

Poruchy výživy II – hodnocení metabolického stavu, tuková tkáň

Metabolismus v důležitých věkových obdobích

Metabolismus novorozeneckého a kojeneckého věku

- charakteristická je **nezralost některých metabolických dějů**
 - nedostatečná konjugace mtb bilirubinu – benigní novorozenecký icterus, fetální erythroblastóza
 - nedostatečně efektivní erytrocytární mechanismy udržující hemoglobin v redukované formě s Fe^{2+} → nebezpečná přívod nitrátů → redukovány na nitrity (vznik methemoglobinu)
- projevy řady **enzymopatií**
 - novorozenecký screening – 18 onemocnění
 - prenatální DNA-diagnostika
- výživa v raném dětství – zajištění všech potřebných mikronutrientů → vitamin K, D, Ca, I, P, F atd.

Metabolismus v období dospívání

Je charakterizováno **zrychlením růstu** se zvýšenou spotřebou energie, živin vitamínů

- začíná se uplatňovat působení pohlavních hormonů
- častá manifestace akutních porfyrií, IDDM, Wilsonova nemoc, ale i riziko vzniku PPP, nadváha a obezita
- malnutrice může způsobit poruchu vývoje a růstu

Metabolismus v období těhotenství a kojení

- těhotenství a kojení klade zvýšené nároky na metabolismus a potřebu živin (zejm. bílkovin), vitaminů a stopových prvků (Ca, Fe, I, kys. listové)
- mohou se manifestovat některé metabolické choroby
- významné je působení stávajících chorob na embryo a fetus

Porušená glukózová tolerance a gestační DM

- vznik obvykle po 20tt, po porodu ustupuje
- charakter postreceptorové inzulínové rezistence s hyperinzulinémií (účinky antiinzulárních hormonů – laktogenu a kortizolu)
- u žen s gestačním diabetem existuje až 40% riziko vzniku DM II v pozdějším věku

Těhotenství u DM I

- **u matky:** sledování a hlídání hodnot glykémie a orgánové komplikace diabetu
- **u plodu:** první 2 měsíce – teratogenní vliv hyperglykémie, ketoacidózy, hypoglykémie a nižšího množství Zn, plod bývá s vyšší hmotností, závažněji vznikají kardiomyopatie, poruchy vývoje neurální trubice, atd.

Metabolické změny ve stáří a jejich důsledky I.

- celkově **snížený příjem potravy** (chrup, snížené chuťové a čichové vjemy, často nechutenství, léky, vlivy sociální)
- **kvalitativní změny i kvantitativní změny** – hypovitaminózy, karence stopových prvků
 - často subklinické stavy, které podporují pokles odolnosti včetně poklesu výkonnosti v oblasti metabolismu
 - většina chorob zvyšuje metabolické nároky (nádorová onemocnění, plicní onemocnění či KVO)
- kvalitní bílkoviny, PUFA - řady omega-3, vit. D, C, B12, kys. listová, Ca, Fe, Zn, vláknina, dostatek tekutin

Metabolické změny ve stáří a jejich důsledky II.

- bývá porucha glukózové tolerance (důsledek inzulinové rezistence) – vzestup tukové tkáně, snížená fyzická aktivita, polymorbidita, polypragmázie
- ↓ ketogeneze (při nedostatečném příjmu potravy vede k proteokatabolizmu) – riziko vzniku kwashiorkoru
- úbytek svalové hmoty
 - pokles fyzické aktivity
 - u ležícího pacienta – pokles činnosti dýchacích svalů → riziko vzniku bronchopneumonie
 - svaly – zdroj glutaminu – energetický zdroj pro rychle se obnovující tkáně (střevo, lymfatická tkáň, hojení...)
 - proteokatabolismus se pojí i s imunitním systémem
- při nedostatečné výživě a minimálními metabolickými rezervami – hůře zvládá běžná onemocnění (modifikované projevy)
- pokles detoxikační schopnosti jater a funkce ledvin – nutnost redukovat dávky některých léků

Vliv chorobných procesů na metabolismus

- do metabolismu zasahují v podstatě všechny choroby, působení je obvykle kombinované
- mnoho chorob vede k **nechutenství** (i banální virózy)
 - mechanismus – pravděpodobně přes síť cytokinů ovlivňujících hypotalamická centra
- k **poruchám trávení** – vedou nemoci GIT i jiné
 - pravostranné srdeční selhání/jaterní cirhóza – stagnace krve v oblasti GIT zhoršuje trávení i resorpci živin
 - činnost GIT je zpomalena při hypotyreóze
 - katabolické stavy – ovlivnění funkce GIT (porucha trávení, resorpce, vyšší permeabilita pro toxické látky)
- choroby mohou zasahovat do **mechanizmů regulace metabolismu**
 - prostřednictvím změn v imunitním a neuroendokrinním systému (stres, chron. záněty, těžké infekce, zhoubné nádory...)

Vliv na regulaci metabolismu

- metabolická i endokrinní onemocnění (DM), chronická zánětlivá onemocnění, infekce, zhoubné nádory
 - změny v imunitním a neuroendokrinním systému

- **stres** – traumata, bolest, větší chirurgické zákroky
 - aktivace sympatoadrenálního systému a produkce kortizolu
 - vývoj inzulinové rezistence, zvýšení volných mastných kyselin

- **farmaka**
 - kardiotonika – anorektický efekt
 - antibiotika – narušení trávení
 - cytostatika – emetické působení
 - diuretika – ovlivnění vodního a elektrolytového hospodářství
 - parasimpatikolytika – xerostomie a snížená aktivita GIT
 - kortikoidy – zvyšují chuť k jídlu, ale působí proteokatabolicky
 - psychofarmaka – zvýšení apetitu

Metabolické a kardiovaskulární změny při stresu

- rozhodující role **katecholaminů a glukokortikoidů**

Katecholaminy – rychlá mobilizace při stresu; úvodní fáze stresu, poplachové reakce

- **KVS účinky**: zvýšení srdečního výdeje, zvýšení TK, redistribuce krve – vazodilatace v koronárním řečišti, mozku, svalovině, vazokonstrikci v kůži a splachniku; zvyšuje se srážlivost krve
- stimulace jater k **odbourávání glykogenu** → zvýšení nabídky glukózy pro CNS, srdce, svaly
- **vzestup glykémie** – zvýšení resorpce glukózy ve střevě, inhibice sekrece inzulínu
- **stimulace lipolýzy** – uvolnění MK z tukové tkáně

Glukokortikoidy – druhá fáze stresu, fáze rezistence

- **glukoneogeneze** – přímý katabolický účinek (ovlivnění proteinového mtb)
- **negativní N bilance** – zvýšení AMK poolu → substrát pro glukoneogenezi a případnou reparaci
- zvýšení glykémie a s tím zvýšení hladiny inzulínu

- **neutrofilie** (zmnožení počtu neutrofilních granulocytů v periferní krvi) → stimulací kostní dřeně
- vymizení eozinofilů z cirkulace a pokles lymfocytů (apoptóza a útlum proliferace)
- stoupá počet trombocytů

- **protizánětlivé účinky** – inhibice syntézy hlavních prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1, 6) a antagonizují některé jejich efekty (omezení dilatace a permeability kapilár)
- působí synergicky s prozánětlivými cytokiny v indukci proteosyntézy akutní fáze v játrech
- zabraňují, aby záněťová reakce přesáhla rámec reakce obranné a vedla k sebepoškození organismu

Hodnocení metabolického a nutričního stavu nemocných

- součástí komplexního klinického přístupu
- nelze jednoznačně určit diagnózu malnutrice bez kontextu souboru vyšetření

- **klinické**
- **antropometrické**
- **biochemické**
- **hematologické**
- **imunologické**
- **měření energetického výdeje**

1. Klinické zhodnocení a anamnéza

- **Cílem:** definovat aktuální nutriční a metabolický stav
- je malnutrice způsobena sníženým příjmem potravy/zvýšenou E potřebou/kombinací ?
- **OA, RA, abúzus, FA, SES**
- **subjektivní potíže:**
 - anorexie, dysfagie, průjem, zvracení, nauzea, změna charakteru stravy (kašovitá, tekutá, odpor k masu, atd...)
 - posouzení funkčního stavu – výkonnost, únava
 - stav ovlivňující příjem stravy: deprese, bolest, dušnost, jiné somatické potíže
- **NutA:**
 - stravovací zvyklosti (co, kolik), denní frekvence, potravinové skupiny, pestrost; záznam stravy, 24hodinový recall, 3 nebo 7denní záznam stravy; nelze použít u pacientů v akutním stavu; nutná dobrá compliance
 - v porovnání s dřívějším stavem (v procentech, třetiny/poloviny...)

