

# **Poruchy výživy II – hodnocení metabolického stavu, tuková tkáň**

# 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, B12)
- 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.

# 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  $\text{Fe}^{2+}$  → přítomnost  $\text{Fe}^{3+}$  → vznik methemoglobinu, který ztrácí schopnost reverzibilně vázat kyslík
  
- 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 (s)potřebou energie, makroživin, vitaminů

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

# 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, polypragmazie
- ↓ 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 s 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- $\alpha$ , 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 zánětová reakce přesáhla rámec reakce obranné a vedla k sebepoškození organismu

# Hodnocení metabolického a nutričního stavu nemocných

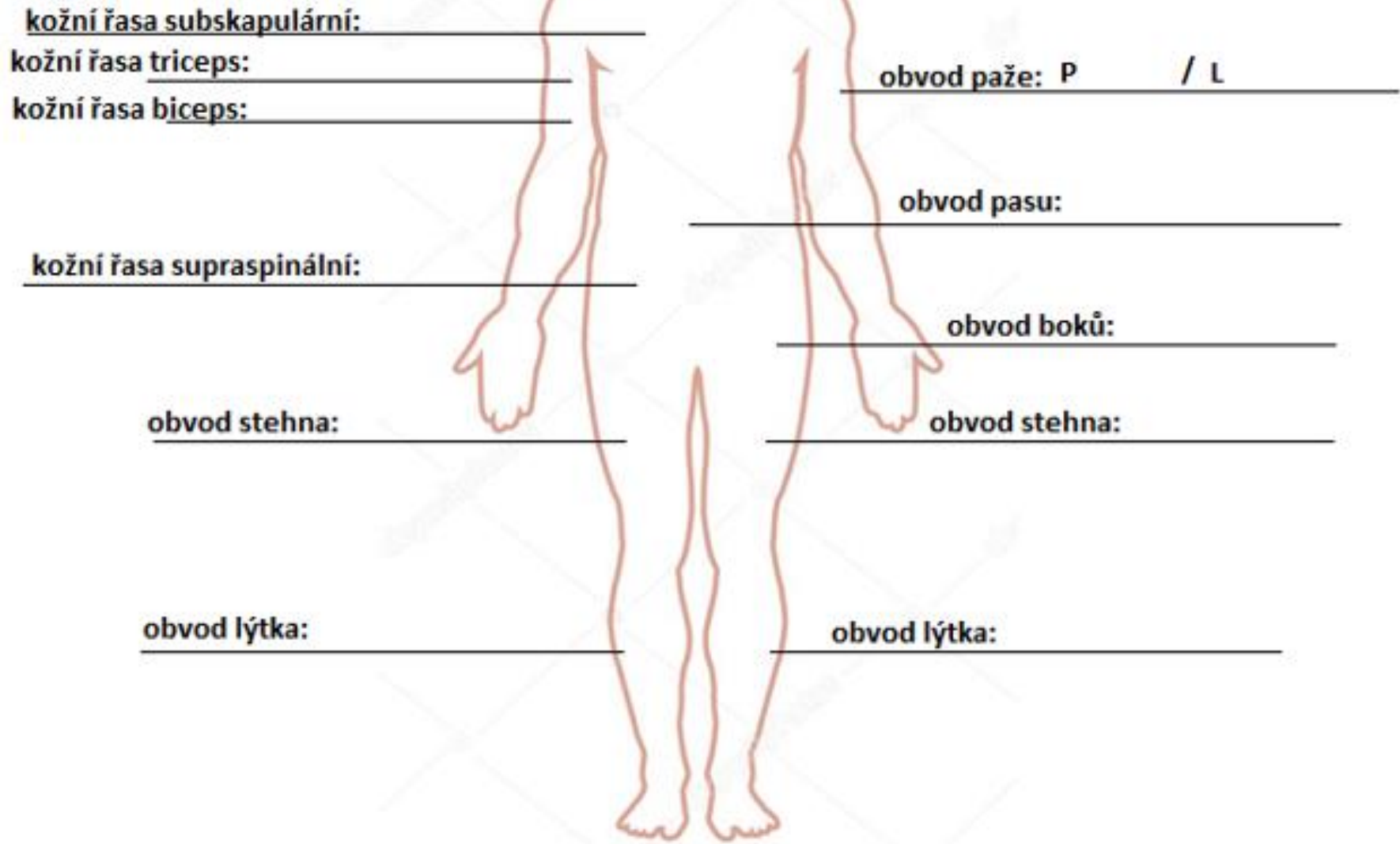
- součástí komplexního klinického přístupu
- nelze jednoznačně určit diagnózu malnutrice bez kontextu souboru vyšetření
  
- **klinické**
- **antropometrické**
- **biochemické**
- **hematologické**
- **imunologické**
- **měření energetického výdeje**

# 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 kardiovaskulárních funkcí, 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 metabolickým 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

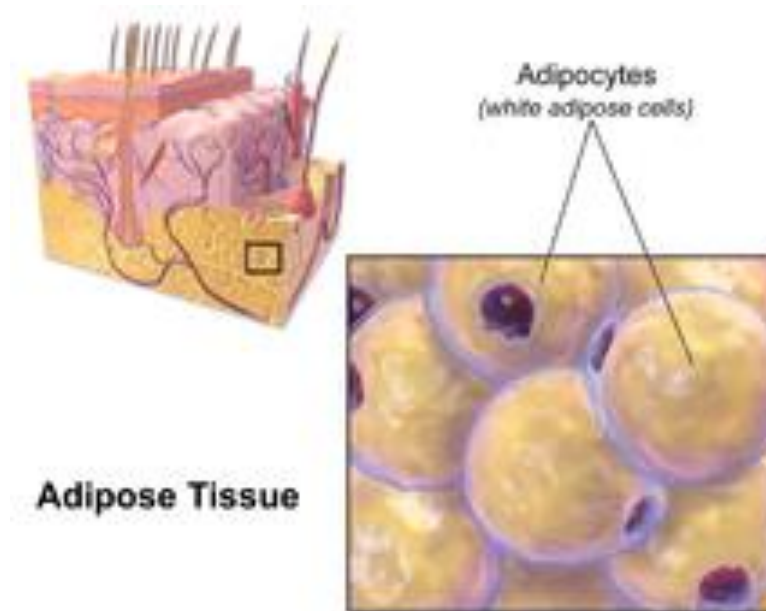
- další funkce: angiogeneze, adipogeneze, metabolismus steroidů, imunitní odpověď, tepelná izolace, ochrana vnitřních orgánů, atd.

