

ADIPOCYTOKINY – NEDÁVNO OBJEVENÉ HORMONY TUKOVÉ TKÁŇE

VOJTĚCH ŠKOP^a, KATEŘINA KONTROVÁ^a,
JARMILA ZÍDKOVÁ^a a VÁCLAV ZÍDEK^b

^a Ústav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, Praha 6, ^b Fysiologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, Praha 4 Krč
vojtech.skop@vscht.cz

Došlo 24.6.08, přijato 10.9.08.

Klíčová slova: adipocytokiny, adipokiny, obezita, tuková tkáň, inzulin, diabetes, inzulinová rezistence, glukosa

Obsah

1. Úvod
2. Popis a funkce jednotlivých adipocytokinů
 - 2.1. Adipocytokiny potlačující působení inzulinu
 - 2.2. Adipocytokiny podporující působení inzulinu
 - 2.3. Ostatní adipocytokiny
3. Závěr

1. Úvod

Tuková tkáň byla po dlouhá staletí stranou zájmu vědců i lékařů, byla považována za pouhé úložiště zásobních látek. Ale nárůst obezity a problémů, které s ní souvisí, za posledních 30 let vedl k vytvoření představy o negativním působení této tkáně jak u vědecké, tak laické veřejnosti. Z tohoto důvodu přišla v posledních dvou desetiletích vlna intenzivního vědeckého zájmu o tyto buněčné typy podporovaná jednak narůstajícím množstvím obezických jedinců a také poznáním, že adipocyty se účastní velkého množství regulačních a homeostatických pochodů. Mezi tyto pochody patří regulace množství tuku a energetické rovnováhy, imunitní odpověď, kontrola krevního tlaku, hemostáza a reprodukční funkce. Tyto procesy jsou regulovány převážně sekrecí tkáňových hormonů z adipocytů a ostatních buněk tukové tkáně, které byly souhrnně nazvány adipocytokiny nebo adipokiny. Působení adipocytokinů je autokrinní, parakrinní i endokrinní a zjednodušeně se dají rozdělit na ty, které podporují působení inzulinu a na ty, které ho potlačují¹.

Nepříznivý vliv abdominální obezity na metabolismus je zprostředkovan mimo jiné právě změnami v produkci adipocytokinů, ke kterým dochází při výrazném rozvoji obezity². Nedávno popsáné tkáňové hormony sekretované

adipocyty přispívají ke zhoršené produkci inzulinu, inzulinové rezistenci a endotheliálním dysfunkcím. Způsobují zánětlivé stavy a podporují rozvoj aterosklerózy^{3,4}.

2. Popis a funkce jednotlivých adipocytokinů

2.1. Adipocytokiny potlačující činnost inzulinu

Faktor nekrotizující nádory – α

Faktor nekrotizující nádory (tumor necrosis factor – α , TNF- α) je známý více jako prozánětlivý cytokin produkováný buňkami imunitního systému. Spojení mezi obezitou a expresí prozánětlivých cytokinů bylo poprvé zmíněno před 17 lety. Tato studie předložila názor, že obezita je provázána zánětem a zároveň byla prokázána produkce TNF- α adipocyty a jeho schopnost regulovat působení inzulinu^{1,5}. Pozdější práce poukázaly na klíčovou roli TNF- α při rozvoji inzulinové rezistence⁶ a jeho zvýšenou krevní hladinu při obezitě vlivem vyšší produkce adipocytů⁷.

TNF- α indukuje fosforylaci substrátu inzulinového receptoru 1 a 2 (IRS-1 a 2) na serinu (Ser) a threoninu (Thr). To brání interakci IRS-1 a 2 s inzulinovým receptorem a fosforylaci na tyrosinu (Tyr) zprostředkované inzulinem⁸. Zároveň způsobuje pokles aktivity lipoproteinlipasy a zvýšení aktivity hormon sensitive lipasy. Následkem je zvýšené uvolňování volných mastných kyselin do oběhu a snížená akumulace lipidů³.

Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) byl mezi prvními faktory, které byly spojované s rozvojem inzulinové rezistence a kardiovaskulárními chorobami⁵.