2. Antropometrie

- výška, běžná tělesná hmotnost, současná tělesná hmotnost
- **% zhubnutí:**
 - **více než 10 % za 6 měsíců** – marker malnutrice (vyšší pooperační morbidita a mortalita)
 - **7,5 % za 3 měsíce**
 - **5 % za 1 měsíc**
 - **pokles hmotnosti o 25 %** – závažné klinické důsledky (pokles výkonnosti dýchacích svalů, vyšší riziko plicních infekcí, zhoršení kardiovaskulární funkce, vyšší morbidita/mortalita)
- BMI (výhody vs. nevýhody)
- tloušťka kožní řasy, měření obvodu svalstva paže (nespolehlivé při změnách hydratace)
- BIA, DEXA, CT
- měření svalové síly – dynamometr
- pokles svalové hmoty komplikuje rekonvalescenci pacientů na umělé ventilaci a odpojení od ventilátoru
- ztráta 20 % tělesných bílkovin má pro pacienta vážné důsledky

3. Laboratorní a nutriční parametry

- Ionty, stopové prvky, vitaminy
 - Fe, Zn, Se, P, Cu, Mg; vitaminy A, D, E, C, B1, B2, B12 – při dlouhodobé nut intervenci
- Malnutrice – změny iontové a acidoazické rovnováhy
 - **hyponatrémie** – vyčerpání E zásob (sick cell syndrom)
 - **hypernatrémie** – důsledkem hyperkatabolismu při velkých ztrátách urey
 - **hyperkalémie** – často při metabolické acidóze a současném katabolismu
 - **hypokalémie** – při zahájení nut podpory
 - **hypofosfatémie** – nedostatečný přívod fosforu při zahájení realimentace (refeeding syndrom)
 - **deplece magnesia** – nervosvalové poruchy; riziko při léčbě diuretiky
 - **hypokalcémie** – doprovází pokles bílkovin
- změny iontů ovlivněny i **redistribucí tekutin** (tendence k tvorbě otoků, hypotonie, hypoproteinemie)
- monitoring stavu u pacientů s malnutricí – denně

Viscerální bílkoviny – sérové transportní proteiny

- časté použití
- pokles ukazuje na depleci viscerálních proteinů
- cirkulující koncentrace jaterních proteinů
 - mírou produkce
 - přesunem v tělesných kompartmentech
 - nenutričními faktory – hydratace, akutní zánět, nefrotický sy, jaterní cirhóza, exudativní enteropatie, atd...
- **Albumin**
 - negativní marker stresu → při stresu se jeho hladina snižuje
 - norma 35–45 g/l
 - poločas rozpadu cca 20 dní
 - výrazný podíl na onkotickém tlaku → retence tekutin → vznik otoků
 - nízká hladina v séru: malnutrice, selhání jater, únik albuminu do tkání (transkapilárně), hypervolémie, nadměrná hydratace

– **Prealbumin**

- citlivý ukazatel deficitu proteinů
- poločas rozpadu cca dva dny (krátkodobý ukazatel nut stavu; kombinace s alb)
- reflektuje rychlé změny výživového stavu
- méně závisí na hydrataci organismu
- dražší
- norma > 0,2 g/l

– **Cholinesteráza**

- poločas 24 hodin
- pokles značí katabolismus

– **Transferin**

- funkce – transport Fe v plazmě
- poločas 8–9 dní
- vhodný ukazatel deplece viscerálních proteinů

– **Retinol binding protein**

- poločas 10 hodin
- není vhodný marker dlouhodobého nut stavu

4. Imunologické změny a hematologické změny

- malnutrice mikronutrientů → častá příčina sekundárního imunodeficitu
- protilátkový deficit → u těžkých forem malnutrice
- deficit buněčné imunity → běžný nález u chronické protein-energetické malnutrice

- **Poruchy imunity**
 - porucha syntézy protilátek
 - poruchy regulace na úrovni thymu a sleziny
 - postižení komplementu, snížení interferonu a dalších nespecifických imunitních reakcí
 - poruchy buněčné imunity

- **Hematologické změny**
 - pokles absolutního počtu lymfocytů
 - sideropenická i makrocytární anémie
 - vyšetření nelze použít při indikaci imunosupresiv

5. Měření energetického výdeje

- přímá kalorimetrie – měření tepla
- nepřímá kalorimetrie – měření dýchacích plynů
- kalkulace z tělesných parametrů
 - výška, hmotnost, věk, pohlaví
 - H–B rovnice násobená faktorem aktivity
 - odhady tabulkami, nutričními programy, přístroji (BIA)
- **Nepřímá kalorimetrie**
 - pomocí kanopy, pacient je v klidu v leže
 - měření spotřeby O_2 a výdeje CO_2 → sacharidy, tuky
 - měření spálených bílkovin → odpad dusíku v moči
 - $EV \text{ kJ} = 15 \cdot VO_2 + 6 \cdot VCO_2 - 7,4 \cdot N_u$

Tuková tkáň

- centrální role v regulaci energetické rovnováhy a homeostázy
- metabolické, buněčné a endokrinní funkce

- studium tukové tkáně, zvláště **adipocytů**, je základem pro porozumění metabolických abnormalit spojených s vývojem obezity
 - adipocyty se podílejí na řízení metabolismu lipidů
 - identifikují, řídí a posílají signály pro udržení energetické rovnováhy

- koncepce adipocytu jako endokrinní a funkční buňky není dosud zcela pochopena

Funkce tukové tkáně

1. metabolismus lipidů včetně uložení TAG a uvolnění MK
2. katabolismus TAG za účelem uvolnění glycerolu a MA v rámci metabolismu glukózy
3. produkce **adipokinů**, které zahrnují hormony, cytokiny a další proteiny se specifickými biologickými funkcemi

→ významný vliv na fyziologické procesy, jako je vývoj a růst adipocytů, a energetickou homeostázu

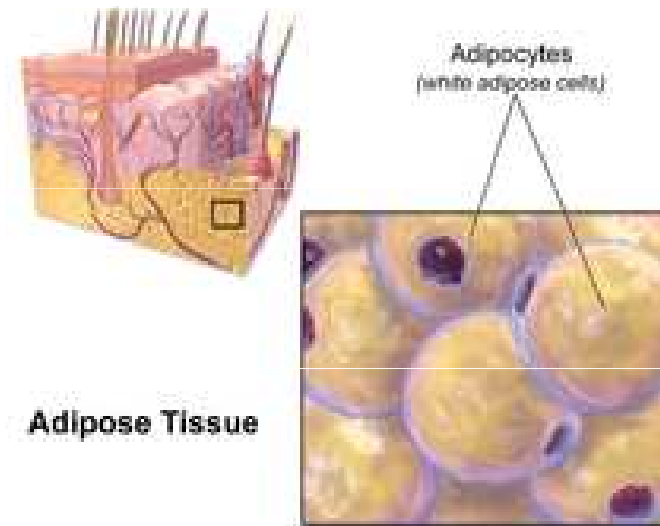
- další funkce: angiogeneze, adipogeneze, metabolismus steroidů, imunitní odpověď, tepelná izolace, ochrana vnitřních orgánů, atd.

Druhy tukové tkáně

- v závislosti na buněčné struktuře, lokalizaci, barvě, vaskularizaci a funkci:

Druhy tukové tkáně

- v závislosti na buněčné struktuře, lokalizaci, barvě, vaskularizaci a funkci:
- bílá tuková tkáň – WAT
- hnědá tuková tkáň – BAT
- béžová tuková tkáň
- růžová tuková tkáň



Adipocyt

WAT

- jedna lipidová kapka, která zabírá 90 % objemu buňky
- jádro stlačeno na okraj buněk
- cytoplazma tvoří tenký okraj
- mitochondrie
 - malé, protáhlé
 - krátké, náhodně uspořádané krysty
- unilokulární adipocyty

BAT

- menší buňky
- cytoplazma obsahuje několik lipidových kapek
- kruhovitě jádro
- mitochondrie
 - četné, velké
 - laminární krysty
 - obsahují UCP-1
- multilokulární adipocyty