# 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

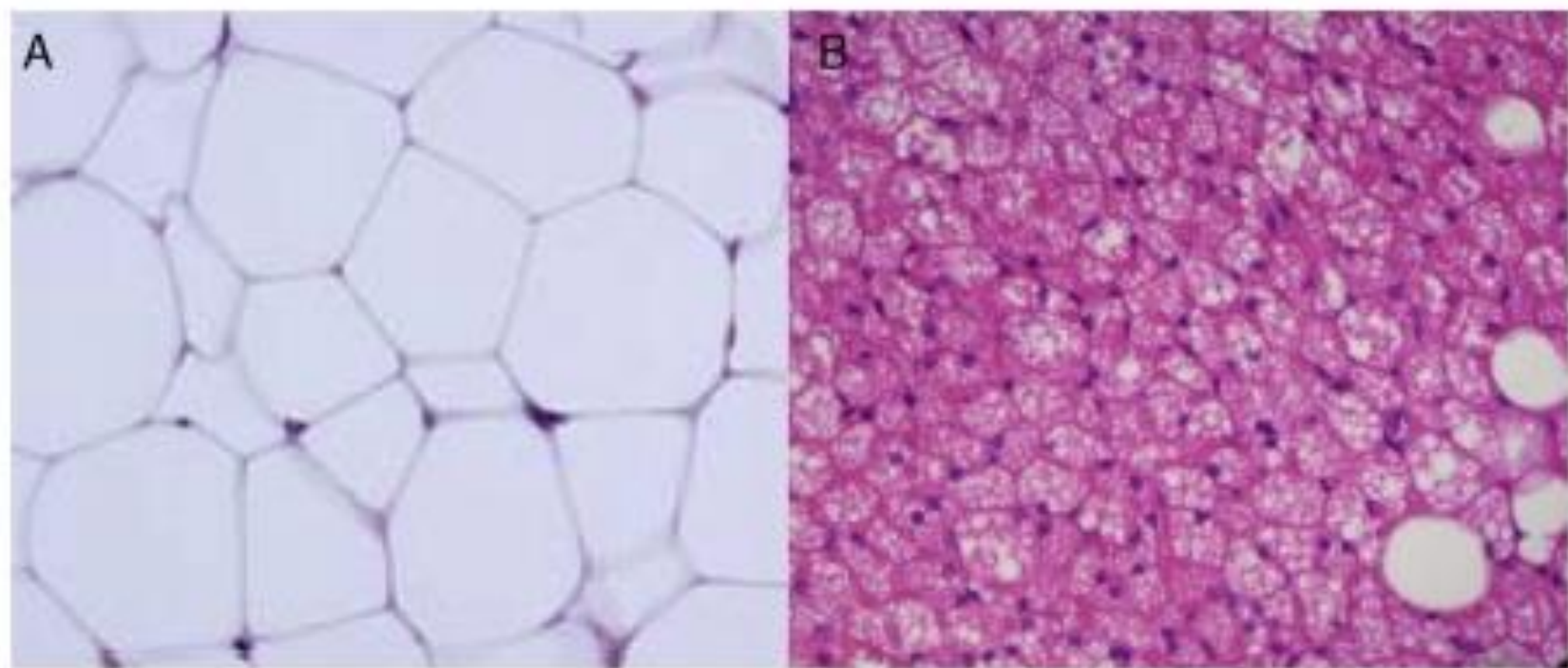
## WAT

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

## BAT

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





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

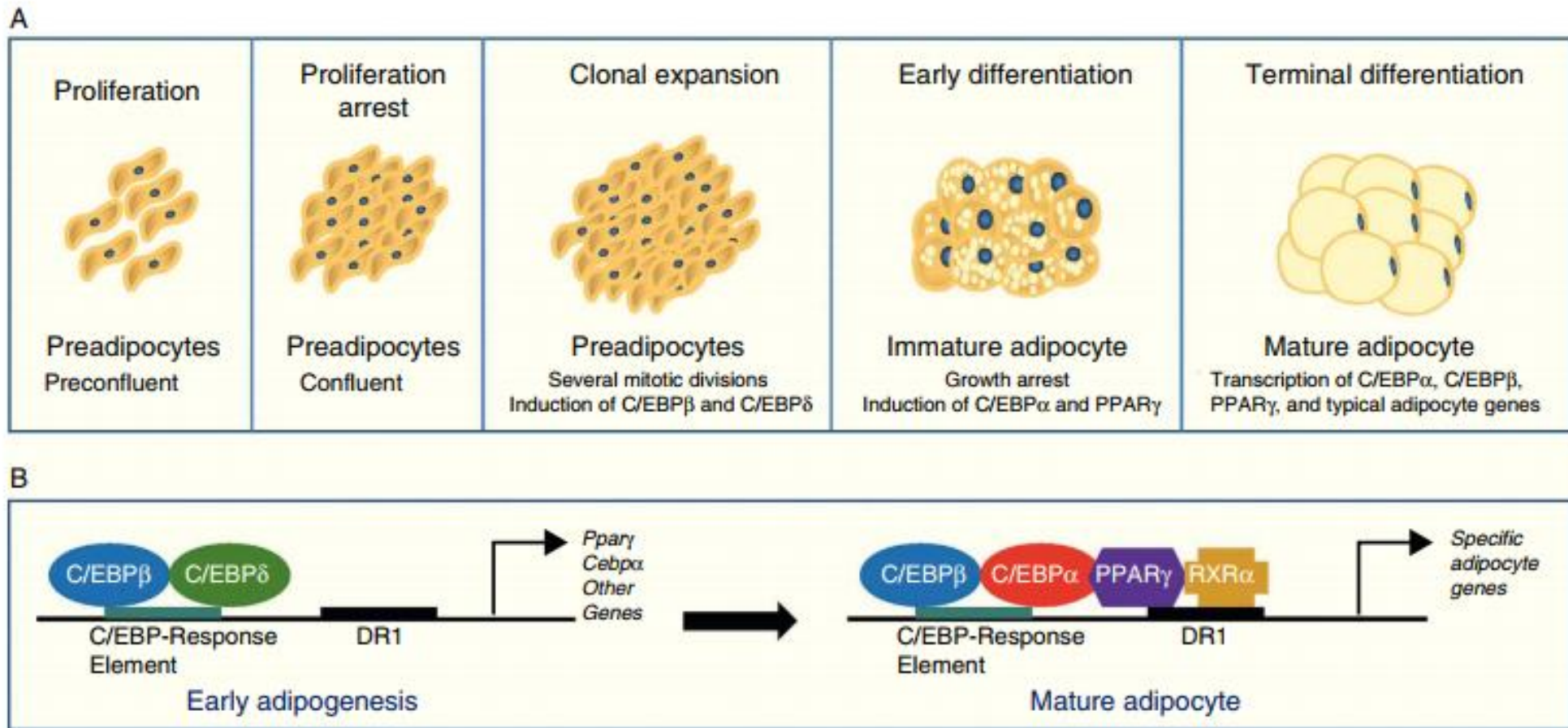


# Původ adipocytů

- 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 $\gamma$** 
  - 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 $\gamma$**  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