Je významnou měrou sekretován v útrobním tuku⁹, kde je jeho sekrece asi třikrát větší než v podkožním tuku. Patří mezi významné prozánětlivé cytokiny a podílí se na rozvoji jaterní inzulinové rezistence¹⁰. Jeho množství je zvýšené u obezických jedinců a u pacientů s diabetem 2. typu. Na druhou stranu IL-6 za určitých podmínek může podporovat energetickou výměnu a citlivost k inzulinu. Jeho negativní působení na metabolismus zatím zůstává sporné¹¹.

Interleukin-1 β

Interleukin-1 β (IL-1 β) patří mezi cytokiny se silně prozánětlivým účinkem¹² a v tukové tkáni je nejvíce produkován makrofágy, které jsou zde trvale usídlené. Produkce je vyšší v útrobní tukové tkáni ve srovnání s podkožní. Nedávné studie prokázaly, že exprese IL-1 β v tukové tkáni vzroste při obezitě u hlodavců i u lidí. U lidí s vyšší krevní hladinou IL-1 β spolu se zvýšeným IL-6 bylo popsáno zvýšené nebezpečí diabetu 2. typu.

IL-1 β snižuje expresi IRS-1 na úrovni transkripce a tím porušuje signální dráhu inzulínu. Podílí se tak s ostatními faktory na rozvoji inzulínové rezistence¹³.

Chemotaktický protein monocytů-1

Chemotaktický protein monocytů-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) patří mezi chemokiny do rodiny malých indukovatelných cytokinů. Hraje velice významnou roli v přestupu monocytů a T-lymfocytů do tkání. Je exprimován v adipocytech a dalších buněčných typech včetně hladkého svalstva a endothelu, pokud dojde k zánětlivému stimulu.

U obezích hlodavců dochází k jeho zvýšené expresi. Pacienti s diabetem mají prokazatelně vyšší hladiny MCP-1 v plasmě. Samotný MCP-1 je schopen narušovat signální dráhu inzulínu v kosterním svalstvu i při běžných fyziologických koncentracích. Tyto nové poznatky napovídají, že MCP-1 má kromě zánětlivé odpovědi další významnou funkci v komunikaci mezi tukovou a svalovou tkání. Může se tak podílet na rozvoji inzulínové rezistence¹⁴.

Rezistin

Tento adipocytokin byl identifikován v roce 2000 třemi nezávislými pracovišti. Počáteční studie ukazovaly zvýšenou hladinu rezistinu u obezích hlodavců, snížení hladiny vlivem antidiabetických léků a redukci hyperglykemie imunoneutralizací rezistinu.

Rezistin se skládá ze 114 aminokyselin. Sekretován je jako homodimer, ve kterém jsou podjednotky spojeny disulfidovými můstky. V krevním oběhu se vyskytuje ve dvou formách, hexamerní a trimerní, která je více bioaktivní a netvoří disulfidové vazby. Pravděpodobně se štěpení disulfidových vazeb využívá k aktivaci.

U myši byl popsán vliv vyšší koncentrace rezistinu na snížení příjmu glukosy do buněk. K této změně došlo jiným mechanismem, než ovlivněním signálu inzulínového receptoru, pravděpodobně snížením aktivity glukosových transportérů. Dále bylo prokázáno, že rezistin indukuje expresi faktorů, které inhibují signální dráhu inzulínu. Na myších modelech byla také ukázána pozitivní korelace mezi rostoucím množstvím rezistinu a vyššími hladinami inzulínu, glukosy a lipidů a rozvíjející se obezitou. Vyskytují se ale i práce, které tyto korelace nepotvrzují nebo dokonce vyvracejí.

Zvýšená exprese rezistinu je výsledkem diferenciací adipocytů. Vyšší počet adipocytů u hlodavců lokálně způsobí vyšší produkci rezistinu, který inhibuje inzulínovou signalizaci a příjem glukosy a tím brání i diferenciaci dalších adipocytů. Tímto způsobem je zajištěna zpětná kontrola adipogeneze.