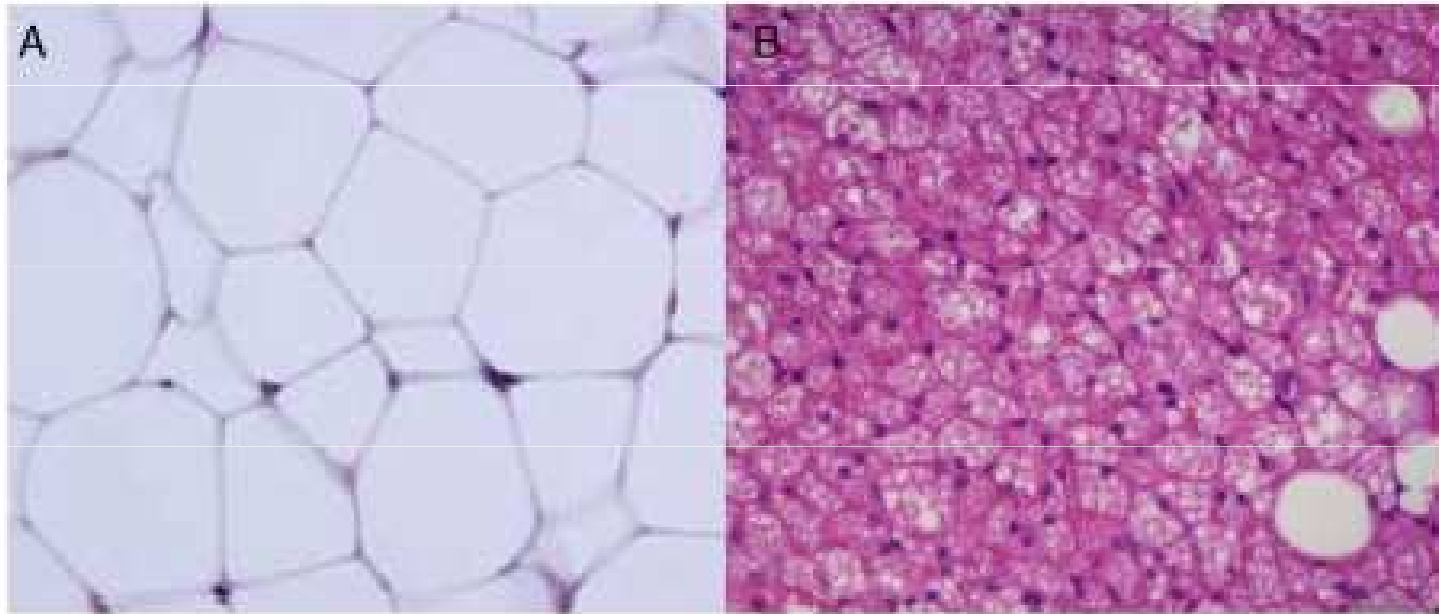


Figure 5 Light microscope image of white adipose tissue (A) and brown adipose tissue (B).

Původ adipocytů

- dosud ne zcela jasný původ
 - intenzivní výzkum
- pravděpodobně z mezenchymálních kmenových buněk (WAT, BAT)
- adipocyty lokalizované v oblasti hlavy a krku jsou generovány z neuroektodermu spíše než mesodermu

Adipogeneze

- preadipocyt → stimulace → zralý adipocyt
- vysoce uspořádaný proces, který je zahájen během vývoje plodu a pokračuje po celý život
- hormonální aktivita a transkripční faktory ovlivňují diferenciaci z preadipocytů na adipocyty

- jaderný hormonální **receptor PPAR γ**
 - ústředním regulátorem adipogeneze
 - hraje dominantní roli ve vývoji tukové tkáně
 - více exprimován u mladších, než u starších lidí

- k diferenciaci dochází spuštěním kaskády traskripčních dějů, která vrcholí expresí aktivovaného **PPAR γ** a CCAAT-enhancer binding proteinu-a (C/EBP-a)

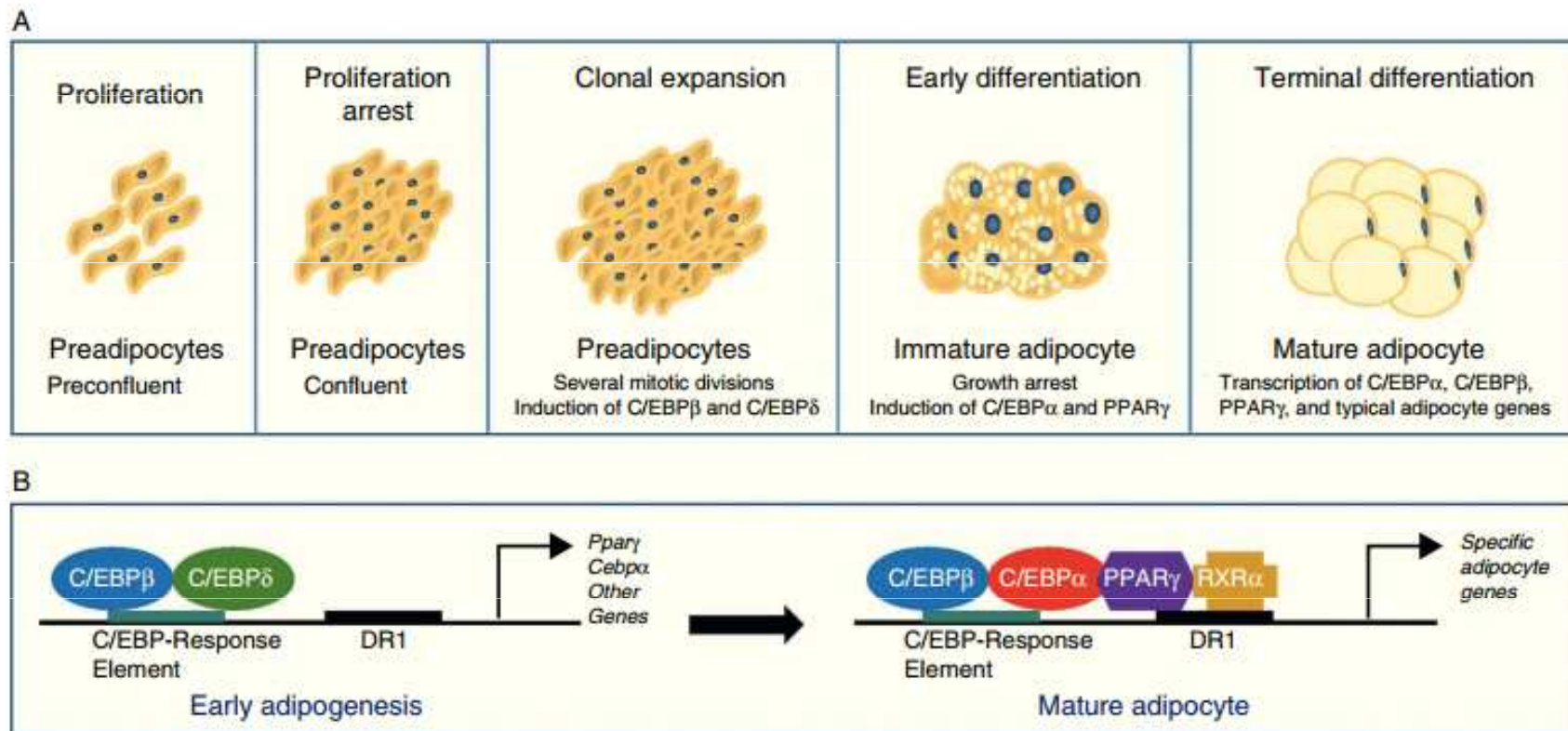


Figure 6 Differentiation of preadipocytes into adipocytes. (A) Scheme of the transition process from preadipocyte to mature adipocyte including the different stages. (B) Sequential model of transcriptional control during adipogenesis.

Vývojové načasování adipogeneze

- liší se dle jednotlivých druhů a dle anatomického umístění
- u lidí je vývoj tukové tkáně zahájen během druhého trimestru
- preadipocyty jsou v pozdním embryonálním stádiu přeměněny na adipocyty
- subkutánní tuková tkáň se obvykle vyvíjí dříve než abdominální tuková tkáň
- BAT se vyvíjí dříve než WAT a lze jej snadno detekovat při narození u většiny savců
- ve stadiích růstu se adipozita zvyšuje hlavně prostřednictvím hyperplazie
- schopnost diferenciacce preadipocytů v dospělosti klesá

Bílá tuková tkáň (WAT)

