horrigts A, Cramer A, Lehr S, Sell H, Eckel J. 2011. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. *International Journal of Obesity* **35**:762-772.
- Famulla S, Lamers D, Hartwig S, Passlack W, Horrigts A, Cramer A, Lehr S, Sell H, Eckel J. 2011. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. *International Journal of Obesity* **35**:762-772.
- Farnier C, Krief S, Blache M, Diot-Dupuy F, Mory G, Ferre P, Bazin R. 2003. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *International Journal of Obesity* **27**:1178-1186.



- Ferraù F, Korbonits M. 2015. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* **17**:M133-M57.
- Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. 2007. Endocrinology of Adipose Tissue - An Update. *Hormone and Metabolic Research* **39**:314-321.
- Flier JS. 1998. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **83**:1407-1413.
- Franck N, Gummesson A, Jernås M, Glad C, Svensson PA, Guillot G, Rudemo M, Nyström FH, Carlsson LM, Olsson B. 2011. Identification of adipocyte genes regulated by caloric intake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **96**:E413-E418.
- Frederich RC, Jr Kahn BB, Peach MJ, Flier JS. 1992. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* **19**:339-344.
- Freeman AM, Pennings N. 2019. Insulin Resistance. StatPearl. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507839/> (accessed January 2020).
- Frühbeck G. 2008. Overview of Adipose Tissue and Its Role in Obesity and Metabolic Disorders. *Adipose Tissue Protocols* **456**:1-22.
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. 2005. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* **307**:426-30.
- Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. 2016. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Research* **118**:1786-1807.
- Gelernter-Yaniv L, Feng N, Sebring NG, Hochberg Z, Yanovski JA. 2003. Associations between a polymorphism in the 11  $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type I gene and body composition. *The International Journal of Obesity* **27**: 983–986.
- Gilmore TD. 2006. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene* **25**:6680-6684.
- Gómez-Hernández A, Beneit N, Díaz-Castroverde S, Escribano Ó. 2016. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *International Journal of Endocrinology* **2016**:1-15.

- Goossens GH, Blaak EE, van Baak MA. 2003. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obesity Reviews* **4**:43-55.
- Hainer V. 2011. *Základy klinické obezitologie*. Grada, Praha.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar ChD, Ogden CL. 2017. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* **288**:1-8.
- Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW, Klein S, Schoeller DA, Speakman JR. 2012. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *The American Journal of Clinical Nutrition* **95**:989-994.
- Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, Blombäck M, Wiman B. 1987. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* **2**:3-9.
- Herman MA, Kahn BB. 2006. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *Journal of Clinical Investigation* **116**:1767-1775.
- Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. 1999. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* **282**:1568-1575.
- Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. 2012. Energy balance and obesity. *Circulation* **126**:126-132.
- Hinney A, Vogel CIG, Hebebrand J. 2010. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European Child & Adolescent Psychiatry* **19**:297-310.
- Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. 1995. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *The American Journal of Clinical Nutrition* **62**:19-29.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa, T, Matsuzawa Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **20**:1595-1599.
- Hruby A, Hu FB. 2015. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* **33**:673-89.
- Hu E, Liang P, Spiegelman BM. 1996. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *The Journal of Biological Chemistry* **271**:10697-10703.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. 2017. Hypothyroidism. *Lancet* **390**:1550-1562.

- Chan M, Lim YC, Yang J, Namwanje M, Liu L, Qiang L. 2019. Identification of a natural beige adipose depot in mice. *The Journal of Biological Chemistry* **294**:6751-6761.
- Chang, Y-H, Chang D-M, Lin K-C, Shin S-J, Lee, Y-J. 2011. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* **27**:515-527.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 2013.  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological Reviews* **93**:1139-1206.
- Chaudhry HS, Singh G. 2019. Cushing Syndrome. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/> (accessed March 2020).
- Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. 2011. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* **11**:738-749.
- Ibrahim MM. 2010. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity Reviews* **11**:11-18.
- Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. 2007. TAK-536, a New AT1 Receptor Blocker, Improves Glucose Intolerance and Adipocyte Differentiation. *The American Journal of Hypertension* **20**:579-86.
- Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH. 2002. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders. Journal of the International Association for the Study of Obesity* **26**:789-796.
- Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J. 2006. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* **55**:2805-2810.
- Janošková H, Šeráková H, Mužík V. 2018. Zdravotně orientovaná zdatnost – jeden z ukazatelů tělesného zdraví. Katedra tělesné výchovy a výchovy ke zdraví – Pedagogická fakulta Masarykovy univerzity. Available at: [https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/pdf/js18/pohybove\\_aktivita/web/pages/01-04-03-slozeni.html](https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/pdf/js18/pohybove_aktivita/web/pages/01-04-03-slozeni.html) (accessed October 2019).