U lidí byla opět zjištěna pozitivní korelace mezi obezitou a vyšší hladinou krevního rezistinu. Během hubnutí navíc došlo k významnému snížení koncentrace rezistinu. U lidí je oproti hlodavcům mnohem více prací, které s těmito výsledky nesouhlasí, proto není jisté, zda má rezistin u lidí na obezitu nějaký vliv. Stejně tak nebyl u lidí prokázán vliv rezistinu na metabolismus glukosy, působení inzulínu nebo diabetes. Pravděpodobně bude v nejbližších

letech působení lidského rezistinu předmětem intenzivního vědeckého zkoumání.

V několika studiích na lidech byl popsán vliv zánětlivých cytokinů na hladinu rezistinu, která významně korelovala např. s IL-6 a C-reaktivním proteinem. Dále bylo prokázáno, že TNF- α a IL-6 silně stimulují expresi rezistinu. Je známo, že při obezitě dochází ke zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů, je pravděpodobné, že rezistin může působit jako signální molekula, iniciující imunitní odpověď a produkci prozánětlivých cytokinů¹⁵.

Protein vázající retinol 4

Protein vázající retinol 4 (Retinol binding protein 4, RBP4) je prozatím jediný známý specifický vazebný protein pro retinol v krevním oběhu a dlouhou dobu se myslelo, že jeho jedinou funkcí je roznášení retinolu do tkání. K hlavní produkci dochází v játrech, ale byla popsána i syntéza adipocyty^{16,17}.

V roce 2005 bylo objeveno spojení RBP4 s inzulínovou rezistencí. Hladiny RBP4 jsou zvýšené při inzulínové rezistenci a diabetu 2. typu. Po podání antidiabetik se koncentrace RBP4 ustálí na normálních hodnotách. Zvýšená exprese nebo podání rekombinantního RBP4 vyvolává inzulínovou rezistenci, naopak nižší hladiny zvyšují citlivost k inzulínu. Podání syntetických analogů retinolu, která způsobují vyšší vylučování RBP4 močí, upravuje inzulínovou rezistenci a glukosovou intoleranci u obezích myší¹⁶.

Inhibitor plasminogenového aktivátoru-1

Dnes je vysoká hladina inhibitoru plasminogenového aktivátoru-1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) považována za významnou složku metabolického syndromu. Nedávné studie naznačují, že kromě role v atherotrombóze, má vliv i na rozvoj tukové tkáně a funkci inzulínu v adipocytech. Mechanismus, kterým dochází při obezitě ke zvýšené expresi PAI-1, je velice komplexní a účastní se ho několik faktorů¹⁸.

2.2. Adipocytokiny podporující působení inzulínu

Adiponektin

Adiponektin je exprimován z převážné části v adipocytech. V ostatních buněčných typech se ho syntetizuje pouze malé množství. Byl objeven v roce 1995 na základě rozdílné exprese mRNA v buněčné linii 3T3-L1 diferencovaných adipocytů oproti nediferencovaným preadipocytům. V literatuře je možné ho najít ještě pod názvy Acrp30, AdipoQ, apM1 a Gelatin-binding protein 28 (GBP28).

Adiponektin je složen ze dvou strukturně odlišných oblastí, N-terminální fibrilární doména má kolagenovou strukturu, zatímco C-terminální oblast je globulární. Za nativních podmínek se v monomerní formě nevyskytuje. Základní stavební jednotkou jsou těsně propojené homotrimery, jež se pomocí fibrilární části spojují do složitějších komplexů, které cirkulují v krvi.

Předpokládá se, že adiponektin zvyšuje citlivost tkání

k inzulinu a snižuje riziko aterosklerózy. Jeho koncentrace jsou paradoxně nižší u obézních jedinců oproti hubeným, navíc redukcí tělesné hmotnosti je možné hladinu adiponektinu opět zvýšit. To vede k domněnce, že snížená koncentrace adiponektinu vlivem obezity způsobí snížení citlivosti tkání k inzulinu, což je spojeno s rozvojem inzulinové rezistence a diabetickými stavy. Tento názor podporuje i studie, která prokázala nižší hladiny adiponektinu u pacientů s diabetem oproti zdravým jedincům. Nejvýraznější korelace byla nalezena mezi hladinou adiponektinu a inzulinem stimulovaným příjmem glukosy¹⁹.

