

# ENDOKRINNÁ FUNKCIA TUKOVÉHO TKANIVA

Barbara Ukropcová<sup>1</sup>, Jozef Ukropec<sup>1</sup>, Iwar Klimeš<sup>1</sup>, Ivan Tkáč<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratórium Diabetu, Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

<sup>2</sup> IV. Interná klinika lekárskej fakulty UPJŠ a FN Louisa Pasteura, Košice

Objavenie leptínu v polovici 90-tych rokov 20. storočia znamenalo revolúciu vo vnímaní fyziologickej funkcie tukového tkaniva. Skončila sa éra, počas ktorej sa tukové tkanivo pokladalo za pasívne depo energie a začal sa formovať koncept tukového tkaniva ako endokrinne aktívneho orgánu, ktorý je zdrojom mnohých bioaktívnych látok – adipokínov. Dnes už vieme, že adipokíny ovplyvňujú široké spektrum fyziologických funkcií: príjem a výdaj energie, inzulínovú senzitivitu, metabolizmus lipidov, ako aj krvný tlak a zápalové procesy. Tukové tkanivo je teda dynamický orgán s významnou úlohou v adaptácii na fluktuáciu živín, ktorú zabezpečuje aj vďaka svojej schopnosti komunikovať s inými orgánmi a tkanivami prostredníctvom vlastných sekrečných produktov – adipokínov. Výsledky mnohých štúdií potvrdili význam adipokínov v regulácii fyziologických funkcií, čo viedlo k vytvoreniu hypotézy, že zmeny v syntéze, sekrécii a/alebo účinku týchto látok u obéznych jedincov prispievajú k patogenéze obezity a sprievodných ochorení. Potvrdenie tejto hypotézy otvára možnosti nového terapeutického prístupu v prevencii a v liečbe obezity, diabetu 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení, a to farmakologickým ovplyvnením plazmatickej koncentrácie resp. účinku adipokínov. V tomto prehľadnom článku vyberáme zo zoznamu viac ako 50 bioaktívnych sekrečných proteínov tukového tkaniva adipokíny s relatívne dobre charakterizovanou fyziologickou funkciou, ktorých dysregulácia môže prispievať k patogenéze obezity a pridružených ochorení.

**Kľúčové slová:** tukové tkanivo, adipokíny, obezita, inzulínová rezistencia, diabetes, liečba obezity, perorálne antidiabetiká.

## THE ENDOCRINE FUNCTION OF ADIPOSE TISSUE

The discovery of leptin in 1990's has been a major breakthrough causing a revolution in understanding the physiological function of adipose tissue. Leptin marked the end of a period when adipose tissue was considered merely a passive storage of excess energy and the novel concept of adipose tissue as an endocrine organ, the source of many bioactive substances – adipokines – has emerged. Adipokines can influence a wide spectrum of physiological functions such as energy intake and expenditure, insulin sensitivity, lipid metabolism, as well as blood pressure and inflammatory processes. With respect to this concept, adipose tissue is a dynamic organ with an important role in the adaptation to nutrient fluctuation (changes in energy intake). This physiological function of adipose tissue is fulfilled mostly thanks to the ability of adipose tissue to communicate with other tissues and organs by its own secretory products – adipokines. Many studies has demonstrated a great importance of adipokines in the regulation of physiological functions, which led to the formulation of a hypothesis that changes in the synthesis and/or secretion of these biologically active compounds contributes to the pathogenesis of obesity and obesity-associated disorders. Pharmacological targeting of adipokine levels and function thus opens new therapeutic avenues which could enable prevention and treatment of obesity and obesity related diseases such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Up to date, the list of adipokines comprises over 50 bioactive molecules. In this review, we take the liberty to select some of the well-characterized adipokines which, if dysregulated, contribute to the pathogenesis of obesity and associated diseases.

**Key words:** adipose tissue, adipokines, obesity, insulin resistance, diabetes, obesity treatment, oral antidiabetics.

Via pract., 2008, roč. 5 (3): 115–121

## Úvod

Biele a hnedý tuk predstavujú **dva základné typy tukového tkaniva**. Zatiaľ čo metabolicky aktívne, bohato prekrvené hnedé tukové tkanivo potrebujú malé cicavce a ľudskí novorodenci na termogenézu, biele tukové tkanivo podľa klasického konceptu slúži ako tepelná izolácia, mechanická podpora a najmä zásobáreň nadbytočnej energie – zdravý dospelý človek s BMI do 25 kg/m<sup>2</sup> uskladňuje v 12 až 15 kg bieleho tukového tkaniva teda až 110 000 – 135 000 kalórií.

## Hnedý tuk

V hnedom tuku sa lipidy uskladňujú vo forme početných tukových kvapôčok, vytvárajúcich typický „penovitý“ charakter hnedých adipocytov, ktoré sú navyše bohato vybavené mitochondriami. U novorodencov sa tento typ tukového tkaniva nachádza najmä na krku ale aj intratorakálne okolo

veľkých ciev, paravertebrálne a supraskapulárne. V dospelosti je hnedý tuk zväčša nahradený tukom bielym.

## Biely tuk

Principiálnou funkciou bieleho tuku je uskladňovanie nadbytku energie vo forme triacylglycerolov a jej regulované uvoľňovanie lipolýzou vo forme glycerolu a mastných kyselín (MK), ktoré sú energetickými substrátmi pre pečeň a sval.

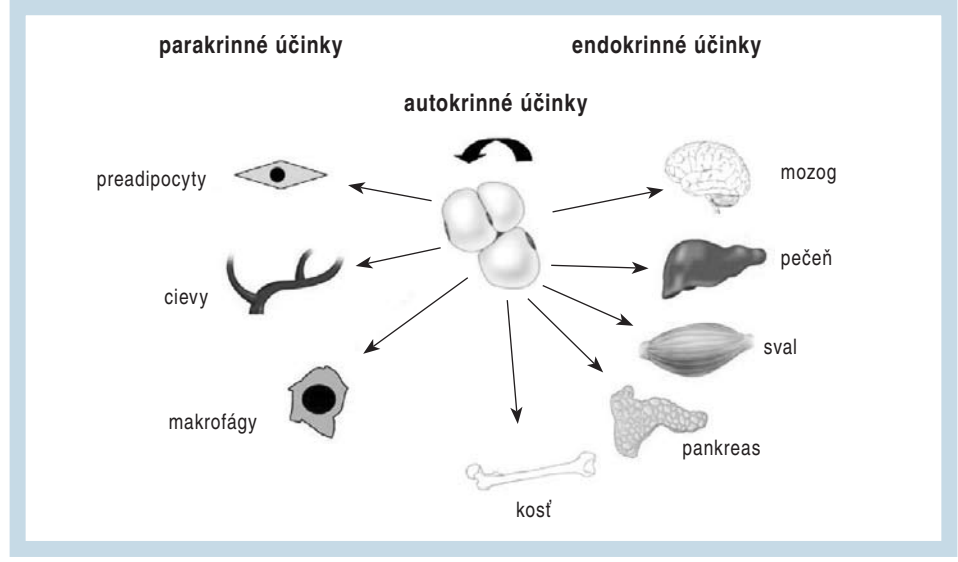
Biele tukové tkanivo nie je homogénne: najnovšie štúdie naznačujú špecifické rozdiely v metabolických, morfológických a funkčných charakteristikách viscerálneho a subkutánneho tukového tkaniva; objavujú sa dokonca aj regionálne rozdiely medzi jednotlivými oblasťami podkožného tuku. Zmnoženie viscerálneho tuku sa pritom spája s vysokým rizikom vzniku metabolického syndrómu a pridružených ochorení (1).