..

- Jenkins AJ, Zhang SX, Rowley KG, Karschimkus CS, Nelson CL, Chung JS, O'Neal DN, Januszewski AS, Croft KD, Mori TA, Dragicevic G, Harper CA, Best JD, Lyons TJ, Ma JX. 2007. Increased serum pigment epithelium-derived factor is associated with microvascular complications, vascular stiffness and inflammation in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* **24**:1345-1351.
- Kadouh HC, Acosta A. 2017. Current paradigms in the etiology of obesity. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* **19**:2-11.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. 2006. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, **444**:840-846.
- Kamrani P, Jan A. *Anatomy, Connective Tissue*. 2019. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538534/#\\_NBK538534\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538534/#_NBK538534_pubdet_) (accessed December 2019).
- Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, Kim SY, Lee KH, Shin H, Choi SH, Park KS, Jang HC, Lim S. 2011. Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. *PLoS One* (e27694) DOI: 10.1371/journal.pone.0027694.
- Kanneganti TD, Dixit VD. 2012. Immunological complications of obesity. *Nature Immunology* **13**:707-712.
- Kershaw EE, Flier JS. 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **89**:2548-56.
- Kim B. 2008. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* **18**:141-4.
- Kim HK, Shin MS, Youn BS, Namkoong C, Gil SY, Kang GM, Yu JH, Kim MS. 2011. Involvement of progranulin in hypothalamic glucose sensing and feeding regulation. *Endocrinology* **152**:4672-4682.
- Kim JH, Choi J-H. 2013. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **18**:161-7.
- Kolonin MG. 2014. How brown is brown fat that we can see? *Adipocyte* **3**:155-159.
- Kreymann G, Adolph M, Mueller MJ. 2009. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of the German Association for Nutritional Medicine. Energy expenditure and energy intake - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. *German Medical Science (Doc25)* DOI:10.3205/000084.

- Kusminski CM, McEternan PG, Kumar S. 2005. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science* **109**:243-256.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. 2004. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* **23**:1226-43.
- Lafontan M. 2013. Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue. Pages 329-349 in Bastard JP, Fève B. (eds). *Differences Between Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues*. Springer, Paris.
- Lam YY, Ravussin E. 2016. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Molecular Metabolism* **5**:1057-1071.
- Lanham-New SA, Stear S, Shirreffs S, Collins A. 2011. *Sport and Exercise Nutrition*. Wiley-Blackwell, New Jersey.
- Lau C, Muniandy S. 2011. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IR<sub>AR</sub>) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovascular Diabetology* **10**:8.
- Laurberg P, Knudsen N, Andersen S, Carlé A, Pedersen IB, Karmisholt J. 2012. Thyroid Function and Obesity. *European Thyroid Journal* **1**:159-67.
- Levin BE, Dunn-Meynell AA, Banks WA. 2004. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **286**:R143-150.
- Li H, Zhou B, Xu L, Liu J, Zang W, Wu S, Sun H. 2014. Circulating PGRN is significantly associated with systemic insulin sensitivity and autophagic activity in metabolic syndrome. *Endocrinology* **155**:3493-3507.
- Lin JZ, Martagon AJ, Cimini SL, Gonzalez DD, Tinkey DW, Biter A, Baxter JD, Webb P, Gustafsson JÅ, Hartig SM, Phillips KJ. 2015. Pharmacological activation of thyroid hormone receptors elicits a functional conversion of white to brown fat. *Cell Reports* **13**:1528-37.
- Liu Y, Wang D, Li D, Sun R, Xia M. 2014. Associations of retinol-binding protein 4 with oxidative stress, inflammatory markers, and metabolic syndrome in a middle-aged and elderly Chinese population. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **6**:25.

- Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, Ricart W, Fernandez-Real J-M. 2006. Serum Visfatin Increases With Progressive - Cell Deterioration. *Diabetes* **55**:2871-2875.
- Lustig RH. 2008. Hypothalamic obesity: causes, consequences, treatment. *Pediatric Endocrinology Reviews* **6**:220-227.
- Ma X, Hayes E, Prizant H, Srivastava RK, Hammes SR, Sen A. 2016. Leptin-Induced CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) Is a Novel Intraovarian Mediator of Obesity-Related Infertility in Females. *Endocrinology* **157**:1248-1257.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. 1996. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications* **221**:286-289.
- Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M, Chudek J. 2016. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance **70**:1267-1275.
- Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. 2013. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation* (139239) DOI: 10.1155/2013/139239.
- Manolescu B, Stoian I, Atanasiu V, Busu C, Lupescu O. 2008. The role of adipose tissue in uraemia-related insulin resistance. *Nephrology* **13**:622-628.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. 2002. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *The International Journal of Obesity* **26**:1407-1433.
- Massiéra F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulangé A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. 2001. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB Journal* **15**:2727-2729.
- Mastinu A, Premoli M, Ferrari-Toninelli G, Tambaro S, Maccarinelli G, Memo M, Bonini SA. 2018. Cannabinoids in health and disease: pharmacological potential in metabolic syndrome and neuroinflammation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* DOI: 10.1515/hmbci-2018-0013.
- Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. 2001. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* **294**:2166-2170.

- Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, Tamori Y, Yokoi N, Watanabe M, Matsuo E, Nishimura O, Seino S. 2012. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metabolism*. **15**:38-50.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. 2011. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *The Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*: **18**:629-639.
- Mills CD. 2012. "M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease". *Critical Reviews in Immunology* **32**:463-88.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **82**:4196-4200.
- Montague CT, O'Rahilly S. 2000. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* **49**:883-888.
- Moraes-Vieira PM, Yore MM, Dwyer PM, Ismail S, Aryal P, Kahn BB. 2014. RBP4 activates antigen-presenting cells, leading to adipose tissue inflammation and systematic insulin resistance. *Cell Metablism* **19**:512-526.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443**: 289-295.
- Morton NM, Holmes MC, Fievet C, Staels B, Tailleux A, Mullins JJ, Seckl JR. 2001. Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *The Journal of Biological Chemistry* **276**:41293-41300.
- Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, Walker BR, Flier JS, Mullins JJ, Seckl JR. 2004. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* **53**:931-938.
- Müller MJ, Selberg O, Süttmann U, Weimann A, Kruse ER. 1992. Schätzung und Messung des Energieverbrauchs: Methoden und Stellenwert in der klinischen Diagnostik. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **29**:411-426.
- Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. 1996. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *The Journal of Biochemistry* **120**:803-812.

- National Research Council (US) Committee on Diet and Health. 1989. Calories: Total Macronutrient Intake, Energy Expenditure, and Net Energy Stores. Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. National Academies Press, Washington (DC). Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218769/#\\_NBK218769\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218769/#_NBK218769_pubdet_) (accessed October 2019).
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. 2007. Unexpected Evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* **293**:E444-E452.
- Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, Holick CN, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC, Newcomb PA. 2009. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **18**: 1403-1409.
- Nishimura S, Manabe I, Nagai R. 2009. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discovery Medicine* **8**:55-60.
- Nuttall FQ. 2015. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Today* **50**:117-128.
- Odegaard JI, Chawla A. 2011. Alternative macrophage activation and metabolism. *The Annual Review of Pathology* **6**:275-97.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. 2007. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* **132**:2087-2102.
- Ogier V, Ziegler O, Mejean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. 2002. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *The International Journal of Obesity* **26**:496-503.
- Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. 2018. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology* **17**:122.
- Pandey M, Tuncman G, Hotamisligil GS, Samad F. 2003. Divergent roles for p55 and p75 TNF-alpha receptors in the induction of plasminogen activator inhibitor-1. *The American Journal of Pathology* **162**:933-941.
- Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. 2004. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* **304**:1154-1158.



- Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. 2010. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. *Maturitas* **66**: 5-15.
- Pinheiro Volp AC, Esteves de Oliveira FC, Duarte Moreira Alves R, Esteves EA, Bressan J. 2011. Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutrición Hospitalaria* **26**:430-440.
- Pi-Sunyer X. 2009. The Medical Risks of Obesity. *Postgrad Med* **121**:21-33.
- Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, Richterova B, Kraus I, Langin D, Stich V. 2006. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metabolism* **55**:1375-81.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. 1996. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *The New England Journal of Medicine* **334**:777-783.
- Purnell JQ. 2018. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. *Endotext*. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors, South Darmouth. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/> (accessed November 2019).
- Qi X, Qu S, Xiong W, Rom O, Chang L, Jiang ZS.. 2018. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword. *Cardiovasc Diabetology* **17**:134.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. 1963. The glucose-fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1**: 785-789.
- Rao KR, Lal N, Giridharan NV. 2014. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *The Indian Journal of Medical Research* **140**:589-603.
- Rehme MF, Pontes AG, Goldberg TB, Corrente JE, Pontes A. 2013. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* **35**:249-54.
- Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. 2005. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* **111**:932-939.
- Revelo XS, Luck H, Winer S, Winer DA. 2014. Morphological and inflammatory changes in visceral adipose tissue during obesity. *Endocrine Pathology* **25**:93-101.

- Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. 2014. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obesity Reviews*: **15**:781-790.
- Rhee SD, Sung YY, Lee YS, Kim JY, Jung WH, Kim MJ, Lee MS, Lee MK, Yang SD, Cheon HG. 2011. Obesity of TallyHO/JngJ mouse is due to increased food intake with early development of leptin resistance. *The Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* **119**:243-251.
- Rizk NM, Sharif E. 2015. Leptin as well as Free Leptin Receptor Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Young Women. *The International Journal of Endocrinology* (927805) DOI: 10.1155/2015/927805
- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. 2014. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiologica* **210**:733-753.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. 2006. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* **64**:355-65.
- Sabater M, Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Pardo G, Salvador J, Ricart W, Frühbeck G, Fernández-Real JM. 2010. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **95**:4720-4728.
- Saddi-Rosa P, Oliveira CS, Giuffrida FM, Reis AF. 2010. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **2**: 21.
- Saely C, Geiger K, Drexel H. 2012. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* **58**:120-122.
- Sandoval D, Cota D, Seeley RJ. 2008. The integrative role of CNS fuel-sensing mechanisms in energy balance and glucose regulation. *Annual Review of Physiology* **70**:513-535.
- Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. 2013. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and Behavior* **64**:187-194.
- Sanyal D, Raychaudhuri M. 2016. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* **20**:554-557.
- Sargolzaei J, Chamani E, Kazemi T, Fallah S, Soori H. 2018. The role of adiponectin and adipolin as anti-inflammatory adipokines in the formation of macrophage foam cells and their association with cardiovascular diseases. *Clinical Biochemistry* **54**:1-10.
- Sartipy P, Loskutoff DJ. 2003. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**:7265-7270.

- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Con Sidine RV, O'Rahilly S. 2001. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- action in humans. *Diabetes* **50**:2199-2202.
- Seckl JR, Walker BR. 2001. Minireview: 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1-a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* **142**:1371-1376.
- Sengenès C, Miranville A, Lolmède K, Curat CA, Bouloumié A. 2007. The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *Journal of Internal Medicine* **262**:415-421
- Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, Higuchi A, Terasaki H, Kihara S, Murohara T. 2012. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetology & Metabolic Syndrome* **4**:37.
- Schaab M, Kratzsch J. 2015. The soluble leptin receptor. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* **29**:661-670.
- Scheja L, Heeren J. 2019. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology* **15**:507-524.
- Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. 1995. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry* **270**:26746-26749.
- Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. 1979. Increased estrogen production in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **48**:633-638.
- Sidhu S, Parikh T, Burman KD. 2007. *Endotext*. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors, South Darmouth. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279053/#\\_NBK279053\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279053/#_NBK279053_pubdet_) (accessed November 2019).
- Skop V, Kontrová K, Zídek V, Pravenec M, Kazdová L, Mikulík K, Sajdok J, Zídková J. 2010. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiological Research* **59**:615-618.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. 2019. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *The Journal of Clinical Investigation*: **129**:3978-3989.
- Smitka K, Marešová D. 2015. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Medical Report* **116**: 87-111.
- Spicer LJ, Francisco CC. 1997. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* **138**:3374-3379.