Leptin

Z fyziologického hlediska způsobuje obezitu porucha energetické rovnováhy. Příjem i výdej energie musí být přísně regulované, aby byla tělesná hmotnost udržována na konstantní hodnotě. Regulace těchto procesů se účastní komplexní interakce různých faktorů produkovaných v periferních tkáních. Pomocí systému zpětné kontroly je jejich působení nakonec zakotveno v centrálním nervovém systému (CNS), kde se jejich interakce přemění na nervový signál.

Nedostatek leptinu se u modelových organismů projevuje sníženým výdejem energie a obezitou. Krevní koncentrace leptinu vzrůstají se zvětšující se obezitou a se zvětšujícím se podílem tukové tkáně. Syntéza se dále zvyšuje se zvětšující se velikostí adipocytů. Hladina leptinu je navíc ovlivněna řadou dalších faktorů, jako je věk, pohlaví, teplota, ve které se organismus nachází, nebo poruchy příjmu potravy (anorexie, bulimie), při kterých je pozměněn i transport leptinu přes hematoencefalickou bariéru.

Během hladovění je exprese leptinu na nízké úrovni, silně poklesne i jako odezva na zvýšený výdej energie. Po najedení dojde k rychlému obnovení syntézy a krevní koncentrace leptinu. Tímto způsobem leptin slouží jako senzor krátkodobých změn v energetickém metabolismu a jako regulátor příjmu potravy. Při hladovění jsou leptinové receptory nacházející se v hypothalamu bez navázaného leptinu, protože jeho koncentrace je příliš nízká, což vyvolává pocit hladu. Následkem zvýšení koncentrace leptinu je jeho vazba na receptory a útlum pocitu hladu. V CNS má vliv ještě na sekreci některých hormonů a neurotransmiterů.

Leptin, kromě CNS, působí i v periferních tkáních např. v játrech, ledvinách, slinivce, kosterním svalstvu, střevech a reprodukčních orgánech, kde ovlivňuje metabolismus sacharidů a působení inzulinu, metabolismus lipidů, termoregulaci, ovulaci a dospívání. Syntéza leptinu probíhá z převážné části v tukové tkáni, ale je exprimován i v jiných tkáních např. v kosterním svalstvu, žaludku, kostní dřeni a játrech, zde je jeho syntéza značně závislá na věku. Zajímavým poznáním bylo objevení exprese leptinu i jeho receptoru v placentě a vaječnicích²⁰.

Visfatin

Visfatin byl popsán jako adipocytokin, jehož exprese probíhá převážně v útrobní tukové tkáni. Jeho význam

v regulaci metabolismu lipidů a sacharidů spočívá zejména ve schopnosti vazby na inzulinový receptor a v aktivaci inzulinové signalizační kaskády. Visfatin podporuje účinek inzulinu, stimuluje lipogenezi a příjem glukosy do buněk. U heterozygotních myši s jednou alelou visfatinu defektní se vyskytuje porušená glukosová tolerance a vyšší hladina glukosy. Pokud jsou defektní obě alely, myši umírají v časném embryonálním stádiu. Při použití kompetitivních metod se zjistilo, že vazba inzulinu neovlivňuje vazbu visfatinu a naopak, navíc visfatin se váže s podobnou afinitou i na inzulinový receptor s mutovanou extracelulární α -podjednotkou, což je místo vazby inzulinu. Tato data nasvědčují, že visfatin skutečně aktivuje inzulinovou signalizační kaskádu vazbou na inzulinový receptor, ale místo této vazby je jiné než místo vazby inzulinu²¹.

Hladina visfatinu v plasmě je zvýšená u osob s diabetem 2. typu, nezávisle na dalších faktorech²², ale i u diabetiků 1. typu. Obecně se zdá, že zvýšené množství visfatinu v krvi je spojeno s pokročilým poškozením β -buněk²³. Možným regulačním prvkem sekrece visfatinu, kromě regulace dalšími adipocytokiny²⁴, se zdá být hladina glukosy a inzulinu. Při zvýšené hladině glukosy v krvi dochází ke zvýšení koncentrace visfatinu. V přítomnosti inzulinu a stejně zvýšené koncentraci glukosy však k navýšení hladiny visfatinu nedochází²⁵.