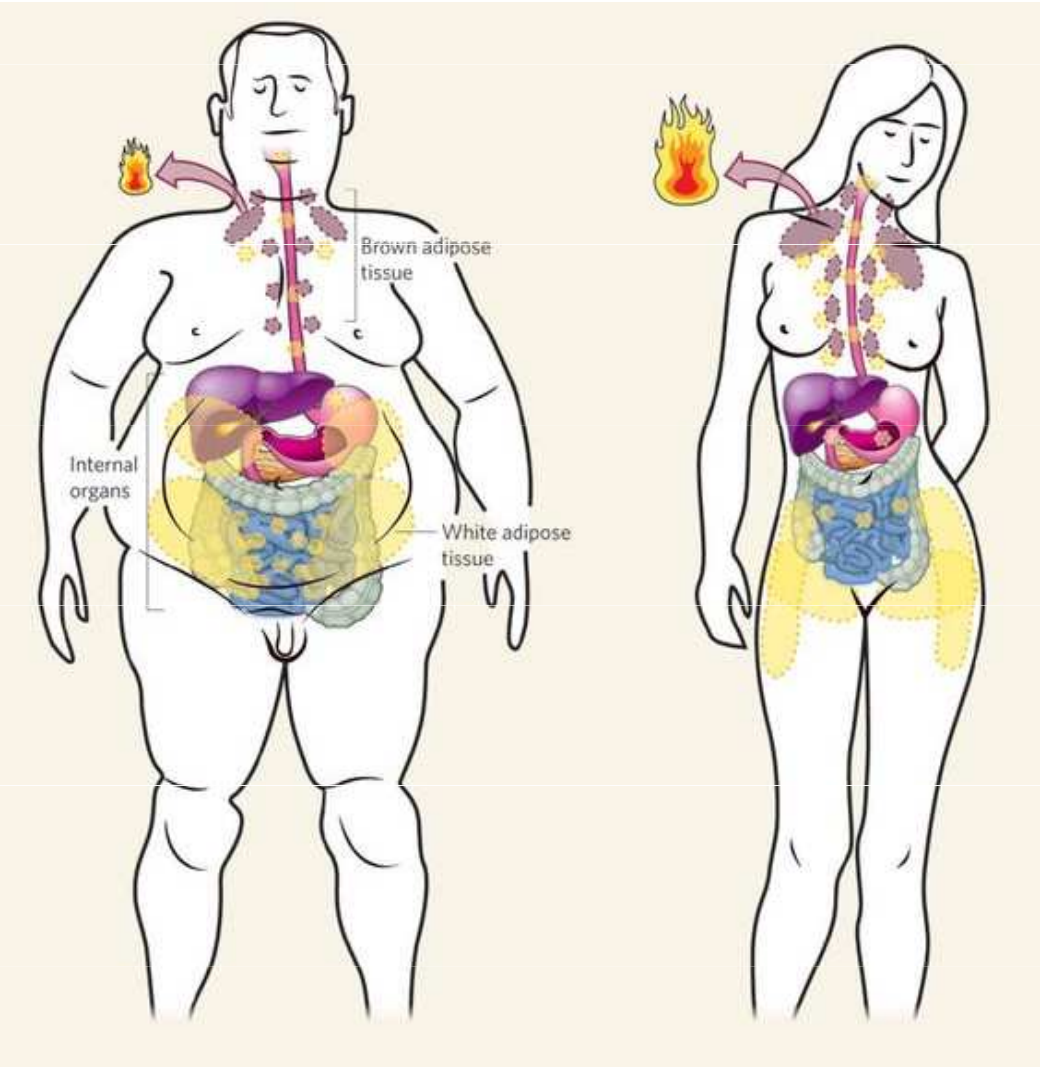
- hlavní **zásobárna energie**, izolace a mechanická ochrana orgánů
- menší inervace a vaskularizace
- zralý adipocyt se podílí na rovnováze mezi lipolýzou a lipogenezí

- **třetina WAT je tvořena adipocyty**, zbytek je reprezentován fibroblasty, **makrofágy**, stromálními buňkami, monocyty a preadipocyty

- zvětšená velikost adipocytů, počet a druh lymfocytů a infiltrované makrofágy úzce souvisí s rozvojem metabolického syndromu

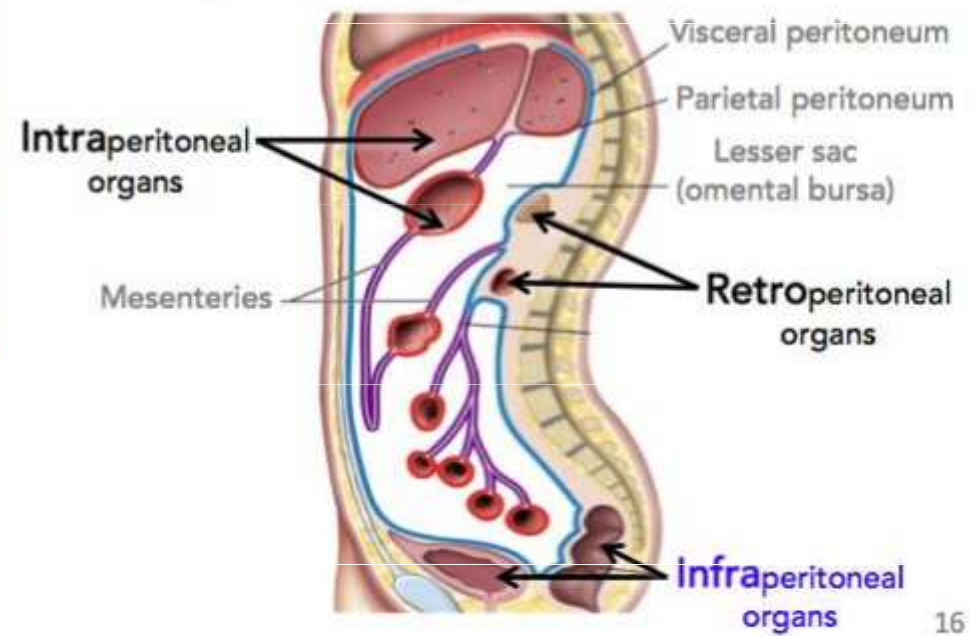
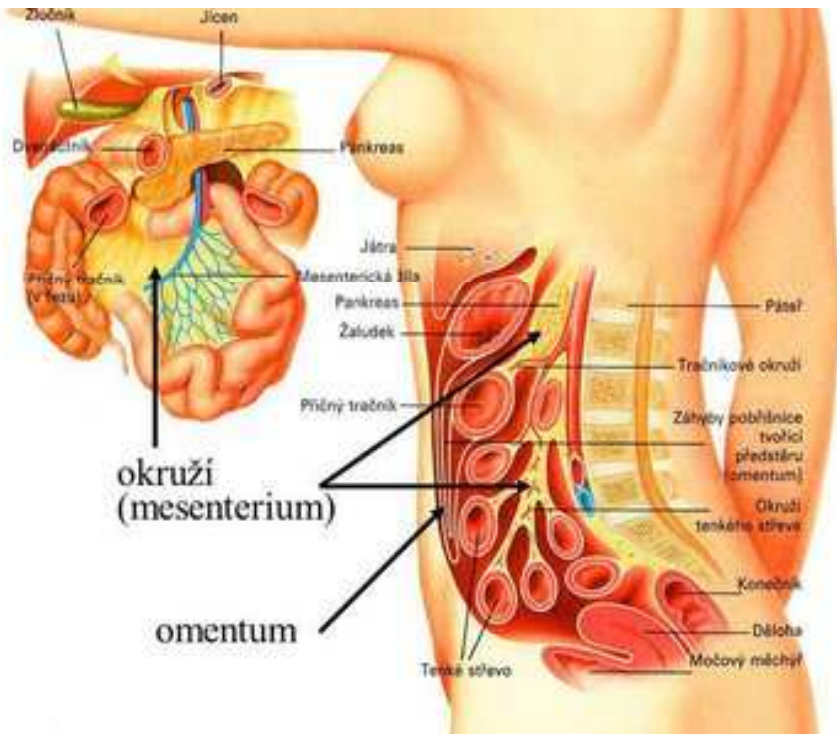
Distribuce WAT

- rozložení WAT se mění s věkem
- genetické faktory
- zvyšování intraabdominálního tuku a snižování podkožního tuku (i u osob se stabilní hmotností a BMI)
- **ženy**: vyšší tělesná akumulace v oblasti hýždí a stehen (**gynoidní typ**)
 - gluteální adipocyty jsou větší u žen než u mužů
- **muži** mají vyšší tělesnou akumulaci v horní části těla (**androidní typ**)
 - vyšší riziko metabolických komplikací
 - viscerální adipocyty (mesenterální a omentální) jsou větší u mužů
- množství viscerálního tuku má prokazatelnou spojitost s inzulinovou rezistencí
 - pokud se snížilo množství viscerálního tuku (nikoliv podkožního), tak se IR zlepšila
 - nicméně to neznamená, že subkutánní tuková tkáň nepřispívá k metabolickým abnormalitám, když dochází k nárůstu tělesné hmotnosti



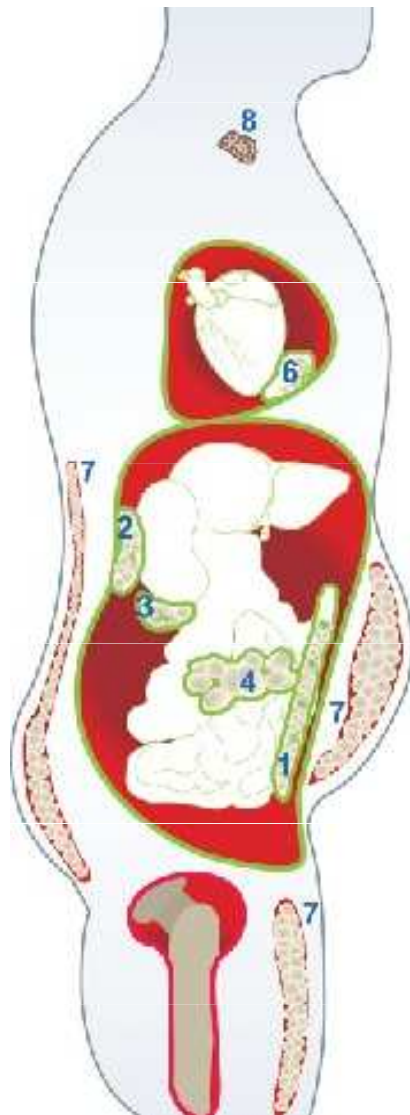
Druhy WAT

- **subkutánní (SWAT):** podkožní tuk
 - zodpovědný za odlišné tělesné složení mužů a žen
 - ochranný charakter
 - přispívá k regulaci teploty a k tepelné izolaci
 - hýždě, stehna, břicho, dlaně, chodidla
- **viscerální (VWAT):** distribuován v tělní dutině kolem orgánů
 - vyplňuje prostor mezi orgány a udržuje je v odpovídající poloze
 - největší ložiska se nacházejí kolem omenta, mesenteria, retroperitoneální oblast, perikardiální, perivaskulární nebo periarteriální, periartikulární, retroorbitální, intramuskulární, atd.
 - nadbytečný VWAT je spojen s metabolickými onemocněními a patologickými stavy spojenými s obezitou
- při poptávce po energii **je využití MK různé** v rámci různého uložení tuku
 - subkutánní, mezenterický a retroperitoneální tuk se mobilizuje nejprve, zatímco tuk v dlaních a chodidlech je mobilizován méně