- Steppan CM, Lazar MA. 2004. The current biology of resistin. *The Journal of International Medicine* **255**:439-447.
- Strazzullo P, Galletti F. 2004. Impact of the renin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. *Current Opinion In Nephrology And Hypertension* **13**:325-332.
- Stulnig TM, Waldhausl W. 2004. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* **47**:1-11.
- Sunderland KL, Tryggstad JB, Wang JJ, Teague AM, Pratt LV, Zhang SX, Thompson DM, Short KR. 2012. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) varies with body composition and insulin resistance in healthy young people. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **97**:E2114-E2118.
- Taghavi SA, Bazarganipour F, Montazeri A, Kazemnejad A, Chaman R, Khosravi A. 2015. Health-related quality of life in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* **13**:473-82.
- Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. 2003. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *The Journal of Biological Chemistry* **278**:46654-46660.
- Takashima N, Tomoike H, Iwai N. 2006. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *The New England Journal of Medicine* **354**:2552-63.
- Tandon P, Wafer R, Minchin JEN. 2018. Adipose morphology and metabolic disease. *Journal of Experimental Biology* (jeb164970) DOI: 10.1242/jeb.164970.
- Tang W, Lu Y, Tian QY, Zhang Y, Guo FJ, Liu GY, Syed NM, Lai Y, Lin EA, Kong L, Su J, Yin F, Ding AH, Zanin-Zhorov A, Dustin ML, Tao J, Craft J, Yin Z, Feng JQ, Abramson SB, Yu XP, Liu CJ. 2011. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science* **332**:478-484.
- Tanimura K, Suzuki T, Vargas D, Shibata H, Inagaki T. 2019. Epigenetic regulation of beige adipocyte fate by histone methylation. *Endocrine Journal* **66**:115-125.
- Tartaglia LA. 1997. The leptin receptor. *The Journal of Biological Chemistry* **272**:6093-6096.
- Terasawa E. 1998. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *General and Comparative Endocrinology* **112**:283-295.

- Tchernof A, Despres JP, Dupont A, Belanger A, Nadeau A, Prud'homme D, Moorjani S, Lupien PJ, Labrie F. 1995. Relation of steroid hormones to glucose tolerance and plasma insulin levels in men. Importance of visceral adipose tissue. *Diabetes Care* **18**: 292-299.
- Tordjman J. 2012. Histology of Adipose Tissue. *Physiology and Physiopathology of Adipose Tissue* **6**:67-75.
- Townley RA, Boeve BF, Benarroch EE. 2018. Progranulin: functions and neurologic correlations. *Neurology* **90**:118-125.
- Townsend K, Tseng YH. 2012. Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*. **1**:13-24.
- Trayhurn P, Beattie JH. 2001. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**:329-339.
- Trzeciak-Ryczek A, Tokarz-Deptuła B, Niedźwiedzka-Rystwej P, Deptuła W. 2011. Adipose tissue – component of the immune system. *Central-European Journal of Immunology* **36**:95-99.
- Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, Frittitta L. 2019. Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences* Jun **20**:2863.
- Tzanavari T, Giannogona P, Karalis KP. 2010. TNF- $\alpha$  and Obesity. *TNF Pathophysiology* **11**: 145-156.
- van Harmelen V, Skurk T, Röhrig K, Lee Y-M, Halbleib M, Aprath-Husmann I, Hauner H. 2003. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *The International Journal of Obesity* **27**:889-895.
- Wagner IV, Kloting N, Atanassova N, Savchuk I, Sprote C, Kiess W, Soder O, Svehnikov K. 2016. Prepubertal onset of obesity negatively impacts on testicular steroidogenesis in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology* **437**:154-162.
- Waki H, Tontonoz P. 2007. Endocrine Functions of Adipose Tissue. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* **2**:31-56.
- Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, Webb DJ, Edwards CR. 1995. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **80**:3155-3159.
- Wang, QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. 2013. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* **19**:1338-1344.

- Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. 2017. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Frontiers in endocrinology* **8**:30.
- Wilding JPH. 2018. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia* **61**:265-272.
- Weaver JU. 2008. Classical endocrine diseases causing obesity. *Frontiers of Hormone Research* **36**:212-228.
- Wei Z, Lei X, Seldin MM, Wong GW. 2012. Endopeptidase Cleavage Generates a Functionally Distinct Isoform of C1q/Tumor Necrosis Factor-related Protein-12 (CTRP12) with an Altered Oligomeric State and Signaling Specificity. *Journal of Biological Chemistry* **287**:35804-35814.
- Wei Z, Peterson JM, Lei X, Cebotaru L, Wolfgang MJ, Baldeviano GC, Wong GW. 2012. C1q/TNFR-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes. *The Journal of Biological Chemistry* **287**:10301-10315.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* **112**:1796-1808.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. 2003. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation* **112**:1785-1788.
- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE., Tataranni PA. 2001. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **86**:1930-1935.
- White UA, Tchoukalova YD. 2014. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochimica et Biophysica Acta* **1842**:377-392.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. 2003. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation* **112**:1821-1830.
- Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. 2001. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **86**:3815-3819.

