

Myokiny – hormony svalové tkáně

Zuzana Stránská, Štěpán Svačina

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Práce byla přednesena dne 29. 1. 2015 na 10. Šonkově dni v Praze. Abstrakt přednášky byl publikován pod názvem Myokiny – hormony svalové tkáně ve sborníku z této konference.

Souhrn

Pohybová inaktivita je průkazně spojena s manifestací chronických, kvalitu a prognózu života člověka významně negativně modifikujících onemocnění. Benefity pohybové aktivity zprostředkovává jistě mnoho více či méně provázaných patofyziologických mechanismů, které dosud nebyly ve své složitosti zcela prozkoumány. Koncem 20. století se podařilo prokázat, že pracující příčně pruhovalý sval skutečně reguluje metabolickou a fyziologickou odezvu v ostatních orgánech. Jedná o několik stovek substancí, které mají autokrinní, parakrinní a endokrinní účinek. Tyto proteiny a peptidy, jsou-li vylučovány do krevního oběhu, ovlivňují významným způsobem metabolismus vzdálených orgánů. Byly klasifikovány jako „myokiny“ (cytokiny produkované myocyty). Mezi identifikované myokiny lze zařadit např.: interleukiny – IL4, IL6, IL7, IL15, myostatin, LIF (leucemia inhibitory factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), IGF1 (insulin-like growth factor), FGF2 (fibroblastový růstový faktor 2), FGF21, FSTL1 (foliostatin-related protein 1), irisin, EPO (erythropoetin) a BAIBA (β-aminoisobutyric acid). Myokiny mají v lidském organismu v první řadě imunoregulační roli. Další významnou úlohou myokinů je, shodou okolností rovněž v interakci s tukovou tkání, regulace energetické homeostázy. Ovlivňují také růst svalových vláken a jejich regeneraci, stimuluji angiogenezi, uplatňují se v regulaci metabolismu glukózy a mají prokázaný efekt na lipidy. S ohledem na svoji rozmanitou funkci představují myokiny do budoucna terapeutický cíl v léčbě poruch svalového růstu regenerace a také obezity. Další recentní výzkum směřuje k odhalení tzv. myokinové rezistence jako výsledku dlouhodobé svalové inaktivity a její asociaci s chronickým subklinickým zánětem.

Klíčová slova: fyzická aktivita – inaktivita – mortalita – myokiny – subklinický zánět

Myokines – muscle tissue hormones

Summary

Physical inactivity is demonstrably related to the manifestation of chronic diseases which significantly modify the quality and prognosis of life in a negative way. The benefits of exercise are surely mediated by many pathophysiological mechanisms interrelated in varying degrees, which have not yet been fully examined in their complexity. In the late 20th century it was positively proven that a working striated muscle really regulates the metabolic and physiological response in the other organs. These involve several hundred substances with autocrine, paracrine and endocrine effects. These proteins and peptides, if released into the blood stream, substantially affect the metabolism of distant organs. They were classified as “myokines” (cytokines produced by myocytes). The identified myokines include e.g. IL4, IL6, IL7, IL15, myostatin, LIF (leukemia inhibitory factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), IGF1 (insulin-like growth factor), FGF2 (fibroblast growth factor 2), FGF21, FSTL1 (foliostatin-related protein 1), irisin, EPO (erythropoetin) and BAIBA (β-aminoisobutyric acid). Myokines have first of all an immunoregulatory role in the human body. Another important effect of myokines is, coincidentally also in the interaction with adipose tissue, the regulation of energy homeostasis. They also affect the growth of muscle fibres and their regeneration, stimulate angiogenesis, they are involved in the regulation of glucose metabolism and have a proven effect on lipids. Considering their diverse function, myokines present a prospective therapeutic goal in the treatment of disorders of muscle growth and regeneration as well as obesity. Another recent research moves toward uncovering of the “myokine resistance” as a result of long-term muscle inactivity and its association with chronic subclinical inflammation.