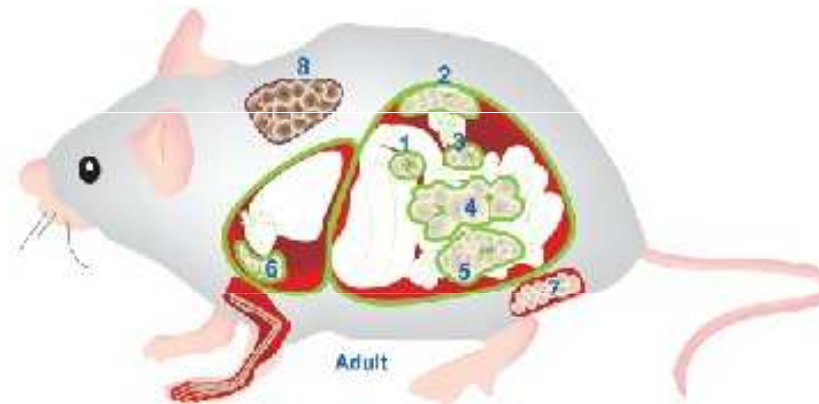


Tukové kmenové buňky (ASC - the adipose stem cells)

- značná **heterogenita mezi různými adipózními depy** – např. ASC izolované z jediného depa VWAT nejsou homogenní populací
 - popsány **rozdíly v genové expresi** pro geny zapojené do angiogeneze mezi subkutánními a viscerálními zásobami tukové tkáně
 - u lidí se porovnává břišní SWAT a omentální nebo mezenterický VWAT
 - retroperitoneální VWAT progenitory exprimují vyšší hladiny angiogenních genů než abdominální progenitory SWAT
 - i mezi VWAT depy existují významné rozdíly
 - (mezenterická a omentální depa, která tvoří většinu VWAT u lidí)
- teorie – tuková depa existují jako jednotlivé „mini orgány“

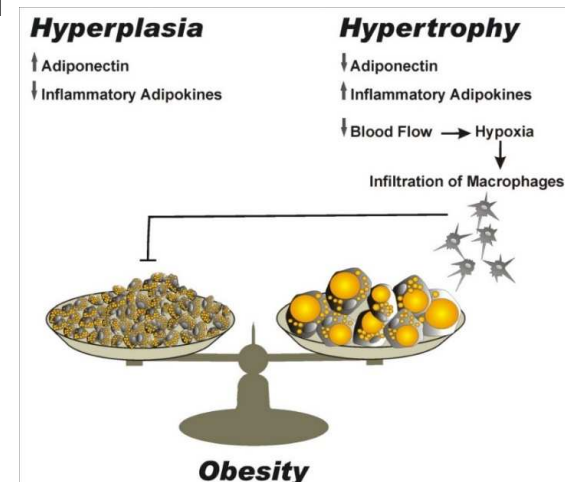


1. Omental
2. Retroperitoneal
3. Perirenal
4. Mesenteric
5. Perigonadal (mouse only)
6. Peri/Epicardial
7. Subcutaneous
8. Brown



Tuková tkáň při obezitě I.

- při obezitě dochází k narušení funkcí adipocytů – významná hypertrofie (???)
- hyperplázie, nikoli hypertrofie, je hlavním přispěvatelem k expanzi omentálního VWAT v lidské obezitě
- narušena rovnováha v řízení metabolismu lipidů (lipolýza, lipogeneze)
- narušení transkripční regulace klíčových faktorů řídících adipogenezi
- nedostatečná citlivost na vnější signály, selhání procesu přenosu signálu
- dysfunkční adipocyty
- abnormální využití MK
 - lipotoxicita v neadipózních tkáních (játra, pankreas a srdce)



Tuková tkáň při obezitě II.

- během udržení homeostázy – tuková tkáň v klidu; studie probíhají v obezigenních podmínkách
- obézní jedinci mají více adipocytů než štíhlí jedinci → hyperplazie musí hrát roli v expanzi WAT během obezity
- experimenty na myších:
 - vysokotučná strava → výrazný nárůst tvorby nových adipocytů v perigonadálním VWAT, ale ne ve SWAT
 - viscerální depot expanduje hyperplasií, zatímco subkutánní depot ne
 - (spojeno s výsledky in vivo, které prokázaly zvýšení proliferace viscerálních prekurzorových buněk adipocytů)
- **protichůdné studie:** při vysokotučném krmení přispívá hyperplazie k expanzi SWAT více než k expanzi VWAT
- faktory ovlivňující expanzi WAT: věk, kmen a pohlaví myší, metody používané k hodnocení adipogeneze, atd..

Tuková tkáň při obezitě III.

- rozdíly v adipogenezi mezi SWAT a VWAT depoty in vivo záleží na **pohlaví**
- u samců myší je adipogeneze zvýšena u VWAT (při vysokotučné potravě), ale nikoli u SWAT
- u samic myší je adipogeneze zvýšena v depotech SWAT a VWAT (při vysokotučné potravě)

- → důsledek vlivu pohlavních hormonů na adipogenezi – muži mají častěji „androidní obezitu“, ženy „gynoidní“ – spíše subkutánní tuk

- u žen po menopauze dochází ke změně distribuce tuků ve smyslu spíše androidního typu

Makrofágy

- intenzivní výzkum – ovlivnění metabolických a endokrinních funkcí
- klasicky aktivované makrofágy M1 – prozánětlivé a imunitní funkce; alternativně aktivované M2 – obnova tkání
- předpoklad trofického vlivu na vývoj tukové tkáně → makrofágy jsou hlavním zdrojem faktorů ovlivňujících angiogenezi a mohou nepřímo zprostředkovat expanzi tukové tkáně
- **Makrofágy při obezitě:**
 - zánětlivé makrofágy M1 se hromadí v tukové tkáni během obezity a tím podporují inzulínovou rezistenci
 - M2 makrofágy vylučují katecholaminy, které zvyšují katabolismus a udržují termoregulační funkce během expozice za studena
 - obezita u myší a lidí je spojena se zvýšenou expresí zánětlivých cytokinů, smrtí adipocytů a hromaděním zánětlivých makrofágů

Makrofágy při obezitě

- hypertrofické tukové buňky po dosažení kritické velikosti podléhají apoptóze
- odumřelé tukové buňky obklopí makrofágy a postupně je odstraňují
- struktury odstraňování adipocytů se často nazývají „korunkovité struktury“ (**crown-like structures**)
- tvorba těchto CLS vyvolává lokální zánětlivou odpověď → zhoršuje fungování blízkých adipocytů

- zánět narušuje rovnováhu mezi skladováním a mobilizací MK a přispívá k produkci lipidových mediátorů, které narušují signalizaci inzulínu

- fibróza tukových buněk podporuje zánětlivé reakce a zvyšuje rezistenci na inzulín v tukové tkáni