Histologicky sa štruktúra tukového tkaniva na prvý pohľad javí ako veľmi jednoduchá, a zdá sa, že ju tvoria najmä zrelé adipocyty, takmer úplne vyplnené jedinou veľkou tukovou kvapôčkou. Práve táto zdanlivo jednoduchá štruktúra je pravdepodobne jednou z príčin, prečo sa sekrečná funkcia adipocytov objavila len nedávno. Tukové tkanivo je v skutočnosti morfológicky veľmi rôznorodé, pričom zrelé adipocyty nepredstavujú viac ako 50 % všetkých buniek. Objavenie endokrinne aktívnych sekrečných proteínov tukového tkaniva prispelo k rekvifikácii tukového tkaniva na endokrinný orgán. Významnú úlohu pritom zohral aj fakt, že sa v ňom identifikovalo množstvo iných typov buniek: pericyty, endoteliálne bunky, monocyty, makrofágy, pluripotentné kmeňové bunky, preadipocyty. Tieto bunky sa významne podieľajú na regulácii funkcií tukového tkaniva a môžu byť tiež zdrojom niektorých bioaktívnych látok.

Tabuľka 1. Sekrečné produkty tukového tkaniva.	
Metabolizmus lipidov	LPL, voľné MK, glycerol, apolipoproteín E
Steroidné hormóny	estrón, estradiol, testosterón
Rastové faktory a cytokíny	IGF-1, NGF, VEGF, leptín, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6
Vazoaktívne faktory	monobutyryn, angiotenzinogén, angiotenzín II, ANP
Eikozanoidy	prostaglandíny (PG): PGE2, PGF2a, prostacyklín PGI2
Komplementový systém	faktor B, faktor C, C3, C1q, faktor D (adipsín / acyláciu stimulujúci proteín)
Väzbové proteíny	RBP, IGF-BP, sTNFR
Proteíny extracelulárneho matrixu	MCP-1
Iné	adiponektín (Acrp30/AdipoQ), PAI-1, haptoglobín, rezistín, visfatín, omentín, apelin a ďalšie

**Vysvetlivky:** LPL, lipoproteínová lipáza; MK, masné kyseliny; IGF, rastový faktor podobný inzulínu; NGF, nervový rastový faktor; VEGF, vaskulárny endoteliálny rastový faktor; TNF- $\alpha$ , tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$ ; IL, interleukín; ANP, atriálny nátriuretický peptid; RBP, väzbový proteín pre retinol („binding protein“); sTNFR, solubilné receptory TNF; MCP, chemotaktický proteín monocytov. Adaptované podľa (26).

Obrázok 1. Adipokíny, bioaktívne produkty tukového tkaniva, majú autokrinné, parakrinné a endokrinné účinky.



**Sekrečná funkcia tukového tkaniva**

Kvantitatívne najvýznamnejším sekrečným produktom bielych adipocytov sú **masné kyseliny**. Z adipocytov sa uvoľňujú aj ďalšie **lipofilné molekuly**: *cholesterol, retinol, prostanoidy a steroidné hormóny*. Nie všetky sa však syntetizujú priamo v adipocytoch. Príkladom je cholesterol a retinol, ktoré adipocyty vychytávajú z cirkulácie.

Prvým proteínom s dokázanou sekreciou z bielych adipocytov bola **lipoproteínová lipáza**, enzým zodpovedný za hydrolýzu triacylglycerolov v cirkulujúcich lipoproteínoch. Ďalší už dlhšie známy sekrečný produkt adipocytov je komplementu príbuzný proteín **adipsín**, ktorý bol tiež identifikovaný koncom 80-tých rokov 20. storočia. Prelomom v chápaní fyziológie tukového tkaniva bolo zistenie, že adipocyty syntetizujú a uvoľňujú prozápalový **cytokín TNF- $\alpha$**  (*tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$* ), a to hlavne pre rozsiahle metabolické účinky TNF- $\alpha$  na tukové tkanivo, ktoré zahŕňujú stimuláciu lipolýzy, apoptózy (2) ako aj zníženie inzulínovej senzitivity adipocytov (3). Radikálnu zmenu prinieslo objavenie **leptínu** v roku

1994. V priebehu nasledujúcej dekády sa objavilo množstvo ďalších sekrečných proteínov – **adipokínov s endokrinnými účinkami**, ktoré ovplyvňujú množstvo fyziologických funkcií na úrovni celého organizmu: energetickú bilanciu (chuť do jedla – príjem potravy, metabolizmus cukrov a tukov – ukládanie a výdaj energie, termogenézu), funkcie imunitného systému, reprodukciu, hemostázu, krvný tlak a angiogénu. Patria k nim prozápalové cytokíny, zložky komplementu, fibrinolytické proteíny a proteíny renín-angiotenzínového systému ako aj mnoho iných bioaktívnych proteínov (tabuľka 1).

V súčasnosti je známych **viac ako 50 adipokínov**, čo z adipocytu robí bunku s veľmi bohatou a komplexnou sekrečnou funkciou. Odhaduje sa, že 20 – 30 % génov exprimovaných v tukovom tkanive kóduje práve sekrečné proteíny (4). Mnohé z nich majú lokálne auto- a parakrinné účinky na adipozitu, rast a diferenciáciu tukového tkaniva, metabolizmus adipocytov a zápalové procesy v tukovom tkanive, ale aj endokrinné účinky v iných orgánoch a tkanivách (obrázok 1).

**Sekrečné produkty bieleho tkaniva**

**1. Leptín**

**Objavenie leptínu** znamenalo radikálny posun v chápaní fyziologickej úlohy bieleho tukového tkaniva, ktoré sa týmto objavom stalo vlastne najväčším ľudským endokrinným orgánom. Leptín (z gréckeho *leptos*; malý alebo chudý) sa tvorí v zreloch adipocytoch. Objavenie leptínu je spojené so štúdiami na myšiach so špecifickou mutáciou génu pre leptín resp. génu pre leptínový receptor. Tieto mutácie spôsobujú hyperfágiu, hyperglykémiu, hyperinzulinémiu, inzulínovú rezistenciu a poruchy termogenézy, čo vedie k vzniku masívnej obezity.