Při objevení visfatinu bylo zjištěno, že jeho mRNA kóduje protein, který je již delší dobu znám jako imunomodulační cytokin, faktor podporující zrání pre-B buněk (pre-B cell colony-enhancing faktor, PBEF)²³. Ještě před objevením visfatinu a jeho funkcí v metabolismu lipidů a sacharidů byla zjištěna významná sekvenční homologie savčího PBEF s bakteriálním proteinem, identifikovaným jako nikotinamidfosforibosyltransferasa (EC 2.4.2.12, NamPRTasa), významným enzymem katalyzujícím první krok syntézy NAD z nikotinamidem. Současně byla u PBEF tato enzymová aktivita potvrzena²⁶.

Protein stimující acylaci a adipsin

Protein stimující acylaci (acylation stimulating protein, ASP) je jedním z faktorů, které mají přímý vliv na diferenciaci adipocytů. Vzniká štěpením komplementového proteinu C3, ke kterému dochází v extracelulárním prostoru. C3 je sekretován několika typy buněk, mezi které patří také zralé adipocyty. Vznik ASP začíná vazbou C3 na faktor B, tento komplex je následně štěpen serinovou proteasou adipsinem. Adipsin je dalším proteinem sekretovaným adipocyty, jehož exprese, stejně jako exprese C3 a faktoru B, podporují chylomikrony.

Funkční studie ukazují, že ASP stimuluje příjem mastných kyselin, glukosy a syntézu triacylglycerolů (TAG) jiným mechanismem než vazbou na C3 receptor. ASP se také účastní rozvoje tukové tkáně. Byl prokázán vliv ASP na diferenciaci adipocytů *in vitro*. Tyto výsledky byly následně potvrzeny *in vivo* na myších modelech s geneticky vyřazeným proteinem C3, které měly redukováné množství tukové tkáně a zhoršený příjem TAG²⁷.

Vaspin

Strukturně je vaspin jedním z členů rodiny inhibitorů serinových proteas, tzv. serpinů. Je produkován tukovou tkání a vykazuje 40% homologii s α_1 -antitrypsinem.

Úroveň exprese a sérová koncentrace vaspinu poklesne při diabetu a při snížení tělesné hmotnosti. Na normální hodnoty se opět dostane podáním inzulinu nebo činidel zvyšujících citlivost k inzulinu. Podání vaspinu obézním myším upravuje glukosovou toleranci a citlivost k inzulinu, normalizuje koncentraci krevní glukosy a také ovlivňuje expresi dalších faktorů důležitých v inzulinové rezistenci (TNF- α , leptin, rezistin a další).

Vaspin je faktor sekretovaný tukovou tkání, s potenciální antiproteasovou aktivitou, který zlepšuje některé poruchy provázející metabolický syndrom zvýšením citlivosti tkání k inzulinu. Není ale jasné, zda má tuto funkci on sám nebo potenciální substrát proteasy, kterou inhibuje²⁸.

Omentin

Na základě rozdílné exprese mezi útrobní a podkožní tukovou tkání byl identifikován další adipocytokin, který byl pojmenován omentin. Podobně jako visfatin má pozitivní vliv na příjem glukosy adipocyty, ale nevykazuje inzulin mimetický efekt, pouze zvyšuje citlivost buněk k inzulinu. Omentin není sekretován přímo adipocyty, ale podpůrnými cévními buňkami²⁹.

2.3. Ostatní adipocytokiny

Interleukin-18

Interleukin-18 (IL-18) je další prozánětlivý faktor. Hraje významnou roli při různých imunitních onemocněních, jako je např. systémový lupus erythematosus (SLE)³⁰. Zvýšená krevní hladina IL-18 je spojena s obezitou, metabolickým syndromem a rizikem aterosklerózy a metabolického syndromu^{31,32}. Předpokládá se proto produkce IL-18 v tukové tkáni³².

U transgenních myší, které mají vyřazený gen pro IL-18 nebo jeho receptor, se vyskytuje obezita a inzulinová rezistence, ke které dochází v játrech, svalch a tukové tkáni a s ní související hyperinzulinemie a hyperglykemie. Obezita je výsledkem vyššího příjmu potravy a následné akumulace tuku. V játrech dochází k inzulinové rezistenci prostřednictvím zvýšené exprese genů podílejících se na glukoneogenezi, což poukazuje na novou roli IL-18 v homeostáze energetického příjmu a citlivosti tkání k inzulinu³³.