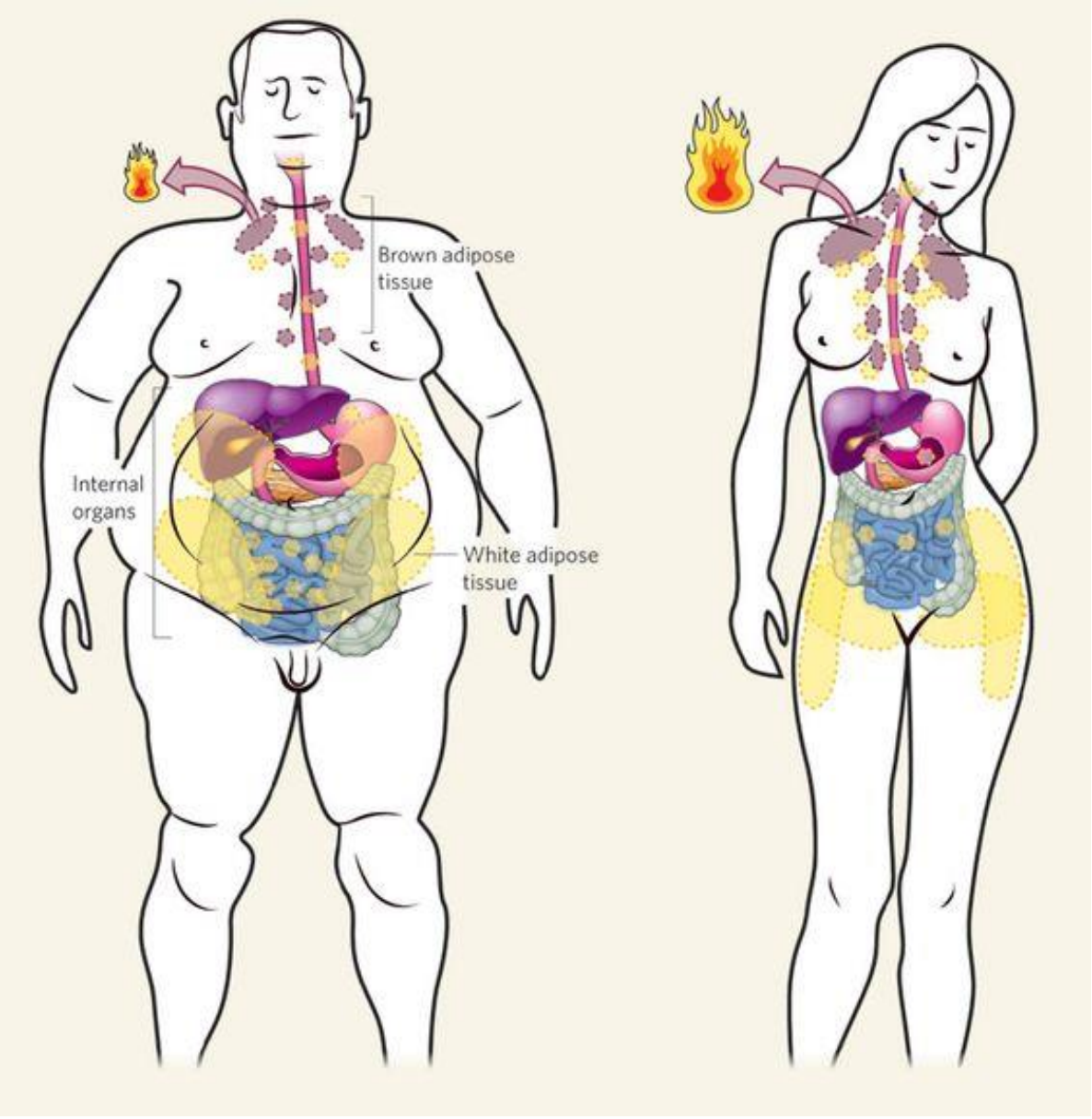
# Bílá tuková tkáň (WAT)

- 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

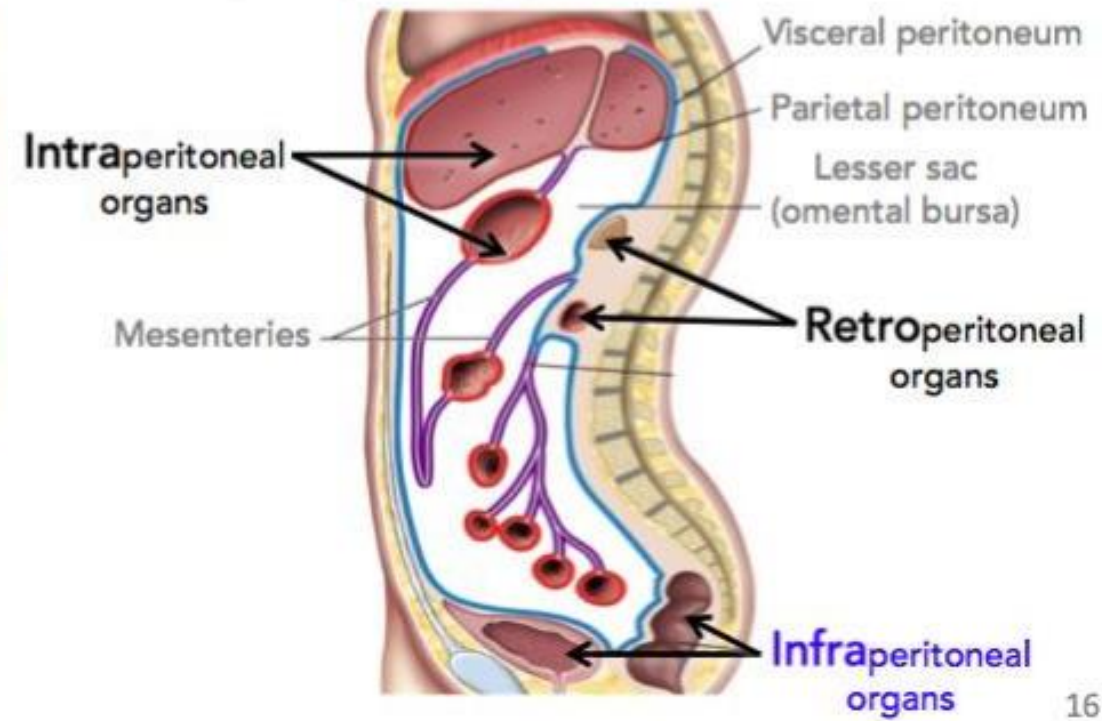
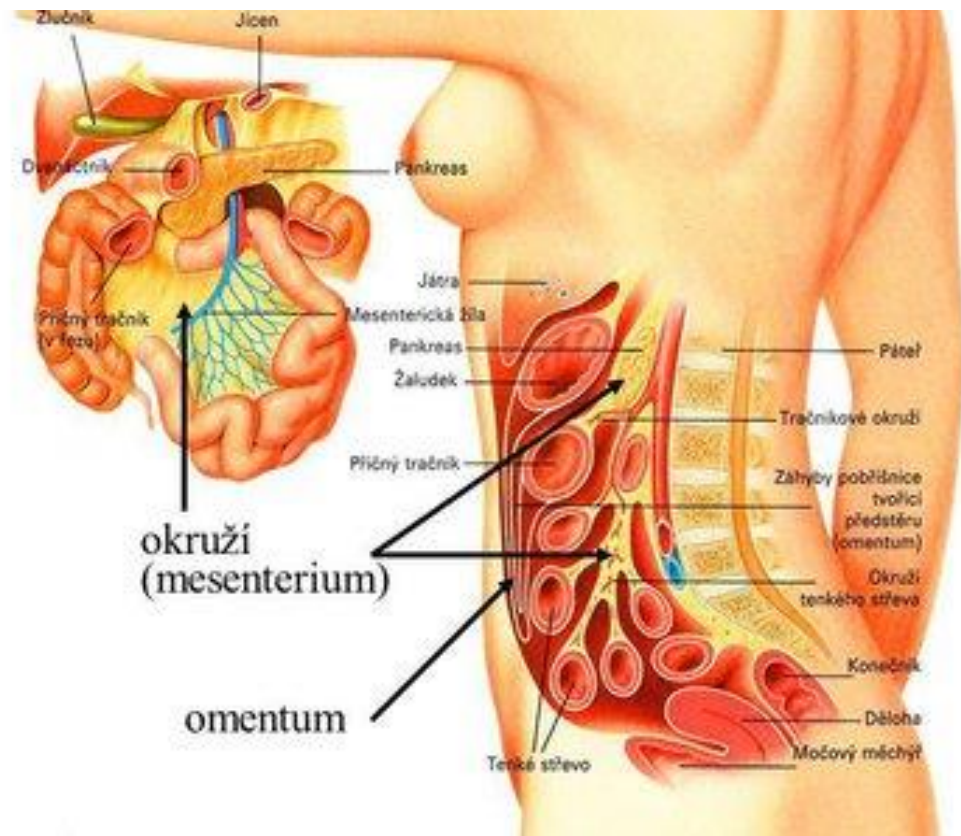
- rozložení WAT se mění s věkem
- genetické faktory
- zvyšování intraabdominálního tuku a snižování podkožního tuku (i u osob se stabilní hmotností a BMI)
- **ženy**: vyšší tělesná akumulace v oblasti hýždí a stehen (**gynoidní typ**)
  - gluteální adipocyty jsou větší u žen než u mužů
- **muži** mají vyšší tělesnou akumulaci v horní části těla (**androidní typ**)
  - vyšší riziko metabolických komplikací
  - viscerální adipocyty (mesenteriální 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