V súčasnosti je leptín známy najmä ako „**signál nasýtenia**“ s funkciou udržiavať telesnú hmotnosť v úzkom rozmedzí pomocou regulácie príjmu potravy (**anorexigénny efekt**) a výdaja energie (**zvyšuje energetický výdaj** sympatikovou stimuláciou mnohých metabolicky aktívnych tkanív). Centrálny účinok leptínu sprostredkuje najmä leptínový receptor v hypotalame. Dôležité sú však aj katabolické efekty leptínu v periférnych tkanivách. V tukovom tkanive leptín znižuje štiepenie cirkulujúcich lipidov a vychytávanie voľných masných kyselín a glycerolu z cirkulácie a stimuluje lipolýzu. Leptín okrem toho zvyšuje oxidáciu masných kyselín a inzulínovú senzitivitu aj priamym účinkom na kostrový sval a pečeň (tabuľka 2).

**Tvorbu leptínu** v adipocytoch reguluje najmä stav energetických zásob v bielom tuku. *Tiazolidindióny* ako aj *katecholamíny* inhibujú produkciu leptínu. *Glukokortikoidy a inzulín* majú na produkciu leptínu naopak stimulačný účinok. Leptín je teda kľúčovým faktorom pri udržiavaní energetickej homeostázy organizmu, ktorý sprostredkuje prenos informácie o stave energetických zásob tukového tkaniva do mozgu. Takže keď u zdravého, chudého človeka zásoba energie v tukovom tkanive narastá, zvýšená hladina leptínu zabezpečí negatívnu reguláciu energetickej bilancie znížením príjmu potravy a zvýšením spotreby energie (5).

**Prepojenie leptínu s inými procesmi**

Veľmi **zriedkavý výskyt deficitu leptínu** u človeka sa spája s masívnou obezitou. V tomto prípade podávanie leptínu vedie k schudnutiu aj k upraveniu metabolického stavu postihnutého jedinca. Avšak nádej, že podávanie leptínu dokáže liečiť iné typy obezity, sa nenaplnila. Hladina leptínu v cirkulácii sa síce pri obezite zvyšuje, ale súčasne klesá citlivosť tkanív na leptín, vzniká obdoba inzulínovej rezistencie – **leptínová rezistencia**. Výsledky niektorých štúdií naznačujú, že by mohla byť selektívna.

Zdá sa totiž, že leptínom sprostredkovaná **aktivácia sympatiky** zostáva v určitých smeroch za-

Tabuľka 2. Tkanivovo-špecifický účinok adipokínov na príjem potravy a metabolizmus cukrov a tukov.

Adipokín	Príjem potravy a CNS	Hepatická produkcia glukózy	Inzulínová senzitivita (kostrový sval, tukové tkanivo)	B bunky, sekrécia inzulínu	Výdaj energie	Adipogenéza, lipogenéza (uskladnenie nadbytku energie)	Koncentrácie pri bežných formách obezity
Leptín	anorexigénny	zvyšuje hepatickú IS cez AMPK (zvyšuje supresiu hepatickej GNG inzulínom)	zvyšuje IS vo svale cez AMPK, znižuje intramyocelulárne lipidy	znižuje uvoľňovanie inzulínu, potenciálny protektívny účinok na B bunky	zvyšuje oxidáciu MK aktiváciou AMPK v pečeni a vo svale, znižuje IC lipidy, podporuje termogénezu v BAT	antiadipogénny in vitro, in vivo podporuje lipolýzu cez aktiváciu sympatiku	vysoká pri súčasne prítomnej leptínovej rezistencii
Adiponektín	neovplyvňuje príjem potravy, prítomný v MM moku	zvyšuje hepatickú IS cez AMPK (zvyšuje supresiu hepatickej GNG inzulínom)	zvyšuje IS	bez účinku na syntézu a sekrécia inzulínu u zdravých ľudí, môže zlepšiť sekrécia na VTD	zvyšuje oxidáciu MK aktiváciou AMPK v pečeni a vo svale, stimuluje tvorbu mitochondrií, znižuje IC lipidy	in vitro podporuje lipogenézu v adipocytoch	nízka
TNF- $\alpha$	anorexigénny	infúzia TNF- $\alpha$ nemá priamy účinok u zdravých ľudí	znižuje IS (serínová fosforylácia IRS-1, aktivácia JNK a NF $\kappa$ B, zvýšená SOCS-3, supresia GLUT4, produkcia ROS)	rôzne efekty in vitro: zhoršenie glukózou stimulovanej sekrécie inzulínu, apoptóza	inhibuje AMPK vo svale, zvyšuje DAG a ceramidy, znižuje funkciu a vedie k atrofii BAT	antiadipogénny, stimuluje lipolýzu, zvyšuje <i>de novo</i> lipogenézu v pečeni	vysoká, so zachovanou auto-, para- a endokrinnou aktivitou
IL-6	anorexigénny	znižuje IS inhibíciou inzulínového signalingu, účinok aspoň čiastočne sprostredkuje SOCS-3	rozporuplné informácie	potenciálne protektívny účinok pri hyperplázii B buniek	stimuluje oxidáciu MK aktiváciou AMPK	stimuluje lipolýzu v tuku, zvyšuje hepatickú <i>de novo</i> syntézu MK a cholesterolu	vysoká
Rezistín	potenciálne anorexigénny, prítomný v MM moku	znižuje IS priamym zvyšovaním tvorby glukózy	znižuje vychytávanie glukózy, ale účinok menej dramatický ako v pečeni	zhoršuje glukózou stimulovanú sekrécia inzulínu in vitro	znižuje vychytávanie a metabolizmus MK vo svale in vitro	antiadipogénny, stimuluje lipolýzu v adipocytoch	vysoká
RBP4	neznámy	znižuje IS, glukoneogénny účinok zabezpečuje aktivácia PEPCK	znižuje IS vo svale, mechanizmus nejasný	neznámy	neznámy	podporuje vznik steatózy pečene	vysoká
Visfatín	neznámy	nejasný	zvyšuje IS prostredníctvom inzulínového receptora	potenciálny účinok na prežívanie B buniek,	neznámy	podporuje lipogenézu v adipocytoch	kontroverzný; môže byť vyššia vo VT
Omentín	neznámy	Neznámy	zvyšuje inzulínom stimulované vychytávanie glukózy	neznámy	neznámy	neznámy	zvýšená vo viscerálnom tuku

**Vysvetlivky:** IS, inzulínová senzitivita; AMPK, cAMP aktivovaná proteín kináza; GNG, glukoneogenéza; MM, mozgo-miechový mok; SOCS, supresor cytokínového signalingu; PEPCK, fosfoenolpyruvátcarboxykináza; ROS, voľné radikály kyselina; VTD, vysokotuková diéta; VT, viscerálny tuk; MK, mastné kyseliny; IC, intracelulárne; BAT, hnedé tukové tkanivo; DAG, diacylglycerol.

chovaná. Zvýšená hladina leptínu by v tomto prípade mohla prispievať k rozvoju hypertenzie u pacientov s metabolickým syndrómom. Plazmatické koncentrácie leptínu sú nezávisle asociované s hrúbkou intimy/médie *arteria carotis communis* (skorý marker aterosklerózy). Hladina leptínu je súčasne nezávislým prediktorom kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou aterosklerózou. Možno teda predpokladať, že existuje priame prepojenie medzi hyperleptinemiou a zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení. V patogenéze endotelialnej dysfunkcie a aterosklerózy sa môže uplatňovať mitogénny účinok leptínu (aktivácia mitogénnych faktorov s následnou vaskulárnou proliferáciou), stimulácia subakútneho vaskulárneho zápalu, akcelerácia trombogézy ako aj zvýšenie oxidačného stresu.