Key words: physical exercise – inactivity – mortality – myokines – subclinical inflammation

Úvod

Kosterní sval je největší orgán v lidském těle. Kromě tradiční funkce zajištění lokomoce a posturální stability je zejména v posledním desetiletí nově postupně více objevena jeho role endokrinního orgánu. Sekreční aktivita pracujícího příčně pruhovaného svalu představuje jedno z dalších vysvětlení již dávno známého faktu o prospěšnosti pravidelné pohybové aktivity pro udržení či zlepšení lidského zdraví.

Pohybová aktivita a mortalita

Velmi povzbudivě vyznívá čerstvá, rozsáhlá, evropská, kohortová studie švédských autorů. Jejich výsledky ukazují, že i malá aktivita jako 20 min chůze denně může být pro životní prognózu člověka (nezávisle na BMI či obvodu pasu) prospěšnější než samotná redukce hmotnosti u obézních [1]. I z opačného úhlu pohledu se můžeme opřít o důkazy, že pohybová inaktivita představuje u lidí silný, nezávislý prediktor zhoršení kvality a prognózy života [2]. Nepoužitelnost kosterních svalů („muscle disuse“) je rizikovým faktorem pro abdominální akumulaci tuku a zvýšenou infiltraci těchto metabolicky aktivních adipocytů imuno-kompetentními buňkami. Ty produkují cytokiny – mediátory chronického, subklinického, systémového zánětu [3]. Chronický subklinický zánět podporuje významným způsobem vznik rezistence na inzulin, proces aterogeneze, onkogeneze a neurodegenerace. Tedy manifestaci chronických, kvalitu a prognózu života člověka významně negativně ovlivňujících onemocnění, které tvoří cluster, v literatuře popisovaný jako „the disease of physical inactivity“ [4]. Jedná se o diabetes mellitus 2. typu [5], kardiovaskulární onemocnění [6], karcinom tlustého střeva [7], postmenopauzální karcinom prsu [8], depresi [9] a demenci [10].

Myokinový koncept

Již více než půl století zkoumají vědci tzv. exercise factor [11]. Vycházeli z hypotézy, že buňky pracujícího příčně pruhovaného svalu mají vlastnost produkovat jistý „humorální faktor“, který je mediátorem změny funkce jiných tkání [12]. Předpoklad, že by se mohlo jednat o jednoduchý metabolit jako draselný ion, laktát či adenosin, se ale nenaplnil [13]. Výsledky studie Mohra et al [14] o více než 20 let později ukázaly, že pracující příčně pruhovaný sval reguluje metabolickou a fyziologickou odezvu v ostatních orgánech jiným způsobem přenosu než cestou nervových zakončení. Šlo o studii lidí po úrazech páteře, u kterých elektrická stimulace paralyzovaných svalů dokázala indukovat mnoho stejných fyziologických změn jako u normálních zdravých osob. Současný pohled na „exercise factor“ se tedy formoval do tzv. myokinového konceptu několik desetiletí. Myokinový koncept představuje novou platformu porozumění některých molekulárních mechanismů, jež objevují kosterní sval jako endokrinní orgán. Kontrahující se příčně pruhovaný sval má tedy schopnost komunikace s jinými orgány cestou humorálních faktorů – cytokinů, peptidů a proteinů, které uvolňuje do cirkulace v průběhu fyzické aktivity. Tyto substance označujeme jako myokiny [15]. Předpokládá se, že

sekreční kapacita buněk kosterního svalu zahrnuje několik stovek myokinů. Více či méně dobře identifikovaných je jich však jen několik. Víme, že myokiny mají autokrinní, parakrinní a endokrinní účinek a jsou-li vylučovány do krevního oběhu, pak významným způsobem ovlivňují metabolismus vzdálených orgánů; především tukovou tkáň, játra, pankreas, kardiovaskulární systém a mozek [16].

Identifikované myokiny a jejich funkce

Mezi stěžejní funkce dosud identifikovaných myokinů patří: regulace růstu a regenerace svalu, regulace metabolismu, protizánětlivý účinek a regulace energetické homeostázy. Některé myokiny mají systémové účinky s přesahem do několika oblastí.