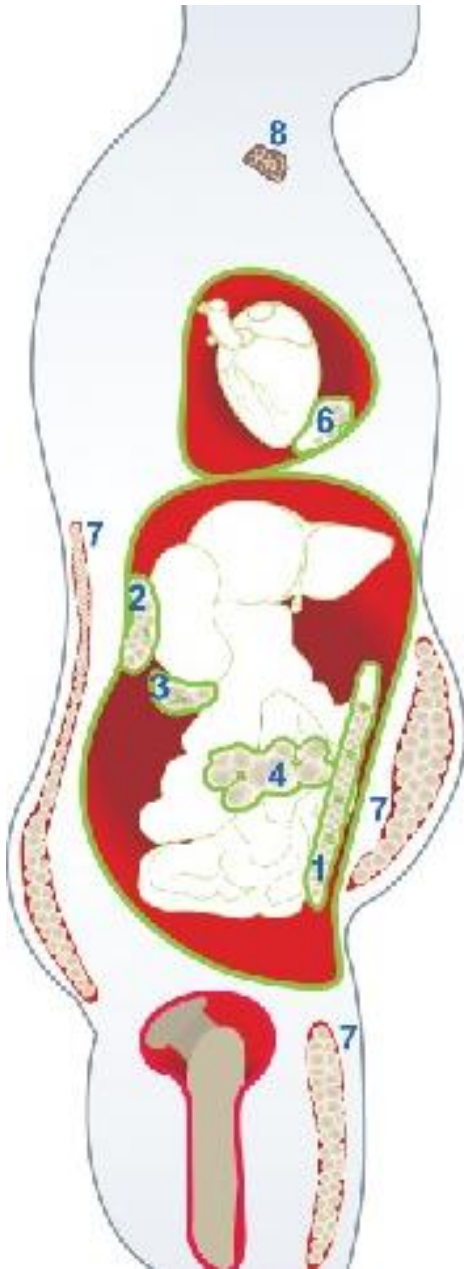
# Druhy WAT

- **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

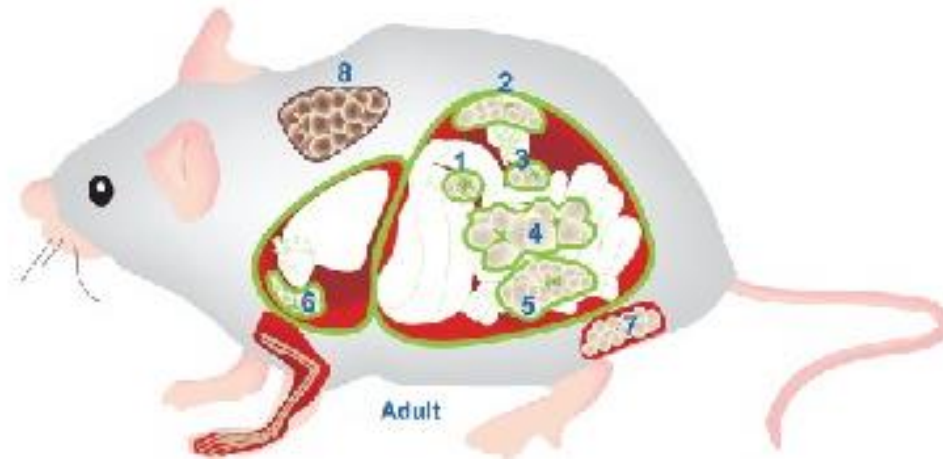


# Tukové kmenové buňky (ASC - the adipose stem cells)

- 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“

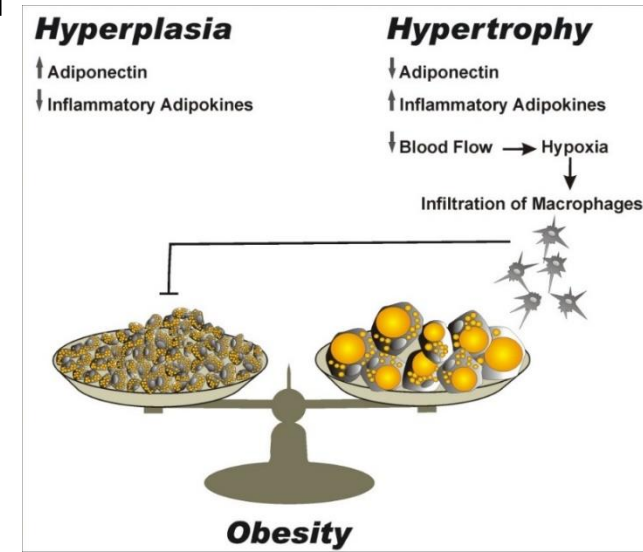


1. Omental
2. Retroperitoneal
3. Perirenal
4. Mesenteric
5. Perigonadal (mouse only)
6. Peri/Epicardial
7. Subcutaneous
8. Brown



# 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
- 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 – protizánětlivá odpověď
- 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