Rozpustný preadipocytový faktor-1

Rozpustný preadipocytový faktor-1 (preadipocyte factor-1, Pref-1) je transmembránový protein vysoce exprimovaný v preadipocytech. Exprese u zralých adipocytů úplně chybí. Extracelulární oblast Pref-1 podléhá na dvou místech proteolytickému štěpení za vzniku 50 a 25 kDa rozpustných produktů.

Myši s transgenní expresí většího štěpného produktu Pref-1 v tukové tkáni vykazují podstatný pokles hmotnosti

celkového tuku a nižší expresí faktorů sekretovaných adipocyty, včetně leptinu a adiponektinu. U těchto myší s částečnou ztrátou tukové tkáně se projevila hyperglykemie, porušená glukosová tolerance a zhoršená citlivost k inzulinu. Výsledky ukazují, že rozpustný Pref-1 má negativní vliv na adipogenezi a s ní související správnou funkci adipocytů³⁴.

Angiotensin

Renin-angiotensinový systém je známý důležitý regulační mechanismus krevního tlaku a hospodaření s elektrolyty. Produkce angiotensinogenu – prekursoru angiotensinu – byla na konci 20. století zjištěna také v tukové tkáni, kde je vyšší u obézních jedinců ve srovnání s hubenými. Vyšší exprese je podobně jako u dalších adipocytokinů v útrobní tukové tkáni ve srovnání s podkožní.

Dosavadní výsledky ukazují, že angiotensin produkováný tukovou tkání by mohl být významný faktor ovlivňující expresi dalších adipocytokinů (TNF- α , IL-6, PAI-1, leptinu a dalších) a mohl by tak ovlivňovat významné pochody probíhající v tukové tkáni, včetně zánětlivých procesů a růstu tukové tkáně^{35,36}.

3. Závěr

Hlavní podmínkou přežití člověka byla po dlouhou dobu jeho schopnost šetřit energii a překonat různě dlouhá období nedostatku potravy. Slabí jedinci umírali a přežívali pouze ti, kteří měli vhodnou genetickou výbavu k efektivnímu ukládání a využívání svých energetických zásob. Předpokládáme, že jedny z faktorů, které patří do této „vhodné genetické výbavy“, jsou právě adipocytokiny a to zejména ty, které podporují činnost inzulinu (adiponektin, leptin, visfatin, ASP, adipin vaspin, omentin a pravděpodobně i další). Za normálních fyziologických podmínek nebo dokonce za stavu hladovění tyto adipocytokiny podporují růst tukové tkáně, příjem glukosy a brzdí odbourávání energetických zásob ve formě TAG. Jsou v jisté rovnováze s ostatními adipocytokiny (TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, rezistinem, RBP4, PAI-1 a dalšími), které naopak brání v jejich působení a v působení inzulinu. Společné působení všech adipocytokinů spolu se správným působením mnoha dalších mechanismů, mezi které patří např. neurohormonální regulace a transkripční faktory, udržuje homeostázu důležitých metabolitů a podporuje správný růst tukové tkáně.

Celkový růst tukové tkáně, včetně diferenciací adipocytů, je tedy řízen kromě adipocytokinů mnoha dalšími stejně důležitými pochody, které v tomto článku nejsou diskutovány. Není to tedy pasivní odpověď organismu na nadměrný příjem energie ve formě potravy, ale je to vysoce regulovaný složitý proces. V obecném povědomí je schopnost tukové tkáně rozpínat se do nekonečna, ale právě poslední informace o regulaci jejího růstu, včetně nových poznatků o adipocytokinech naznačují, že tomu tak není. Pokud velikost tukové tkáně při pozitivní energetické bilanci překročí určitou hranici, přestane být schopna dále