**Lipodystrofia**, ktorú charakterizuje absencia tukového tkaniva, sa podobne ako obezita vyznaču-

je prítomnosťou inzulínovej rezistencie (IR), diabetu a hypertriglyceridémie. Chýbanie tukového tkaniva so sebou prináša zníženú koncentráciu adipokínov, a teda aj leptínu. Deficit leptínu je preto jedným z významných faktorov v patogenéze porúch metabolizmu pri lipodystrofii a mohol by mať určitý význam v terapii metabolických komplikácií generalizovanej lipodystrofie alebo lipodystrofie sprevádzajúcej infekciu HIV u pacientov liečených retrovírusovou terapiou (6).

Neustále pribúdajú práce, ktoré poukazujú na **prozápalový a imunomodulačný potenciál** leptínu. Zvýšená infiltrácia tukového tkaniva imunokompetentnými bunkami pri obezite vyžaduje zvýšenie množstva adhézných molekúl, ktoré sprostredkujú prichytenie monocytov k endotelu a ich následnú transendotelálnu migráciu. Leptín je schopný aktivovať tieto procesy, a jeho zvýšené hladiny pri

obezite môžu prispievať k vytvoreniu prozápalového cytokínového mikroprostredia a k lokálnemu zápalu (7).

Najnovšie štúdie demonštrujú existenciu **prepojenia medzi tukovým tkanivom a osteogenezou**. Signálom, ktorý spája zmeny v stave energetických zásob s tvorbou a rezorpciou kosti, je opäť leptín. Zvýšenie leptínu stimuluje osteogénezu jednak priamou aktiváciou osteoblastov a jednak nepriamo centrálnou stimuláciou. Na druhej strane centrálna aktivácia sympatiku leptínom zvyšuje remodeláciu trabekulárnej kosti. Takže množstvo telesného tuku môže regulovať množstvo a štruktúru kostnej hmoty aj nezávisle od mechanickej záťaže. Nie zanedbateľnou je aj možnosť farmakologickej manipulácie signálnych dráh aktivovaných leptínom pri liečbe osteopénie a osteoporózy.

## 2. Adiponektín

Adiponektín, globulárny proteín podobný komplementu, sa tvorí prakticky výlučne v zreých adipocytoch, a to v subkutánnom aj vo viscerálnom tuku. Na rozdiel od leptínu a iných adipokínov sa **hladina adiponektínu v cirkulácii ako aj jeho expresia** v tukovom tkanive pri obezite znižuje a naopak, chudnutie sprevádza vzostup adiponektínu (8). U diabetikov sa pokles hladiny tohto adipokínu pozoruje len v prítomnosti obezity – chudí diabetici 2. typu majú normálnu hladinu adiponektínu (9).

Adiponektín je najhojnejšie zastúpeným produktom tukového tkaniva a jeho plazmatické hladiny dosahujú hodnoty od 3 do 30 µg/ml. Molekuly adiponektínu sa v cirkulácii navzájom spájajú do rôznych multimérových komplexov, ktoré určujú jeho biologickú dostupnosť a aktivitu. **Účinky adiponektínu** sprostredkujú dva receptory, adiponektínový receptor AR1 (najmä kostrový sval, ale aj mozog, obličky, srdce, pečeň, pľúca, slezina a testes) a AR2 (predovšetkým pečeň). Značná rôznorodosť tkanív, ktoré exprimujú adiponektínové receptory ako aj rôznorodosť foriem adiponektínu podmieňuje variabilitu endokrinných funkcií tohto hormónu. Expresiu adiponektínu reguluje viacero hormonálnych ako aj nervových dráh; zvyšuje ju napríklad inzulín a IGF-1 (*inzulínu podobný rastový faktor 1*), opačný účinok má TNF- $\alpha$ , angiotenzín II a aktivácia sympatiku. Zníženie adiponektínu prozápalovými cytokínmi (TNF- $\alpha$ ) je jedným z možných patofyziologických mechanizmov, zodpovedných za pokles hladiny tohto hormónu pri obezite.

Adiponektín ovplyvňuje množstvo fyziologických procesov vrátane **inzulínovej senzitivity, zápalu a endotelálnych funkcií**. Nie je vylúčené, že sa priamo podieľa aj na **regulácii apetítu a na kontrole telesnej hmotnosti** (10). Obidva adiponektínové receptory sa nachádzajú aj v mozgu a adiponektín je schopný prechádzať cez hematoencefalickú bariéru. Adiponektín zvyšuje oxidáciu MK v kostrovom svalu a v pečeni (11) (Tabuľka 2). Okrem toho v kostrovom svalu adiponektín stimuluje aj vychytávanie glukózy a novotvorbu mitochondrií.

Adiponektín má **antidiabetické, antiinflamačné a antiaterosklerotické účinky**. Jedinci s mutáciou v géne pre adiponektín sú inzulínorezistentní resp. majú diabetes 2. typu (D2T), čo poukazuje na význam tohto adipokínu pre udržanie glukózovej homeostázy (12). Hladina vysokomolekulárneho adiponektínu je vyššia u žien ako u mužov, čo by mohol byť jeden z faktorov prispievajúcich k zvýšenej prevalencii IR a aterosklerózy u mužov. Protizápalový účinok adiponektínu vyplýva zo zníženia produkcie prozápalových cytokínov (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) a adhezívnych molekúl v adipocytoch, makrofágoch a v endotelálnych bunkách. Na druhej strane adiponektín

aktivuje expresiu protizápalového cytokínu IL-10. Pokles hladiny adiponektínu pri obezite teda prispieva k aktivácii zápalu, k endotelálnej dysfunkcii a k vzniku aterosklerózy (13). Znížená hladina adiponektínu pri hypertenzii sa pokladá za rizikový faktor ochorenia koronárných tepien. Protizápalový a antiapoptotický efekt adiponektínu patria k protektívnym mechanizmom, ktoré sa uplatňujú pri ochrane buniek myokardu pri hypoxii-reperfúzií a zabraňujú vzniku endotelálnej dysfunkcie. Z tohto hľadiska by sa dalo uvažovať o potenciálnom využití adiponektínu v liečbe akútneho infarktu myokardu.

## 3. Tumor nekrotizujúci faktor $\alpha$

Tumor nekrotizujúci faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bol objavený ako **produkt aktivovaných makrofágov**. Pochopenie účinkov TNF- $\alpha$  pomohlo do značnej miery objasniť patofyziologické prepojenie medzi obezitou, inzulínovou rezistenciou a chronickým subklinickým zápalom.