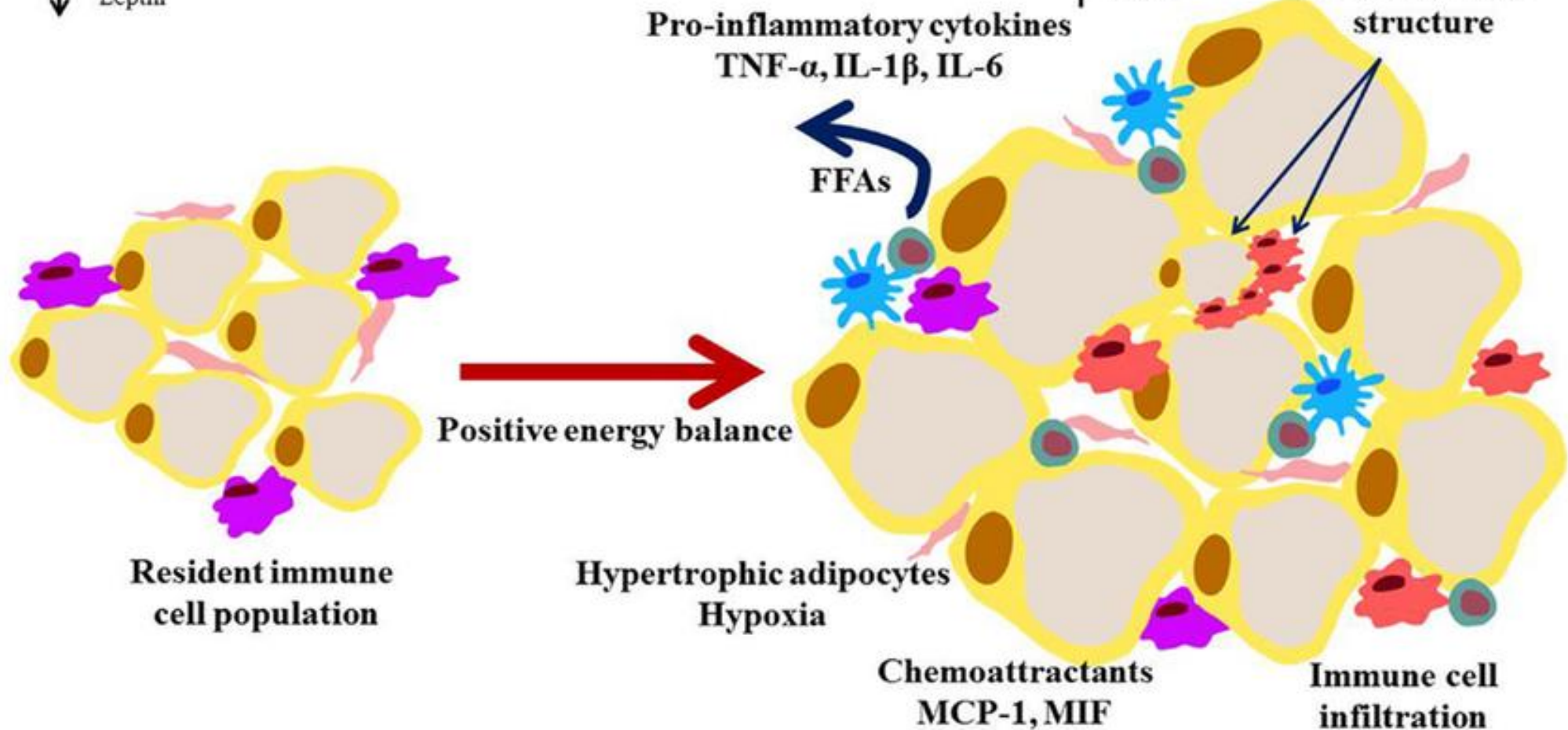
- hypertrofické tukové buňky po dosažení kritické velikosti podléhají apoptóze
- odumřelé tukové buňky obklopí makrofágy a postupně je odstraňují
- struktury odstraňování adipocytů se často nazývají „korunkovité struktury“ (**crown-like structures**)
- tvorba těchto CLS vyvolává lokální zánětlivou odpověď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

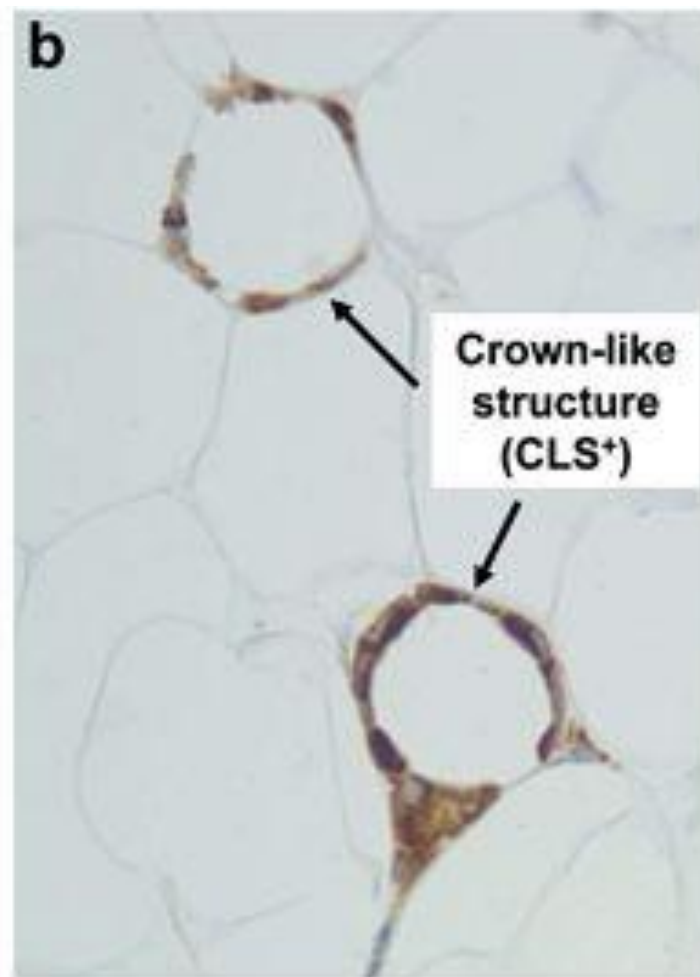
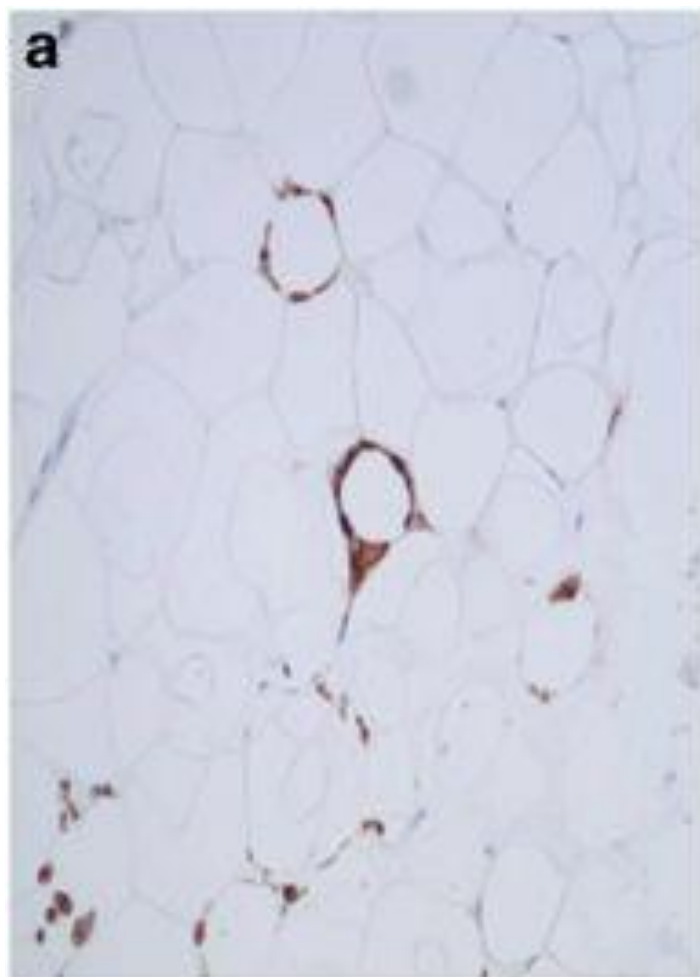
↑ Adiponectin  
↓ Leptin