Regulace růstu a regenerace svalu

V procesu myogeneze se jednojaderné myoblasty se skupují v podélné sloupce – myotubuly, které dále splývají v mnohojaderná syncytia – svalová vlákna. V intersticiu mezi vlákny se nacházejí satelitní svalové buňky (kmenové svalové buňky, tzv. „spící myoblasty“), které hrají klíčovou úlohu v procesu svalové hypertrofie a regenerace. Myokiny zde účinkují v pozici signálu pro aktivaci, proliferaci a diferenciaci satelitních svalových buněk, které pak mají schopnost se zralým (resp. poškozeným) svalovým vláknem splynout a předat mu svoje jádro [16]. Jedná se o parakrinní mechanismus účinku, přičemž převládajícími důkazy jsou stále pokusy na myších, především transgenních modelech [17–21]. Na regulaci růstu a regenerace kosterního svalu se podílejí interleukiny (IL): IL4, IL7, IL8, IL15, leukemický inhibiční faktor (leukemia inhibitory factor – LIF), myostatin a follistatin-related protein 1 (FSTL1). V případě některých výše zmíněných myokinů se jejich pole působnosti rozrůstá ještě do oblastí regulace angiogeneze a ischemií indukované revaskularizace (IL8, FSTL1) či podpory akumulace (myostatin), resp. zániku (IL15) tukové tkáně.

Regulace metabolismu

Do regulace metabolismu zasahují zejména brain derived neurotrophic factor (BDNF), IL6, inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1 – IGF1) a fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor 2 – FGF2).

IGF1 a FGF2 jsou známé osteogenní růstové faktory. Jejich receptory jsou lokalizovány na periostu kostí [22]. Stimulují formaci kosti jak in vitro, tak in vivo [23,24]. BDNF a IL6 přes zvýšení fosforylace AMP-aktivované kinázy (AMPK) zvyšují autokrinním mechanismem účinku oxidaci mastných kyselin v kosterním svalu. Efekt je v pokusech na myších, jimž byl podán intravenózně IL6, provázen na dávce závislým zvýšením triacylglycerolemie [25]; u lidí se výsledky nepotvrdily [26]. Nejkomplexnějším a nejspíše i nejvíce probádaným regulátorem metabolismu je myokin IL6. Kromě citovaných účinků na lipidy, a málo známého vlivu na resorpci kosti (zvyšuje aktivitu osteoklastů) [22], je IL6 v prvé řadě významnou signální molekulou jak v lokálním, tak systémovém ovlivnění metabolismu glukózy.

IL6 a glykoregulace

IL6 je pleiotropní cytokin. Má autokrinní, parakrinní a endokrinní účinky. Během cvičení stoupá plazmatická koncentrace IL6 téměř exponenciálně (nelineárně v akceleracích), maxima dosahuje na konci cvičení nebo brzy po jeho skončení a krátce nato následuje rychlý pokles k bazálním hodnotám [27]. Koncentrace v plazmě jsou závislé na druhu cvičení (čím více svalových skupin je zapojeno, tím vyšší je transkripční rychlost a plazmatická koncentrace IL6) [27], na intenzitě fyzické zátěže a velmi významně na době jejího trvání [28].

Existují studie in vitro [29] a u myši in vivo [30], které dokládají schopnost IL6 indukovat rezistenci na inzulin prostřednictvím zvýšené exprese SOCS3 (Suppressor of Cytokine Signalling 3); SOCS3 má schopnost přímo inhibovat inzulinový receptor [31]. Tyto výsledky však podporávají klinicky zřejmý příznivý účinek práce kosterního svalu (provázenou vzestupem plazmatické koncentrace IL6, ovlivněnou výše zmíněnými okolnostmi) na citlivost periferních tkání k účinkům inzulinu a zlepšení kompenzace diabetu. Ve skutečnosti tak řada metabolicky příznivých účinků IL6 na glykoregulaci vychází z poznatku, že IL6 jako myokin funguje jako energetický senzor a nadřazuje signálu SOCS3 aktivaci AMPK v kosterním svalu, a to prostřednictvím zvýšení koncentrace cAMP a poměru AMP : ATP [16].