V súčasnosti sa TNF- $\alpha$  považuje za adipocytokín, ktorý **komplexne ovplyvňuje metabolizmus a imunitný systém**. V tukovom tkanive sú hlavným zdrojom TNF- $\alpha$  makrofágy a len v menšej miere zrele adipocyty. Jeho vplyv na adipocyty je však značný; zahrňuje inhibíciu adipogenézy a lipogenézy, aktiváciu lipolýzy a apoptózy. Kombinácia týchto účinkov spôsobuje úbytok tukového tkaniva a patrí k mechanizmom, ktoré sa uplatňujú pri vzniku kachexie a hyperlipidémie pri chronických zápalových ochoreniach, infekciách či malignitách.

**Expresia a sekrécia TNF- $\alpha$**  sa zvyšuje pri obezite a IR (3), čo odráža zvýšenú infiltráciu tukového tkaniva makrofágmi a prítomnosť subklinického zápalu. Asociácia medzi obezitou a zvýšením expresie TNF- $\alpha$  v tuku naznačuje, že by sa tento adipocytokín mohol podieľať na patogenéze D2T či kardiovaskulárných ochorení. Túto hypotézu podporuje priamy negatívny vplyv TNF- $\alpha$  na inzulínovú senzitivitu v tukovom tkanive, kde inhibuje inzulínový signál a vedie k zníženiu vychytávania glukózy ako aj k poklesu štiepenia cirkulujúcich lipoproteínov (14). Je zaujímavé, že práve sekrécia TNF- $\alpha$  z tukového tkaniva, a nie jeho plazmatická hladina, je prediktorom IR. To naznačuje, že lokálny účinok TNF- $\alpha$  v tuku môže nepriamo podporovať vznik IR v iných orgánoch. Treba však spomenúť, že TNF- $\alpha$  má aj priamy inhibičný efekt aj na inzulínom stimulované vychytávanie glukózy a na metabolizmus MK vo svalu (15) (Tabuľka 2).

Vo svetle týchto faktov by sa mohli pri liečbe obezity a pridružených ochorení uplatniť látky s protizápalovým účinkom namiereným proti TNF- $\alpha$ . Niektoré krátkodobé klinické štúdie poukázali na zníženie koncentrácií C-reaktívneho proteínu, interleukínu-6 (IL-6) a fibrinogénu a na zvýšenie hladiny

adiponektínu pri podávaní inhibítora TNF- $\alpha$  etanerceptu (16). Na potvrdenie účinnosti tohto typu terapie sú však potrebné dlhodobejšie štúdie.

## 4. Interleukín 6

Interleukín 6 (IL-6) je multifunkčný adipocytokín, ktorý **reguluje imunitnú odpoveď, metabolizmus ako aj rast a diferenciáciu mnohých tkanív**. Receptor pre IL-6 sa nachádza v adipocytoch, monocytoch, hepatocytoch, neurónoch a v bunkách glie. V cirkulácii je receptor prítomný v aktívnej solubilnej forme, ktorá je dôležitá pre sprostredkovanie zápalovej odpovede v endotelálnych bunkách. Hlavným zdrojom IL-6 je najmä viscerálne tukové tkanivo, hoci sa tvorí aj v subkutánnom tuku (17). Odhaduje sa, že z tukového tkaniva pochádza okolo 30 % plazmatického IL-6. IL-6 znižuje sekréciu adiponektínu z adipocytov ako aj množstvo a aktivitu lipoproteínovej lipázy, enzýmu zodpovedného za štiepenie a vychytávanie lipidov z cirkulácie.

**Úloha IL-6 pri obezite a IR** je zatiaľ **kontroverzná**. Jeho expresia a sekrécia z tukového tkaniva sa zvyšuje pri obezite a pokladá sa za jedného z prediktorov vzniku diabetu. Niektoré štúdie na zvieratách a bunkových kultúrach podporujú hypotézu o priamom účinku IL-6 pri vzniku IR. V protiklade s touto hypotézou je zistenie, že myši, ktorým chýba IL-6, sú paradoxne obézne a inzulínorezistentné, pričom IR možno čiastočne zvrátiť podaním IL-6. Navyše infúzia IL-6 zvyšovala inzulínom stimulované vychytávanie glukózy u zdravých jedincov. Vo svalových bunkách *in vitro* IL-6 aktivuje oxidáciu mastných kyselín ako aj bazálne aj inzulínom stimulované vychytávanie glukózy (Tabuľka 2). Najnovšie práce dokonca poukazujú na protizápalové účinky IL-6, ktorý stimuluje tvorbu protizápalových cytokínov (IL-10) a inhibuje tvorbu TNF- $\alpha$  (18). Nie je teda vylúčené, že tento cytokín, ktorý sa sekretuje aj z kostrového svalu počas cvičenia, má protizápalový a antidiabetický účinok.

## 5. Proteín stimulujúci acyláciu (ASP)

Proteín stimulujúci acyláciu (ASP) je **produktom štiepenia C3 zložky komplementu**. ASP stimuluje syntézu triacylglycerolov v tukovom tkanive auto- a parakrinnou aktiváciou lipogenézy a transportu voľných MK a glukózy do adipocytov. ASP zvyšuje vychytávanie glukózy aj vo svalu a podieľa sa na zvýšenom postprandiálnom vychytávaní MK z cirkulácie.

**Plazmatická hladina ASP** sa u ľudí zvyšuje pri vysoko tukovej diéte; chylomikróny predstavujú silnú stimuláciu sekrécie ASP. Zvýšené hladiny ASP sú prítomné pri obezite, a to v detskom veku, ale aj u chudých a obéznych diabetikov. Nie je teda vylúčené, že sa ASP môže podieľať na patogenéze IR

a D2T (19). Zníženie ASP preto predstavuje potenciálny prístup v liečbe obezity, IR a D2T.

#### 6. Inhibitor aktivátora plazminogénu – 1

Inhibitor aktivátora plazminogénu (PAI-1) **reguluje fibrinolýzu** väzbou a inaktiviáciou tkanivového aktivátora plazminogénu. Jeho aktivácia v konečnom dôsledku inhibuje vznik plazmínu a degradáciu fibrínovej zátky a naopak zvyšuje trombogénu. Expressia PAI-1 v adipocytoch sa zvyšuje účinkom prozápalových cytokínov. V súlade s týmto pozorovaním je PAI-1 zvýšený u ľudí s abdominálnou obezitou a D2T, a pozitívne koreluje s hladinou inzulínu a glukózy v krvi. Supresia fibrinolýzy pri zvýšenom PAI-1 sa spája s kardiovaskulárnymi ochoreniami, IR a T2D (20).