- Yvan-Charvet L, Massiera F, Lamande N, Ailhaud G, Teboul M, Moustaid-Moussa N, Gasc JM, Quignard-Boulangé A. 2009. Deficiency of angiotensin type 2 receptor rescues obesity but not hypertension induced by overexpression of angiotensinogen in adipose tissue. *Endocrinology* **150**:1421-8.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372**:425-432.

## **6 Seznam obrázků a tabulek**

**Obrázek 1** Průměrný BMI a procento obyvatel podle BMI v české populaci – muži

**Obrázek 2** Průměrný BMI a procento obyvatel podle BMI v české populaci – ženy

**Obrázek 3** Typy obezity podle distribuce tuku

**Obrázek 4** Metabolický syndrom a jeho komplikace

**Obrázek 5** Tuková tkáň v těle člověka

**Obrázek 6** Typy tukové tkáně podle morfologie

**Obrázek 7** Fyziologické funkce bílé tukové tkáně

**Obrázek 8** Některé z působků tukové tkáně

**Obrázek 9** Zapojení makrofágů do zánětu tukové tkáně

**Obrázek 10** Metabolické a cévní komplikace v bílé tukové tkáni při obezitě

**Obrázek 11** Ztráta negativní zpětné vazby z receptorů leptinu u obézních myší

**Obrázek 12** Působení IL-6 v organismu

**Obrázek 13** Chemická struktura rezistinu a adiponektinu

**Obrázek 14** Hypoadiponektinémie a její možné příčiny

**Tabulka 1** Klasifikace BMI

**Tabulka 2** Vybrané adipocytokiny sekretované tukovou tkání

**Tabulka 3** Endokrinní změny jednotlivých žláz při obezitě



## 7 Seznam použitých zkratek

ACE – enzym konvertující angiotenzin	NAFLD – nealkoholové ztučnění jater
AGT – angiotenzinogen	NMN – nikotinamid mononukleotid
AP2 – protein vázající mastné kyseliny	Ob-Re – rozpustný leptinový receptor
APN – adiponektin	PAI-1 – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1
AT1 – receptory angiotenzinu typu 1	PCOS – Syndrom polycystických ovarií
AT2 – receptory angiotenzinu typu 2	PEDF – pigmentový faktor derivovaný z epitelu
ATP – adenosintrifosfát	PGRN – progranulin
BIA – bioimpedanční analýza	RAS – renin-angiotenzinový systém
BMI – index tělesné hmotnosti	RBP4 – retinol vázající protein 4
CART – kokainem a amfetaminem regulovaný transkript	SHBG – sexuální hormon vázající globulin
CETP – cholesterol ester transferující protein	SNS – sympatický nervový systém
CRP – C-reaktivní protein	STAT3 – převodník signálu a aktivátor transkripce 3
GnRH – gonadotropin uvolňující hormon	STH – somatotropinu
HOMA-IR – homeostatic model assessment for insulin resistance	SVF – stromální vaskulární frakce
HPG – osa hypotalamus-hypofýza-gonády	T3 – trijodtyronin
HSL – hormon-senzitivní lipáza	T4 – tetrajodtyronin
ICAM-1 – intercelulární adhezivní molekula 1	TGF- $\beta$ – transformující růstový faktor
IGF-1 – růstový faktor podobný inzulinu	TNF- $\alpha$ – faktor nádorové nekrózy $\alpha$
IL-6 – interleukin-6	TRH – tyrotropin uvolňující hormon
JAK – Janus-kináza	TSH – tyreostimulační hormon
LPL – lipoproteinová lipáza	UCP-1 – mitochondriální odpráhuující protein 1
MCP-1 – monocytový chemoatraktanový protein	VCAM-1 – adhezivní molekula cévních buněk
MetS – Metabolický syndrom	VEGF – vaskulární endotelový růstový faktor
MHO – metabolically healthy obesity	VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě
MUO – metabolically unhealthy obesity	
NAD – nikotinamid adenin dinukleotid	

VMK – volné mastné kyseliny