IL6 zvyšuje inzulinem stimulovaný odsun glukózy a translokaci glukózových transportérů GLUT4 z intracelulárního kompartmentu k plazmatické membráně [32]. Jiným příkladem efektu na zvýšené vychytávání glukózy buňkami kosterního svalu je studie s podáním infuze rekombinantního lidského (rh) IL6 zdravým lidem během hyperinzulinemického euglykemického clampu. Infuze rhIL6 zvýšila spotřebu glukózy, aniž by došlo k potlačení její endogenní produkce [32]. IL6 tedy současně zvyšuje endogenní (játerní) produkci glukózy, což bylo prokázáno i během fyzické aktivity [33]. Tyto poznatky jsou v souladu s výsledky studie na myších s knockoutovým genem pro IL6, které vyvinuly časnou obezitu a intoleranci glukózy; substitucí IL6 tyto poruchy částečně vymizely [34]. Patologie pankreatických Langerhansových ostrůvků u diabetes mellitus 2. typu je charakterizována nejen selháváním funkce a redukcí masy B-buněk s relativním zvýšením poměru A-buněk vůči B-buňkám, ale i dysfunkcí A-buněk [35]. IL6 podporuje endogenní produkci inzulinu B-buňkami pankreatu působením na entero-endokrinní osu přímou stimulací produkce glukagon-like peptidu 1 (GLP1) L-buňkami střevní sliznice [36,37] a v poslední řadě ještě podporuje proliferaci a inhibuje apoptózu pankreatických A-buněk [35].

Protizánětlivý účinek

Ještě koncem minulého století byl IL6 vnímán výhradně jako prozánětlivý cytokin a jeho zvýšená plazmatická koncentrace po cvičení jako projev reakce na svalové poškození [38]. Tuto představu postupně vyvrátily práce o několik let mladší, a to především ty, které dokázaly, že zvýšený plazmatický IL6 po vytrvalost-

ních sportovních aktivitách není produktem cirkulujících monocytů [39]. IL6 tedy jako produkt T-lymfocytů a makrofágů vystupuje jako prozánětlivý cytokin, stimující imunitní odezvu a posilující zánětlivou reakci. IL6 jako myokin má účinky protizánětlivé, které jsou zprostředkovány přímou inhibicí TNF α , IL1 β a aktivací protizánětlivých cytokinů jako IL1ra (antagonista receptoru pro IL1) a IL10 [40]. Jako myokin též neutralizuje efekt prozánětlivých adipokinů [16]. Inverzní vztah mezi biomarkery zánětu (leukocyty, CRP, IL6, TNF α) a fyzickou aktivitou/zdatností potvrzuje řada velkých populačních observačních studií, např. [41,42] a další.

Regulace energetické homeostázy

Na řízení výdeje energie se v rámci myokinového konceptu podílejí především irisín, BAIBA (β -aminoisobutyric acid), fibroblast growth factor 21 (FGF21) a erytropoetin (EPO).

Irisín [43] a BAIBA [44] řídí transformaci bílé tukové buňky na šedou (bílá buňka s fenotypem hnědé tukové buňky) přes iniciální výrazný vzestup klíčového transkripčního regulátoru mitochondriální biogeneze a funkce v kosterním svalu – PGC1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α) [45] – během fyzické aktivity. Markem přeměny bílé tukové buňky v šedou je výrazné zvýšení exprese uncoupling proteinu 1 (UCP1) v bílé tukové tkáni [43]. Obézní myši, u kterých byla genetickou transformací dosažena zvýšená hladina irisínu, zhubly a zlepšily svoje metabolické parametry [43]. FGF21 zvyšuje expresi PGC1 α v játrech [46]. O mechanismech účinku EPO jako myokinu víme zatím velmi málo. Ve vztahu k regulaci výdeje energie vedla overexprese EPO ve svalu u obézních myší k 23% redukci hmotnosti za 12 týdnů [47].

Závěr

Výzkum v posledních letech odhalil mechanismy, kterými pohybová aktivita příznivě modifikuje životní prognózu člověka. Nedílnou součástí je detailní identifikace sekreční aktivity pracujících příčně pruhovaného svalu. Tzv. myokinový koncept umožňuje porozumět, jak kosterní sval komunikuje s ostatními orgány a vysvětluje, jak je vlastní zdravá svalová tkáň stavěná a udržovaná. Myokiny představují do budoucna terapeutický cíl v léčbě poruch svalového růstu, regenerace, imunomodulace a také obezity.