#### 7. Angiotenzín II

Angiotenzín II je známy najmä ako **účinný vazokonstriktor a významný regulátor krvného tlaku**. Množstvo prác poukazuje na jeho účasť v patogeneze mnohých porúch a ochorení, ku ktorým patrí zápal, endotelálna dysfunkcia, ateroskleróza, hypertenzia a kardiálne zlyhanie. Zložky renín-angiotenzínového systému (RAS) sú exprimované aj v tukovom tkanive. Epidemiologické štúdie poukazujú na pozitívnu asociáciu medzi komponentami RAS a množstvom tukového tkaniva.

V tuku sa RAS podieľa **na regulácii adipogenézy**, a to prostredníctvom angiotenzínu II, ktorý zvyšuje sekréciu leptínu z adipocytov a znižuje diferenciáciu preadipocytov (19). Intravenózna infúzia angiotenzínu II znižuje hladinu adiponektínu u potkanov. Angiotenzín II pochádzajúci z tukového tkaniva môže byť teda dôležitým faktorom ovplyvňujúcim nielen reguláciu krvného tlaku ale aj metabolismus tukového tkaniva.

#### 8. Rezistín

K **objaveniu rezistínu** viedla analýza génov, ktorých expresia v adipocytoch sa znižovala vplyvom inzulín-senzitizujúcich glitazónov. Pomenovanie získal rezistín vďaka svojmu negatívnemu vplyvu na inzulínovú senzitivitu u myší, u ktorých sa jeho hladina zvyšuje pri genetických formách obezity ako aj pri diétou navodenej obezite. Glitazóny v malej miere znižujú hladinu rezistínu u nediabetikov s metabolickým syndrómom ako aj u HIV-pozitívnych jedincov s IR a lipodystrofiou. Avšak relatívne malá homologia ľudského a myšacieho rezistínu (59 %) ako aj výsledky klinických štúdií viedli k otázke, či rezistín naozaj zohráva úlohu v ľudskej patogeneze inzulínovej rezistencie asociovanej s obezitou.

**Pochybnosti o význame rezistínu** podporuje aj chýbanie vzťahu medzi rezistínom v adipocytoch a telesnou hmotnosťou, inzulínovou senzitivitou

či inými metabolickými parametrami. Podobne sa nenašiel žiadny rozdiel v koncentrácii rezistínu pri porovnaní zdravých jedincov s obeznými inzulínorezistentnými nediabetikmi a s diabetikmi 2 typu. Navyše je expresia rezistínu v ľudských adipocytoch na rozdiel od adipocytov u myší len minimálna (19); najvýznamnejším zdrojom rezistínu v ľudskom tukovom tkanive sú makrofágy. Sekrécia rezistínu z makrofágov infiltrujúcich tukové tkanivo pri obezite by mohla prispievať k lokálnej zmene funkcie adipocytov stimuláciou proliferácie preadipocytov, lipolýzy a sekrécie iných prozápalových cytokínov (TNF- $\alpha$  a IL-12) z makrofágov (19).

#### 9. Visfatín

Visfatín **patrí k relatívne novým adipokínom**, a tvorí sa nielen v tukovom tkanive (a to najmä vo viscerálnom tuku), ale aj v lymfocytoch, v pečeni a vo svaloch. Predpokladá sa, že visfatín sa viaže na inzulínový receptor a má inzulinomimetický účinok, ktorý je aditívny s účinkom inzulínu. Visfatín by teda mohol zohrávať úlohu pri udržiavaní glukózovej homeostázy, avšak jeho konkrétna funkcia zatiaľ nie je presne známa a vzťah visfatínu k patogeneze obezity, IR a D2T u človeka je **značne kontroverzný**.

Koncentrácie tohto proteínu v cirkulácii sa zvyšujú s množstvom viscerálneho tuku u žien (21). Podobne sa zistila **zvýšená hladina visfatínu** u diabetikov 2. typu ako aj u extrémne obeznych jedincov, zatiaľ čo chudnutie viedlo k jeho poklesu. Na základe týchto klinických štúdií sa možno domnievať, že zvýšenie hladiny visfatínu by mohlo byť kompenzačným mechanizmom pri poklese inzulínovej senzitivity, ku ktorému dochádza pri obezite a D2T. Na druhej strane však ďalšie práce prezentujú protichodné pozorovania. K variabilite výsledkov pravdepodobne prispieva aj fakt, že visfatín produkujú rôzne tkanivá, čo komplikuje situáciu a môže zasliať vzťah visfatínu k adipozite. Nezostáva len dodať, že objasnenie funkcie visfatínu bude vyžadovať ďalší správne cieľný výskum.

#### 10. Väzbový proteín pre retinol-4

Hladina väzbového proteínu pre retinol-4 (RBP-4) v cirkulácii sa zvyšuje pri obezite a diabete u myší aj u človeka. **Úlohu RBP-4 ako jedného z mediátorov inzulínovej rezistencie** u človeka podporujú výsledky štúdií, v ktorých sa zistila pozitívna korelácia medzi RBP-4 a stupňom inzulínovej rezistencie u jedincov s obezitou, poruchou glukózovej tolerancie a D2T, ako aj u zdravých neobezných príbuzných diabetikov. Vzostup RBP-4 zvyčajne predchádza vznik diabete a môže sa využiť ako jeden z prediktorov jeho vzniku, s možnosťou včasnej terapeutikkej intervencie. Normalizácia hladiny RBP-4 pomocou syntetického retinoidu (fenretinid) zlepšuje odpoveď

na inzulín a toleranciu glukózy u myší, čo poukazuje na antidiabetický potenciál terapeutikkej modulácie hladiny RBP-4.

#### 11. Adrenomedulín

Adrenomedulín bol identifikovaný pri štúdiu sekrečných produktov buniek ľudského feochromocytómu. Dnes je známe, že tento proteín produkuje aj množstvo iných buniek a tkanív, vrátane endotelálnych buniek, kardiomyocytov, fibroblastov a buniek tukového tkaniva. Dobře charakterizovaným biologickým účinkom adrenomedulínu je vazodilatácia, k ďalším efektom patrí **mitogénny, angiogénny, proapoptotický a prozápalový účinok**. Nedávne štúdie poukázali na zvýšené koncentrácie tohto proteínu v cirkulácii a v tukovom tkanive u obeznych jedincov a u diabetikov (19). Adrenomedulín znižuje syntézu a / alebo sekréciu inzulínu z ostrovčiek pankreasu a jeho podávanie potkanom viedlo k zvýšeniu glykémie. Tento proteín predstavuje ďalší adipokín s potenciálnym vzťahom k patogeneze obezity a IR.

#### Farmakologické ovplyvnenie tukového tkaniva a spektra adipokínov

Viacero známych liečiv zlepšuje metabolické funkcie aj ovplyvnením adipokínového profilu tukového tkaniva. Uvádžame niekoľko najznámejších respektívne najperspektívnejších látok využívaných či potenciálne využiteľných pri terapii inzulínovej rezistencie a D2T.