se zvětšovat a přestane být schopna dále ukládat živiny. Tyto živiny, zejména volné mastné kyseliny, se pak začnou ukládat v jiných tkáních, převážně játrech a svalch, kde působí negativně. Vlivem zvyšování produkce prozánětlivých adipocytokinů (TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1) dochází v tukové tkáni ke zvyšování počtu makrofágů a dalších imunitních buněk, vlivem čehož dochází k opětovně vyšší produkci těchto faktorů. Ty pak potlačují působení inzulínu a tím brání dalšímu příjmu živin do tukové tkáně. Při nadměrné obezitě dochází tedy ke změně v produkci adipocytokinů. Již nejsou v rovnováze adipocytokiny potlačující a podporující činnost inzulínu, ale dochází k vyšší produkci rezistinu, TNF- α , RBP4 a dalších, které brání tukové tkáni v rozvoji a v mnoha jiných tkáních způsobují inzulínovou rezistenci. Naproti tomu se při obezitě produkce adipocytokinů podporujících činnost inzulínu, zejména leptinu a adiponektinu, snižuje a nejsou tak již schopny podpořit správné fungování tukové tkáně. Tento regulační mechanismus působí pravděpodobně proti nadměrnému nárůstu obezity, ale za cenu vzniku celkových poruch v organismu, např. diabetu 2. typu a aterosklerózy, poruch, které často končí až smrtí.

Nové poznatky o tukové tkáni nás postupně utvrzují, že regulační procesy, které zde probíhají, jsou velice komplexní a složité a budou pravděpodobně mnohem složitější, než se dnes domníváme. Objevení a poznání vzájemné souhry či protihry všech adipocytokinů bude předmětem intenzivního vědeckého zkoumání několika příštích desetiletí. Na druhou stranu už poznatky, které víme dnes, by nám v blízké budoucnosti mohly umožnit účinnou terapii poruch souvisejících s obezitou. Z klinického hlediska by každý z adipocytokinů mohl představovat potenciální cíl působení nových léků.

Tato publikace vznikla za finanční podpory grantů IAA500110805 a MŠMT 6046137305.

LITERATURA

- Rosen E. D., Spiegelman B. M.: *Nature* 444, 847 (2006).
- Sethi J. K., Vidal-Puig A. J.: *J. Lipid. Res.* 48, 1253 (2007).
- Zahorska-Markiewicz B.: *Adv. Med. Sci.* 51, 111 (2006).
- Trayhurn P., Wood I. S.: *Br. J. Nutr.* 92, 347 (2004).
- Tilg H., Moschen A. R.: *Mol. Med.* 14, 222 (2008).
- Uysal K. T., Wiesbrock S. M., Marino M. W., Hotamisligil G. S.: *Nature* 389, 610 (1997).
- Hotamisligil G. S., Arner P., Caro J. F., Atkinson R. L., Spiegelman B. M.: *J. Clin. Invest.* 95, 2409 (1995).
- Paz K., Hemi R., LeRoith D., Karasik A., Elhanany E., Kanety H., Zick Y.: *J. Biol. Chem.* 272, 29911 (1997).
- Fontana L., Eagon J. C., Trujillo M. E., Scherer P. E., Klein S.: *Diabetes* 56, 1010 (2007).
- Klover P. J., Clementi A. H., Mooney R. A.: *Endocrinology* 146, 3417 (2005).
- Febbraio M. A.: *J. Clin. Invest.* 117, 841 (2007).
- Dinarello C. A.: *J. Exp. Med.* 201, 1355 (2005).
- Jager J., Grémeaux T., Cormont M., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J. F.: *Endocrinology* 148, 241 (2007).
- Sell H., Dietze-Schroeder D., Kaiser U., Eckel J.: *Endocrinology* 147, 2458 (2006).
- Kusminski C. M., McTernan P. G., Kumar S.: *Clin. Sci.* 109, 243 (2005).
- Yang Q., Graham T. E., Mody N., Preitner F., Peroni O. D., Zabolotny J. M., Kotani K., Quadro L., Kahn B. B.: *Nature* 436, 356 (2005).
- Stefan N., Hennige A. M., Staiger H., Machann J., Schick F., Schleicher E., Fritsche A., Häring H. U.: *Diabetes Care* 30, 1173 (2007).
- Alessi M. C., Juhan-Vague I.: *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 26, 2200 (2006).
- Berg A. H., Combs T. P., Scherer P. E.: *Trends Endocrinol. Metab.* 13, 84 (2002).
- Margetic S., Gazzola C., Pegg G. G., Hill R. A.: *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26, 1407 (2002).
- 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.: *Science* 307, 426 (2005).
- Chen M. P., Chung F. M., Chang D. M., Tsai J. C., Huang H. F., Shin S. J., Lee Y. J.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 295 (2005).
- López-Bermejo A., Chico-Julià B., Fernández-Balsells M., Recasens M., Esteve E., Casamitjana R., Ricart W., Fernández-Real J. M.: *Diabetes* 55, 2871 (2006).
- Kralisch S., Klein J., Lossner U., Bluher M., Paschke R., Stumvoll M., Fasshauer M.: *J. Endocrinol.* 185, 1 (2005).
- Haider D. G., Schaller G., Kapiotis S., Maier C., Luger A., Wolzt M.: *Diabetologia* 49, 1909 (2006).
- Rongvaux A., Shea R. J., Mulks M. H., Gigot D., Urbain J., Leo O., Andris F.: *Eur. J. Immunol.* 32, 3225 (2002).
- Kalant D., Maslowska M., Scantlebury T., Wang H. W., Cianflone K.: *CJD* 27, 154 (2003).
- Hida K., Wada J., Eguchi J., Zhang H., Baba M., Seida A., Hashimoto I., Okada T., Yasuhara A., Nakatsuka A., Shikata K., Hourai S., Futami J., Watanabe E., Matsuki Y., Hiramatsu R., Akagi S., Makino H., Kanwar Y. S.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 10610 (2005).
- Yang R. Z., Lee M. J., Hu H., Pray J., Wu H. B., Hansen B. C., Shuldiner A. R., Fried S. K., McLenithan J. C., Gong D. W.: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290, 1253 (2006).
- Dinarello C. A.: *Semin. Nephrol.* 27, 98 (2007).
- Zirlik A., Abdullah S. M., Gerdes N., MacFarlane L., Schönbeck U., Khera A., McGuire D. K., Vega G. L.,