Literatura

1. Ekelund U, Ward HA, Norat T et al. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2015; 101(3): 613–621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.114.100065>>.
2. Pedersen BK. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17(3): 196–204.
3. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol*. 2011; 214(Pt 2): 337–346.
4. Pedersen BK. The disease of physical inactivity – and the role of myokines in muscle – fat cross talk. *J Physiol* 2009; 587(Pt 23): 5559–5568.

5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1343–1350.
6. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(3): 239–246.
7. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(4): 611–616.
8. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18(1): 137–157.
9. Paffenbarger RS Jr, Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 16–22.
10. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4(11): 705–711.
11. Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 1961; 10: 232–234.
12. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24(2–3): 113–119.
13. Asmussen E. Ventilation at transition from rest to exercise. *Acta Physiol Scand* 1973; 89(1): 68–78.
14. Mohr T, Andersen JL, Biering-Sorensen F et al. Long-term adaptation to electrically induced cycle training in severe spinal cord injured individuals. *Spinal Cord* 1997; 35(1): 1–16. Erratum in *Spinal Cord* 1997; 35(4): 262.
15. Iizuka K, Machida T, Hirafuji M. Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci* 2014; 125(2): 125–131.
16. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 2013; 3(3): 1337–1362.
17. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997; 387(6628): 83–90.
18. Barra NG, Reid S, MacKenzie R et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18(8): 1601–1607.
19. Spangenburg EE, Booth FW. Leukemia inhibitory factor restores the hypertrophic response to increased loading in the LIF(-/-) mouse. *Cytokine* 2006; 34(3–4): 125–130.
20. Kurek J, Bower J, Romanella M et al. Leukaemia inhibitory factor treatment stimulates muscle regeneration in the mdx mouse. *Neurosci Lett* 1996; 212(3): 167–170.
21. Sakuma K, Watanabe K, Sano M et al. Postnatal profiles of myogenic regulatory factors and the receptors of TGF-beta 2, LIF and IGF-I in the gastrocnemius and rectus femoris muscles of dy mouse. *Acta neuropathol* 2000; 99(2): 169–176.
22. Hamrick MW, McNeil PL, Patterson SL. Role of muscle-derived growth factors in bone formation. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10(1): 64–70.
23. Liang H, Pun S, Wronski TJ. Bone anabolic effects of basic fibroblast growth factor in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1999; 140(12): 5780–5788.
24. Wu Y, Yakar S, Zhao L et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Res* 2002; 62(4): 1030–1035.
25. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 1995; 136(5): 2143–2149.
26. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3005–3010.
27. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88(4): 1379–1406.
28. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; 12: 6–33.
29. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278(46): 45777–45784.
30. Kim HJ, Higashimori T, Park SY et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* 2004; 53(4): 1060–1067.
31. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol* 2004; 24(12): 5434–5446.
32. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006; 55(10): 2688–2697.
33. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53(7): 1643–1648.
34. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8(1): 75–79.
35. Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB et al. Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(35): 13163–13168.
36. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med* 2011; 17(11): 1481–1489.
37. Svacina S. Incretin therapy and the metabolic syndrome. *Vnitř Lék* 2011; 57(4): 417–421.
38. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30(5): 671–678.
39. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ et al. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280(4): C769–C774.
40. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33(3): 114–119.
41. Lavoie ME, Rabasa-Lhoret R, Doucet E et al. Association between physical activity energy expenditure and inflammatory markers in sedentary overweight and obese women. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(9): 1387–1395.
42. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta* 2010; 411(11–12): 785–793.
43. Pedersen BK. A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med* 2012; 366(16): 1544–1545.
44. Ginter E, Simko V. Recent data on obesity research: beta-aminoisobutyric acid. *Bratislav Lek Listy* 2014; 115(8): 492–493.
45. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481(7382): 463–468.
46. Domouzoglou EM, Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21 is a metabolic regulator that plays a role in the adaptation to ketosis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4): 901S–905S.
47. Hojman P, Brolin C, Gissel H et al. Erythropoietin over-expression protects against diet-induced obesity in mice through increased fat oxidation in muscles. *PloS one* 2009; 4(6): e5894. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0005894>>.

MUDr. Zuzana Stránská, Ph.D.

✉ zuzana.stranska@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha 2

www.int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 17. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015