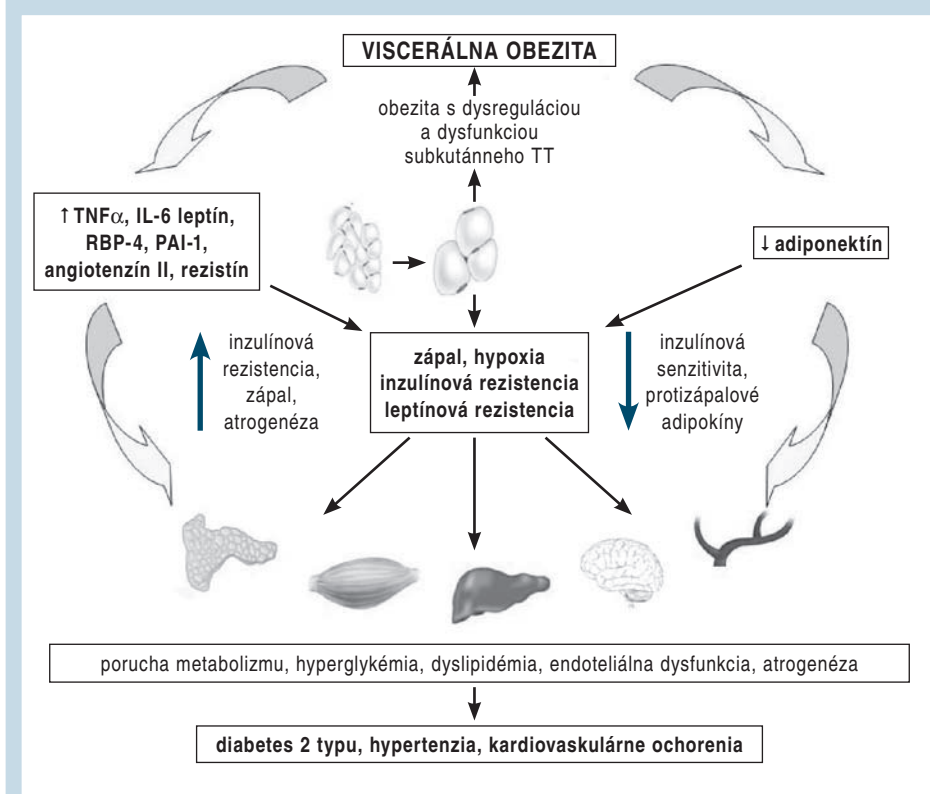
##### 1. Glitazóny

Glitazóny sa bežne používajú **pri terapii diabete 2. typu**. Predpokladá sa, že ich inzulín-senzitizujúci účinok sprostredkuje najmä stimulácia adipogenézy a lipogenézy v podkožnom tuku, čím sa zvyšuje kapacita adipocytov uskladiňovať tuky. Zároveň sa znižuje ektopické ukládanie tukov v kostrvovom svali, v pečeni, v B bunkách pankreasu a tiež nadmerná akumulácia intraabdominálneho tuku. K mechanizmom, ktorými glitazóny zvyšujú inzulínovú senzitivitu, jednoznačne patrí aj zmena adipokínového profilu. Zistilo sa, že koncentrácia adiponektínu sa u pacientov liečených glitazónmi zvyšuje na trojnásobok východiskových hodnôt. Glitazóny teda zlepšujú diferenciáciu podkožného tukového tkaniva, zvyšujú jeho kapacitu ukladať tuky a upravujú profil adipokínov, čo vedie k zlepšeniu inzulínovej senzitivity, a to aj napriek zvýšeniu telesnej hmotnosti, ku ktorej spravidla dochádza počas liečby glitazónmi (23).

##### 2. Metformín

Metformín už po relatívne krátkej terapii (28 dní) **zlepšuje inzulínovú senzitivitu, znižuje glykémii,**

Obrázok 2 Patofyziologické dôsledky zmeneného sekrečného profilu adipokínov pri obezite.



Dysfunkcia tukového tkaniva sa spája s poruchou diferenciácie adipocytov (veľké adipocyty), s tkanivovou hypoxiou a so zmenami v profile adipokínov: zvyšujú sa prozápalové a aterogénne pôsobiace adipokíny a súčasne dochádza k poklesu protizápalových adipokínov s antiadiabetickými a antiaterogénnymi účinkami. Zmeny v profile adipokínov prispievajú k aktivácii subklinického zápalu, ktorý vedie ku vzniku inzulínovej rezistencie a ďalej prehĺbujú dysreguláciu metabolizmu adipocytov a poruchy sekrécie adipokínov. Tieto zmeny zároveň ovplyvňujú metabolizmus aj na úrovni iných orgánov a prispievajú k systémovému subklinickému zápalu. Dôsledkom je systémová metabolická a endoteliálna dysfunkcia.

**Vysvetlivky:** TT, tukové tkanivo; TNF- $\alpha$ , tumor nekrotizujúci faktor  $\alpha$ ; IL-6, interleukín 6; RBP-4, proteín viažúci retinol 4; PAI-1, inhibítor tkanivového aktivátora plazminogénu.

**celkový cholesterol, PAI-1 a leptín.** Hladina inzulínu pritom zostáva nezmenená. Efekt metformínu na spektrum adipokínov je diskutabilný, niektoré práce však naznačujú, že účinok metformínu je čiastočne podmienený zmenami na úrovni tukového tkaniva a adipokínov (24).

### 3. Blokátory renín – angiotenzínového systému

Angiotenzín II má význam pre rast a diferenciáciu adipocytov. Aktivácia RAS v tukovom tkanive môže reprezentovať významné prepojenie medzi obezitou a hypertenziou. Pacienti s esenciálnou hypertenziou, liečení antagonistami receptora pre angiotenzín II alebo ACE inhibítormi, majú podstatne zvýšenú hladinu adiponektínu a zlepšenú inzulínovú senzitivitu bez zmeny v BMI (Body Mass Index) (19). Poznanie molekulárnych mechanizmov tohto účinku však bude vyžadovať ďalšie štúdium.

### 4. Blokátory endokanabinoidného systému

Endokanabinoidný systém umožňuje reguláciu energetického metabolizmu na periférnej aj na cen-

trálnej úrovni. Zvýšená aktivita endokanabinoidného systému sa spája s excesívnym príjmom potravy, s akumuláciou tuku a so vznikom obezity. Selektívny inhibítor endokanabinoidných receptorov (CB1) nielenže znižuje príjem potravy (centrálny účinok), ale pôsobí aj na periférne tkanivá (tuk a pečeň) (25, 26). V klinických štúdiách sa ukázalo, že blokáda CB1 receptorov signifikantne znižuje telesnú hmotnosť a obvod pásu, zvyšuje hladinu HDL cholesterolu, adiponektínu a znižuje LDL, triglyceridy, CRP, ako aj inzulínovú rezistenciu a glykozylovaný hemoglobín. Schudnutie pritom zodpovedá len za časť metabolic-

kých zmien, čo predpokladá aj priamy periférny účinok CB1 blokády. Kvalitatívna zmena tukového tkaniva v kombinácii s úpravou spektra adipokínov môže byť jedným z faktorov zodpovedných za periférny účinok inhibície endokanabinoidného systému.