↓ Adiponectin  
↑ Leptin



↑ Increased  
↓ Decreased

Adipocyte   Preadipocyte   T cell   M1 Macrophage   M2 Macrophage   Dendritic Cell



# Produkce látek ve WAT

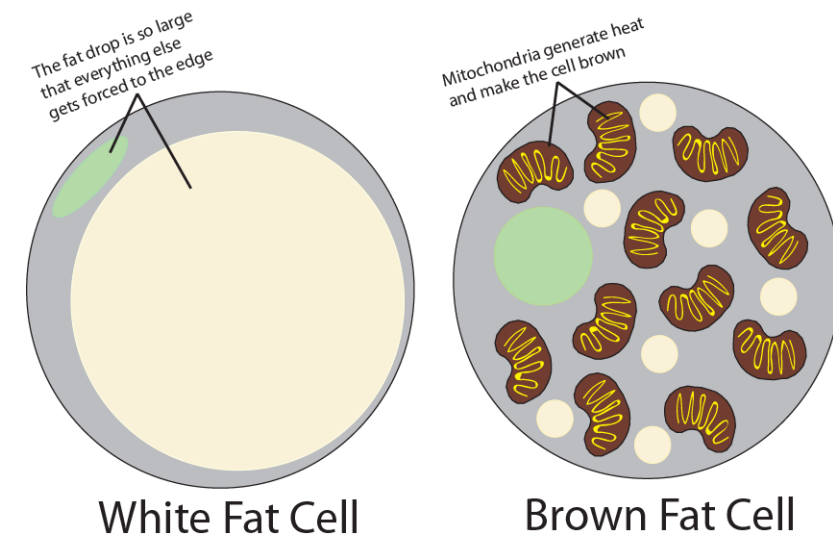
- kvantitativně nejdůležitější – **mastné kyseliny**
- **další molekuly lipidů** včetně prostanoidů, cholesterolu, retinolu a steroidních hormonů (pohlavní hormony a glukokortikoidy)
  
- výskyt různých látek ve WAT od neaktivních až po aktivní formy
- mohou mít významné autokrinní a parakrinní funkce
- aktivní endokrinní orgán → znaky vychází z produkovaných působků
  
- **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)

# Hnědá tuková tkáň (BAT)

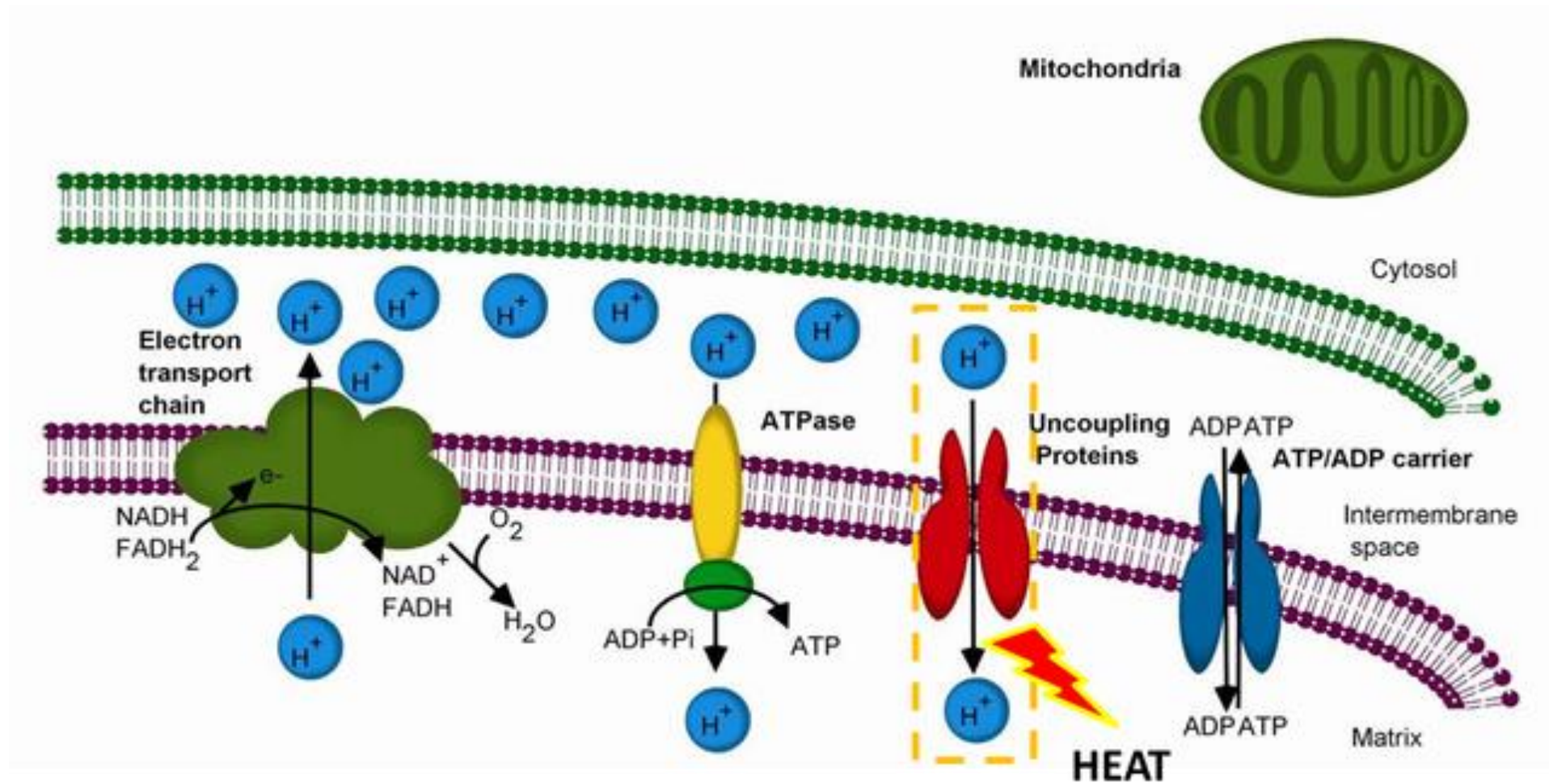
- vyznačuje se především **zvýšeným výdejem energie** a **produkcí tepla**
  - působením tzv. rozpojovacího proteinu-1 (UCP-1)
- schopnost spalovat glukózu a MK
- BAT má hustou kapilární síť
  - zásobuje adipocyty substrátem a kyslíkem pro oxidaci
  - efektivní distribuce tepla do zbytku těla
- BAT získává 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  $\beta$ -oxidace), přenosu elektronů a protonů přes specifické komplexy
- produktem DŘ je **energie ve formě ATP, teplo a voda**
  