Lean adipose tissue

Obese adipose tissue

↑ Adiponectin
↓ Leptin

↓ Adiponectin
↑ Leptin

Pro-inflammatory cytokines
TNF- α , IL-1 β , IL-6

FFAs

Apoptotic adipocyte
and crown-like
structure

Positive energy balance

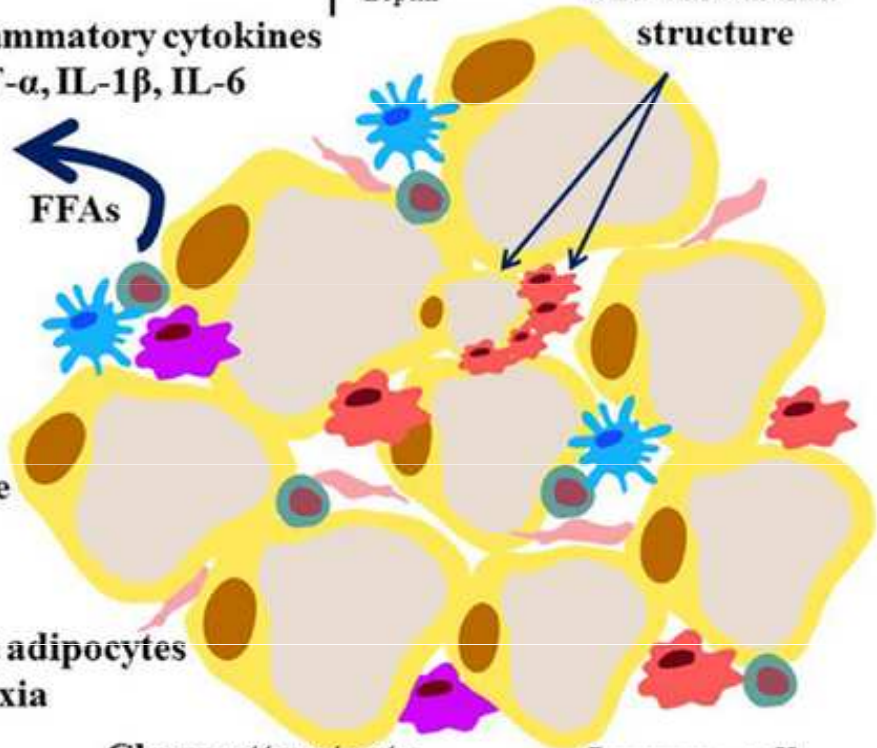
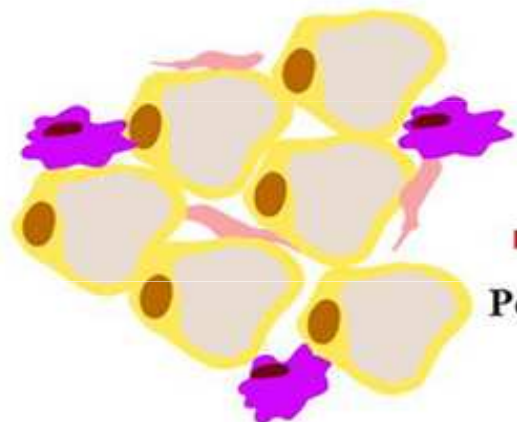
Hypertrophic adipocytes
Hypoxia

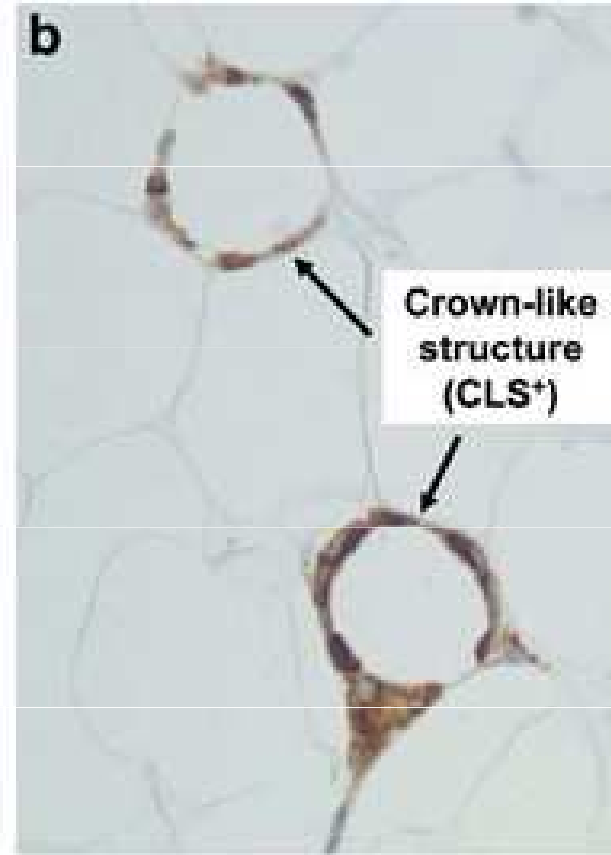
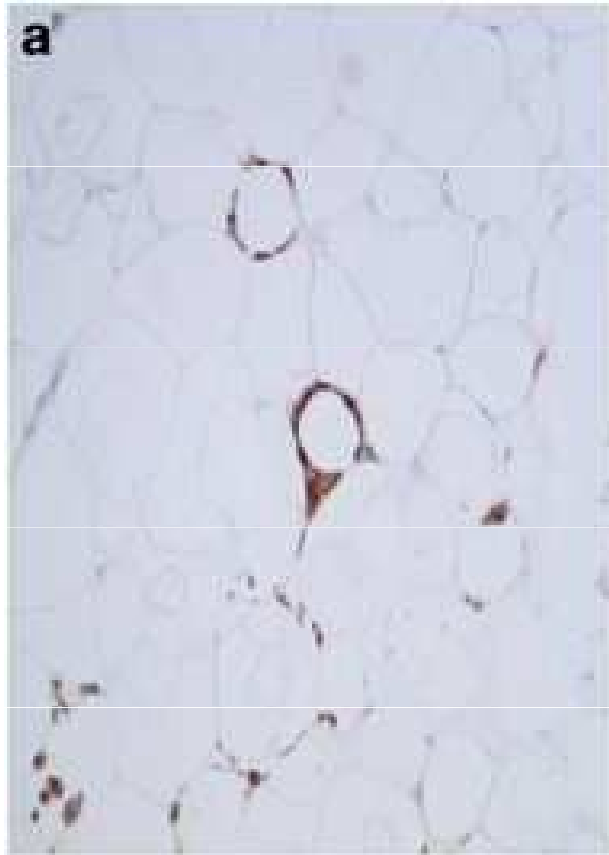
Chemoattractants
MCP-1, MIF

Immune cell
infiltration

Resident immune
cell population

↑ Increased
↓ Decreased





Produkce látek ve WAT

- kvantitativně nejdůležitější – **mastné kyseliny**
- **další molekuly lipidů** včetně prostanoidů, cholesterolu, retinolu a steroidních hormonů (pohlavní hormony a glukokortikoidy)
- výskyt různých látek ve WAT od neaktivních až po aktivní formy
- mohou mít významné autokrinní a parakrinní funkce
- **adipokiny**
 - sekretované adipocyty, ale i jinými buňkami např. infiltrovanými makrofágy

Adipokiny

- látky bílkovinné povahy různých chemických struktur (více jak 50 látek)
- různé **fyziologické role**:
 - imunitní systém (včetně klasických cytokinů jako jsou TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 a MCP-1)
 - podporuje vztah mezi chronickým zánětem a obezitou (zvýšení prozánětlivých adipokinů)
 - regulace **příjmu energie**: leptin
 - regulace **krevního tlaku**: angiotensinogen
 - regulace **metabolismu lipidů**: retinol binding protein (RBP-4), cholesterol ester transfer protein (CETP)
 - regulace **metabolismu sacharidů**: adiponektin, resistin, visfatin
 - **angiogeneze**: vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)

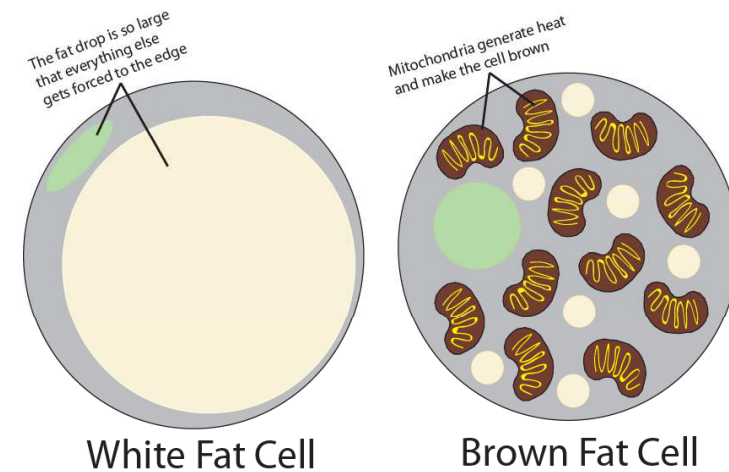
Funkce WAT

= aktivní endokrinní orgán → znaky vychází z produkovaných působků:

- vliv adipokinů na metabolismus, citlivost na inzulín, vaskulární homeostázu, angiogenezi, zánět a imunitní buňky
- akumulace VWAT je doprovázena hypertrofií adipocytů a nadprodukcí prozánětlivých a proaterogenních molekul (resistin, visfatin, vaspín, TNF, ILE-6, atd.)
- adipokiny tedy představují **skupinu informačních biomarkerů pro diagnostiku metabolických poruch** a předpovědi výsledků širokého spektra onemocnění
 - intenzivní výzkum

Hnědá tuková tkáň (BAT)

- vyznačuje se především **zvýšeným výdejem energie a produkcí tepla**
 - působením tzv. rozpojovacího proteinu-1 (UCP-1)
- schopnost spalovat glukózu a MK
- BAT má hustou kapilární síť
 - zásobuje adipocyty substrátem a kyslíkem pro oxidaci
 - efektivní distribuce tepla do zbytku těla
- BAT získává pozornost jako možnost terapeutického zásahu pro obezitu a metabolická onemocnění včetně diabetu typu II.