### Patofyziologické dôsledky zmeneného profilu adipokínov pri obezite

Porucha funkcie tukového tkaniva sa spája so znížením diferenciácie adipocytov a so zmenami sekrečnej kapacity a spektra adipokínov. **Znížená diferenciácia adipocytov** limituje kapacitu tukového tkaniva uskladňovať tuk. Preto dochádza k nadmernému ektopickému ukladaniu lipidov v kostrovom svalu, pečeni a v B bunkách pankreasu, a tiež k akumulácii intraabdominálneho tuku, ktoré vedú ku vzniku IR, porúch sekrécie inzulínu a ďalších negatívnych účinkov na metabolizmus. Ďalším charakteristickým prejavom dysfunkcie tukového tkaniva pri obezite je **zmena sekrečného profilu adipokínov**, ku ktorej prispieva subklinický zápal a hypoxia ako aj spomínaná porucha diferenciácie adipocytov (obrázok 2).

### Záver

Poznanie, že sekrécia adipokínov je dynamická vlastnosť tukového tkaniva, ovplyvniteľná rôznymi fyziologickými aj patologickými stavmi, viedla k formovaniu hypotézy, že zmeny spektra adipokínov, ktoré vedú k nerovnováhe medzi adipokínmi s antiinflamačnými / antiadiabetickými a proinflamačnými / prodiabetickými vlastnosťami, podmieniajú zvýšené riziko vzniku diabetu či kardiovaskulárnych ochorení.

*Táto práca bola podporovaná agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0122-06 a grantom VEGA 2/7111/27.*



**MUDr. Barbara Ukropcová**

Laboratórium Diabetu  
Ústav experimentálnej endokrinológie  
Slovenskej akadémie vied  
Vlárska 3, 833 06 Bratislava  
e-mail: barbara.ukropcova@savba.sk

### Literatúra

- Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881–887.
- Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L, Perbeck L, Dicker A, Arner P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 168–175.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409–2415.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Mizuno K, Matsuzawa Y, Matsubara K. Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997; 190: 227–235.
- Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361: 1237–1249.
- Lee JH, Chan JL, Sourlas E, Raptopoulos V, Mantzoros CS. Recombinant methionyl human leptin therapy in replacement doses improves insulin resistance and metabolic profile in patients with lipodystrophy and metabolic syndrome induced by the highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2605–2611.
- Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gomez-Reino J, Gualillo O. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 944–950.

8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
9. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, Shimomura I. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes* 2003; 52: 1655–1663.
10. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE, Ahima RS. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524–529.
11. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.
12. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352–40363.
13. Goldstein BJ, Scalia R: Adiponectin. A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563–2568.
14. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
15. Mingrone G, Rosa G, Di Rocco P, Manco M, Caprioto E, Castagneto M, Vettor R, Gasbarrini G, Greco AV. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF-alpha reduction and GLUT4 expression enhancement. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 26: 1165–1172.
16. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 902–908.
17. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW: Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–2282.
18. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 137–141.
19. Goralski KB, Sinal CJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 113–132.
20. Katagiri H, Yamada T, Oka Y. Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ Res* 2007; 101: 27–39.
21. 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. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
22. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356–362.
23. Sharma AM, Staels B. Review: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue--understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 386–395.
24. Eriksson A, Attvall S, Bonnier M, Eriksson JW, Rosander B, Karlsson FA. Short-term effects of metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 483–489.
25. Despres JP. The endocannabinoid system: a new target for the regulation of energy balance and metabolism. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 46–50.
26. Škopková M, Gašperíková D, Klimeš I. Blokáda CB1 receptorov endokanabinoidového systému rimonabantom a ovplyvnenie kardiometabolického rizika. *Diabetes a obezita* 2007; 14: 21–44.
27. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007; 48: 1253–1262.

Aleš Kolářský

## JAK POROZUMĚT SEXUÁLNÍM DEVIACÍM

### Teoretická východiska sexodiagnostiky – cesta k tvorbě náhledu a k realizaci sexuality v mezích zákona

Publikace je věnována sexuálním deviacím a strategii sexodiagnostiky. Autor představuje tuto problematiku z hlediska střizlivé behaviorální vědy a evoluční psychologie, jež jsou oproštěny od prvoplánově negativních pohledů na sexuálního devianta, a zdůrazňuje nutnost poznání motivační podstaty sexuální orientace pro následnou terapii.

»Poznání je pracné a zdlouhavé, zatímco emoční reakce nelibosti, které vzbuzují zprávy o abnormálních sexuálních projevech, jsou promptní a vynucují si v lidské mysli jen výklady, které lidskou hodnotu devianta snižují. Proto dříve, než nastoupila střizlivá behaviorální věda a s ní zejména evoluční psychologie, se už nauka o sexuálních deviacích ocitla v zajetí vládnoucích psychopatologických doktrín, jež u devianta hledají samá psychologická negativa, jako je nezdrženlivost, nedostatek vyšších citů, neempatičnost, slabé »já«, anetičnost, nedostatek sociálních obratností, nezralost, neschopnost oddálit uspokojení, thanatofilie apod. V deviantologii to jsou dnes už neplodná a obehnaná klišé. První předpoklad racionálního přístupu k sexuálním deviacím a k sexodiagnostice je proto osvobození přemýšlení o neobvyklých sexuálních projevech od této verbalistiky a předpojatosti.«  
(Z úvodu)

Praha : Galén, 2008, První vydání, ISBN 978-80-7262-504-8, 108 s.

Lucie Motlová, František Koukolík

## CITOVÝ MOZEK

### Neurobiologie, klinický obraz, terapie

V porovnání s vývojem kognitivní neurovědy byla v uplynulém půlstoletí afektivní neurověda dlouho popelkou. V posledních přibližně 10–15 letech se situace zásadně změnila. V publikaci **Citový mozek** se snažíme popsat kapitoly vývoje soudobé afektivní neurovědy, které považujeme za klíčové. Pokusili jsme se zachytit vývoj terminologie, neurobiologii homeostatických emocí, bolesti, vegetativních a základních emocí i neurobiologii vztahu mezi emocemi a kognitivními funkcemi. Kniha je určena teoretikům i klinickým pracovníkům, lékařům a psychologům, některé kapitoly jsou přístupné i širší vzdělané veřejnosti. Její součástí je proto kromě neurobiologických kapitol i popis klinického obrazu a terapie závislostí na psychoaktivních látkách, úzkostných a afektivních poruch včetně sebevražedného chování. (Z předmluvy)

Galén, 2008, Dotisk prvního vydání, ISBN 978-80-7262-408-9, 359 s.

**Distribúcia v SR:** KD Hanzlúvka, LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice, tel.: 0905 526 809, hanzlúvka@dodo.sk; Osveta, Jilemnického 57, 036 01 Martin, tel.: 043/421 0970, redakcia@vydosveta.sk, internetový predaj: [www.littera.sk](http://www.littera.sk)

**Galén v ČR:** e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz), [www.galen.cz](http://www.galen.cz)