- **složky DŘ:** NADH+H<sup>+</sup> , FADH<sub>2</sub> , koenzym Q, FeS-protein, cytochromy, cytochromoxidáza, transmembránové komplexy (I-IV)
  
- **výsledek DŘ**
  - přenesení 10 H<sup>+</sup> do intermembránového prostoru v případě použití NADH+H<sup>+</sup>
  - přenesení 6 H<sup>+</sup> v případě použití FADH<sub>2</sub>
  - aerobní fosforylace, kdy F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPasa propouští protony do matrix mitochondrie za tvorby ATP → za každé **4 protony se vytvoří 1 ATP**

# Dýchací řetězec - UCPs





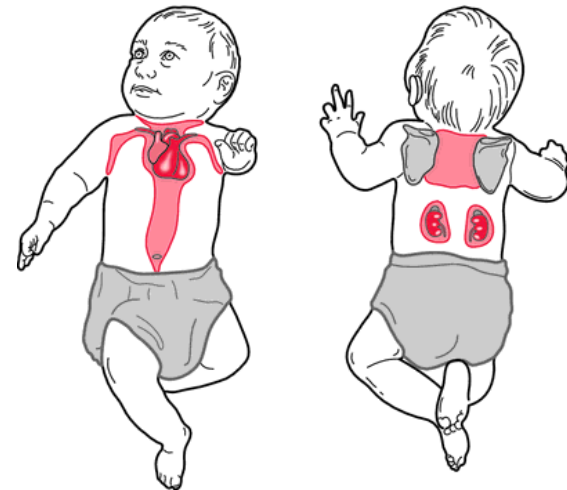
# Uncoupling protein UCP-1

= 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**

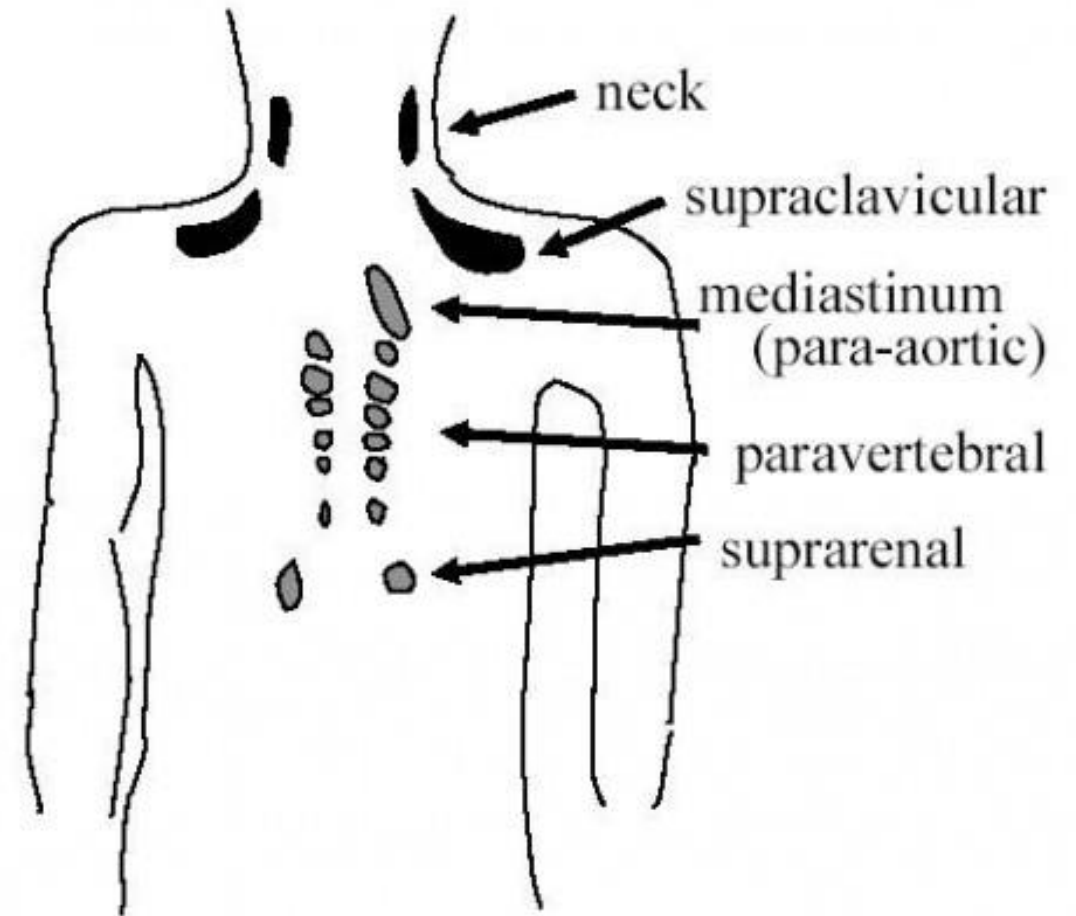
# Distribuce BAT - kojenci

- 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

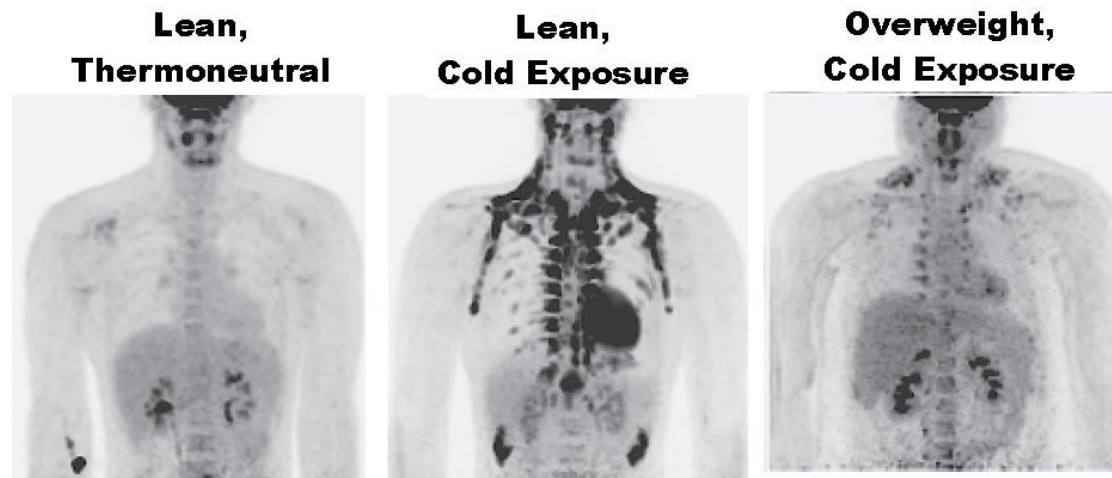
- BAT obecně heterogenní a obsahuje více buněčných typů
- studie používající PET-CT odhalily vysokou prevalenci metabolicky aktivních oblastí
- **v supraclavicularní oblasti** u dospělých lidských subjektů
- cervikální, paracervikální, supraklavikulární a paravertebrální, perirenální atd.
- biopsie z 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 $^{18}\text{F}$ -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.  $\beta$ -adrenergní agonisté nebo PPARy aktivátory)