- Grundy S., Libby P., de Lemos J. A.: *Thromb. Vasc. Biol.* 27, 2043 (2007).
32. Trayhurn P., Wood I. S.: *Br. J. Nutr.* 92, 347 (2004).
33. Netea M. G., Joosten L. A., Lewis E., Jensen D. R., Voshol P. J., Kullberg B. J., Tack C. J., van Krieken H., Kim S. H., Stalenhoef A. F., van de Loo F. A., Verschueren I., Pulawa L., Akira S., Eckel R. H., Dinarello C. A., van den Berg W., van der Meer J. W.: *Nat. Med.* 12, 650 (2006).
34. Lee K., Villena J. A., Moon Y. S., Kim K. H., Lee S., Kang C., Sul H. S.: *J. Clin. Invest.* 111, 453 (2003).
35. van Harmelen V., Ariapart P., Hoffstedt J., Lundkvist I., Bringman S., Arner P.: *Obes. Res.* 8, 337 (2000).
36. Hauner H.: *Proc. Nutr. Soc.* 64, 163 (2005).

V. Škop^a, K. Kontrová^a, J. Zídková^a, and V. Zidek^b (^a*Department of Biochemistry and Microbiology, Institute of Chemical Technology, Prague,* ^b*Institute of Physiology, Academy of Sciences, Prague*):
Adipocytokines – Recently Discovered Fat Tissue Hormones

The number of obese and overweight individuals has risen dramatically over the last three decades. Obesity is not only associated with the development of the type 2 diabetes and hypertension but it also has negative effects on liver function, leading to diseases such as nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance is the primary defect underlying the development of the type 2 diabetes and is a central component defining the metabolic syndrome. Adipose tissue produces and secretes a variety of tissue hormones – adipocytokines and adipokines. The recently described adipocyte secretory hormones contribute to the pathogenesis of impaired insulin secretion and insulin resistance, endothelial dysfunction, a pro-inflammatory state and promote progression of atherosclerosis. The present article gives an overview of the well-known adipocytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, resistin, RBP4, PAI-1, adiponectin, leptin, visfatin, ASP, vaspin, omentin, IL-18, Pref-1, angiotensin) and their role in the regulation of metabolism.