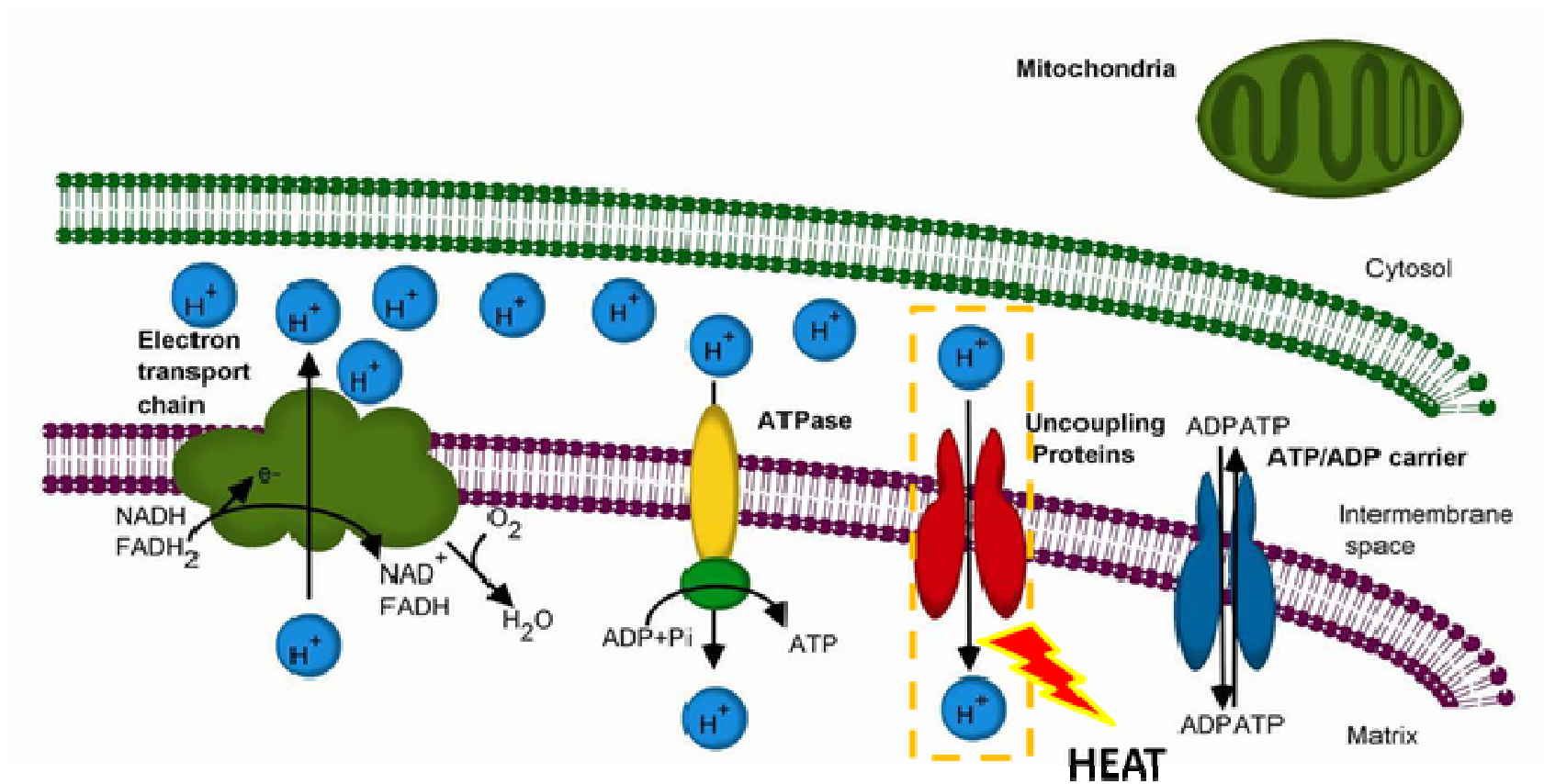
Dýchací řetězec

- vnitřní membrána mitochondrií
- využití redukovaných koenzymů (z CC a β -oxidace), přenosu elektronů a protonů přes specifické komplexy
- produktem DŘ je **energie ve formě ATP, teplo a voda**

- **složky DŘ**: NADH+H⁺, FADH₂, koenzym Q, FeS-protein, cytochromy, cytochromoxidáza, transmembránové komplexy (I-IV)

- **výsledek DŘ**
 - přenesení 10 H⁺ do intermembránového prostoru v případě použití NADH+H⁺
 - přenesení 6 H⁺ v případě použití FADH₂
 - aerobní fosforylace, kdy F₀F₁-ATPasa propouští protony do matrix mitochondrie za tvorby ATP → za každé **4 protony se vytvoří 1 ATP**

Dýchací řetězec - UCPs



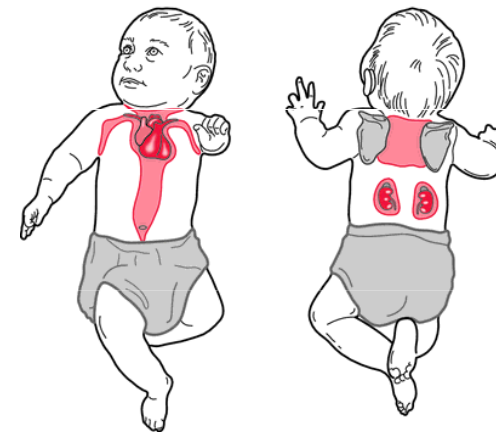
Uncoupling protein UCP-1

= tzv. rozpojovací protein

- patří do pětičlenné rodiny UCPs
 - dosud identifikováno 5 homologů UCPs v lidské tukové tkáni
 - ostatní členové UPC rodiny dosud ne zcela prozkoumány
- UCP-1 – dobře charakterizovaná **termogenní role v BAT**
- po aktivaci rozptyluje protonový gradient generovaný řetězcem pro přenos elektronů
 - snižuje potenciál mitochondriální membrány → vede k vysoké oxidaci substrátu a ke vzniku tepla
- zástupcem je například **termogenin**

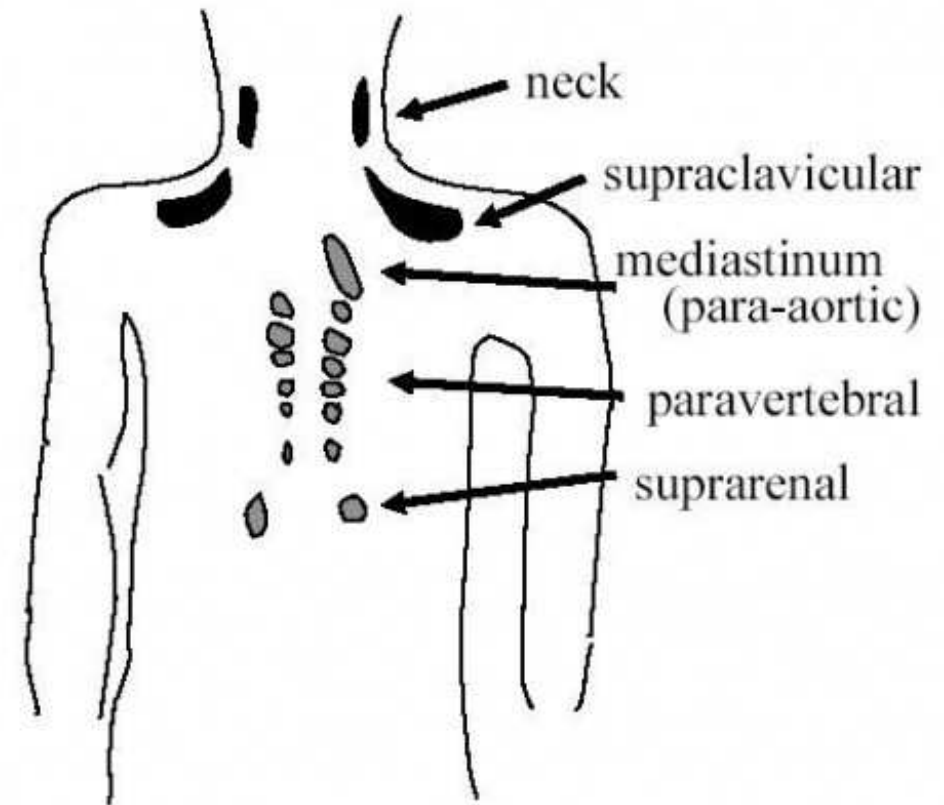
Distribuce BAT - kojenci

- tenká vrstva interkapsulární BAT
- perirenální BAT
- podobné morfologické a molekulární rysy jako BAT hlodavců
 - exprimuje geny, které jsou charakteristické pro klasické hnědé adipocyty
- po narození se množství BAT snižuje