**Brown Adipocyte**

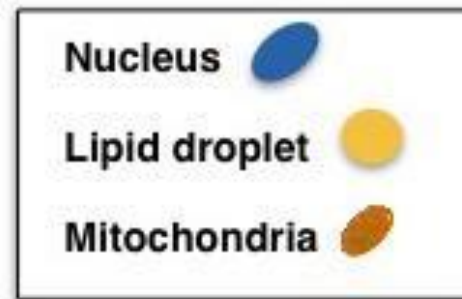


**Beige Adipocyte**



Thermogenic  
Fat converted to heat

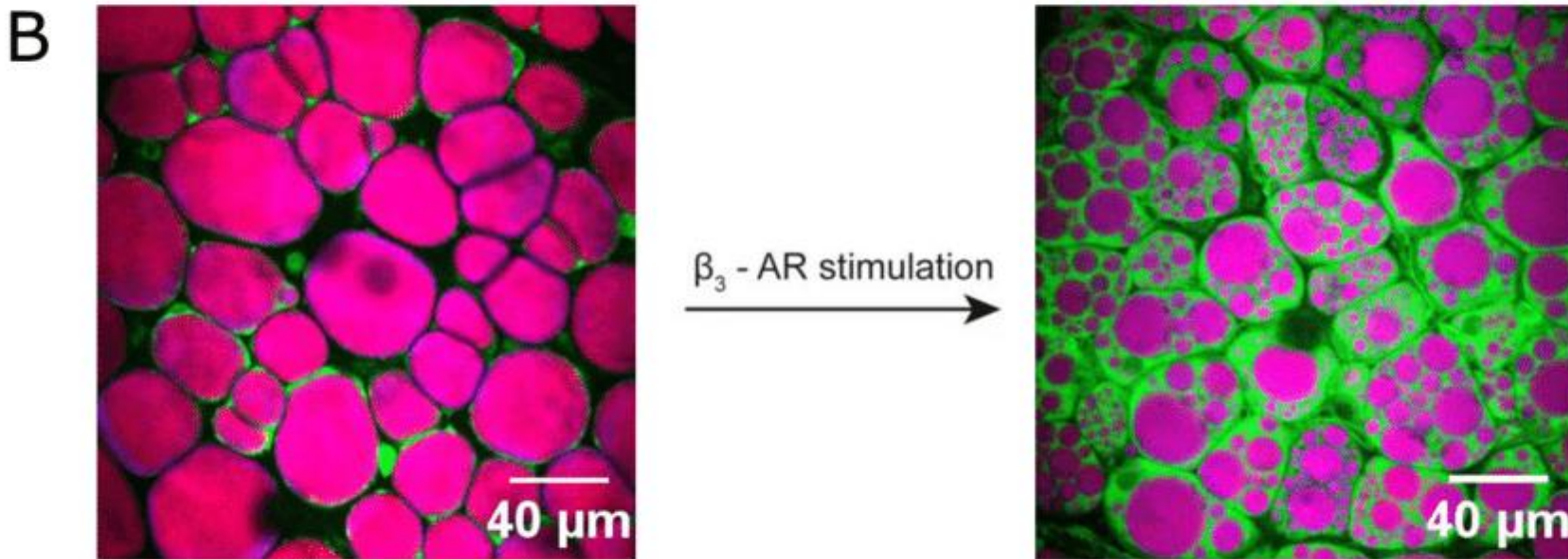
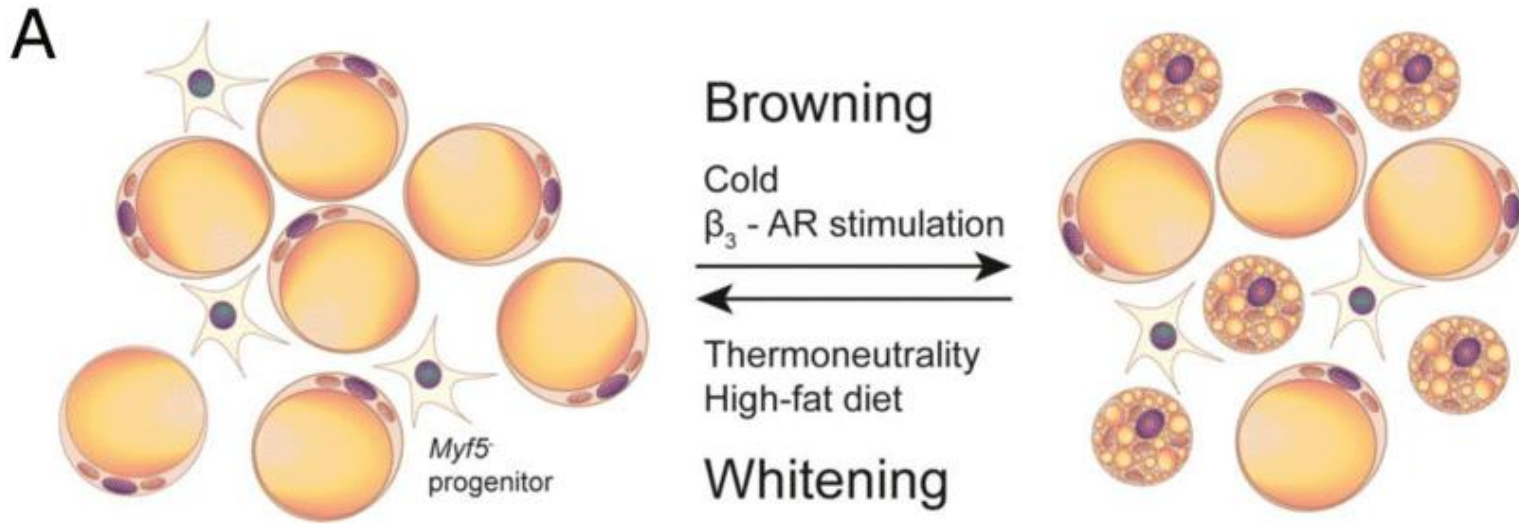
**White Adipocyte**



# 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, inzulinovou rezistenci a hyperlipidemii





# 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

M U N I

M E D