BAT v dospělosti

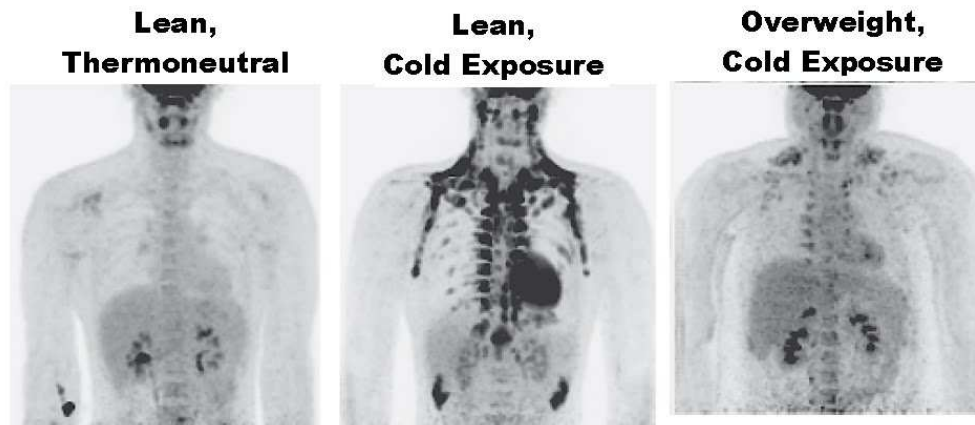
- BAT obecně heterogenní a obsahuje více buněčných typů
- studie používající PET-CT odhalily vysokou prevalenci metabolicky aktivních oblastí
- **v supraclavicularní oblasti** u dospělých lidských subjektů
- cervikální, paracervikální, supraklavikulární a paravertebrální, perirenální atd.
- biopsie z těchto oblastí jsou obohaceny o UCP-1-
pozitivní buňky



Vliv chladu na BAT

- expozice chladem aktivuje BAT působením na sympatická nervová vlákna
- sympatikus inervuje hnědé adipocyty na úrovni parenchymu
- chronická studená expozice vede k větvení noradrenergických parenchymálních vláken
→ významně zvyšuje sympatickou inervaci BAT

Brown Adipose Tissue Activity (PET-CT with ^{18}F -FDG)



Dlouhodobá expozici chladem

– u myší:

- umístění do chladného prostředí → akutně brání svou tělesnou teplotu „třesením“ (tzv. shivering thermogenesis) – svalové kontrakce → zvýšení produkce tepla
- při dlouhodobé expozici chladu se třesení postupně sníží, ale energetické výdaje zůstávají zvýšené → tzv. nonshivering thermogenesis → lze připsat BAT; adaptivní termogeneze

– u člověka:

- 1) dlouhodobá expozice chladu: 12 °C, 8h denně, 31 dní u zdravých mužů vedla k postupnému snižování chvění, zatímco produkce tepla zůstala zvýšená; ale neprozkoumána BAT
- 2) dlouhodobá expozice chladu: 15 až 16 °C, 6h denně, 10 dní; hlavní výstupní parametry: aktivace BAT – PET-CT, energetický výdej nepřímou kalorimetrií před a po expozici chladu → výrazné zvýšení BAT, výrazné zvýšení celkového E výdeje)

Běžové adipocyty

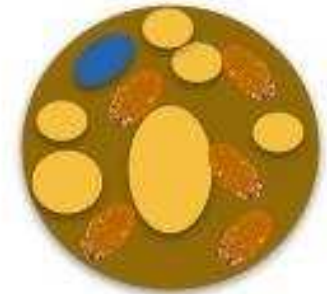
- nachází se ve WAT, ale morfologicky a funkčně mají blíže k BAT
- původ je stále kontroverzní
 - pocházejí z trans-diferenciace dospělých bílých adipocytů → výsledek "transdiferenciace" WAT k BAT
 - pochází z de novo diferenciace prekurzorové populace odlišných od WAT a BAT
- některé běžové adipocyty: UCP1-negativní, jiné UCP1-pozitivní
 - mitochondriální morfologie se pohybuje od typického bílého adipocytu až po typický hnědý adipocyt
- exprimují UCP1 při odpovědi na chlad nebo jiné induktory (např. β -adrenergní agonisté nebo PPARy aktivátory)

Brown Adipocyte



Heat

Beige Adipocyte






Heat

Thermogenic
Fat converted to heat

White Adipocyte



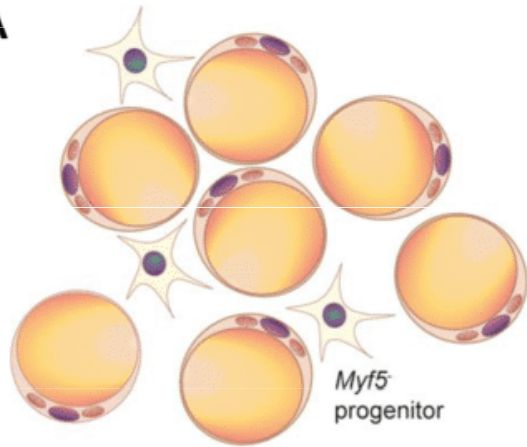
Fat storage

Nucleus	
Lipid droplet	
Mitochondria	

Browning

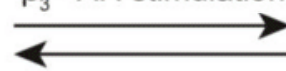
- nadbytečná WAT – nepříznivé účinky na metabolické zdraví
- expozice teplem, stárnutí a obezita → „whitening“
- BAT může být u dospělých lidí tvořena nejen klasickými hnědými adipocyty, ale také indukovanými hnědými adipocyty – **běžové adipocyty**
- stimulace vývoje běžových adipocytů ve WAT (tzv. „**browning**“) má potenciál naklonit energetickou rovnováhu od skladování k výdeji
 - strategie, která slibuje boj proti rostoucí epidemii obezity a metabolickému syndromu
 - intenzivní výzkum
- dle výzkumů na myších: aktivace BAT má příznivé účinky na:
 - adipozitu, inzulínovou rezistenci a hyperlipidemii

A



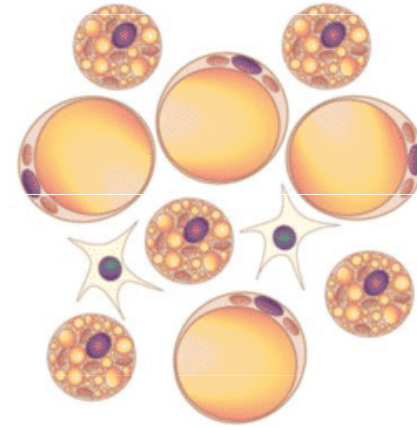
Browning

Cold
 β_3 - AR stimulation

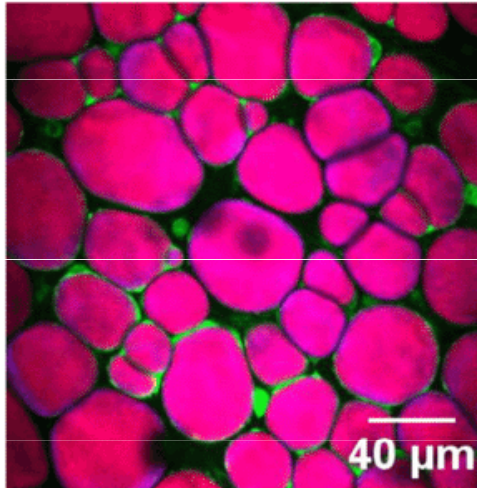


Thermoneutrality
High-fat diet

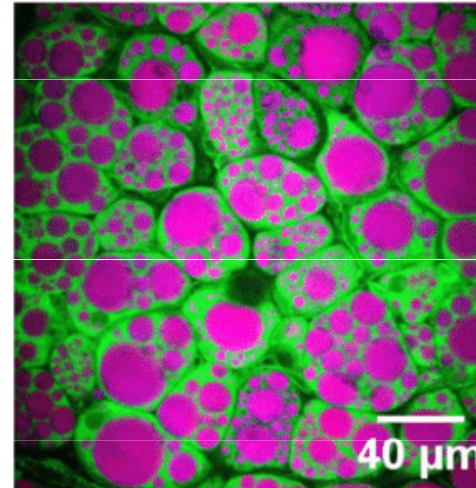
Whitening



B



β_3 - AR stimulation



Růžová tuková tkáň

- alveolární epiteliální buňky mléčné žlázy
- pravděpodobně vycházejí z transdiferenciace subkutánních bílých adipocytů
- úkolem je **produkovat a vylučovat mléko**
- identifikována v myších podkožních tukových depech během těhotenství a laktace
- **růžové adipocyty:**
 - vznikají výhradně v ženských podkožních depech během těhotenství a laktace - **alveologeneze**
 - splňují definici adipocytu (schopnost uchovat velké množství lipidů)
 - mléčná žláza je v těhotenství a laktaci zbarvená do růžova (i na makroskopické úrovni)
- růžové adipocyty, kromě mléčných složek, vylučují **leptin**
 - zřejmě hraje důležitou roli při prevenci obezity u mláďat