

# Adaptace tukové tkáně na redukční nízkoenergetickou dietu u obézních jedinců

Vladimír Štich

*Ústav tělovýchovného lékařství 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha*

## Souhrn

Obezita je spojena s řadou metabolických poruch, které vedou k rozvoji diabetu 2. typu, hyperlipidemií a v konečném důsledku chorob srdečně cévních. V patogenezi metabolických poruch provázejících obezitu hrají zřejmě důležitou roli alterace charakteristik tukové tkáně: funkcí metabolických, endokrinních a imunitních. Klíčová složka léčby obezity, redukční nízkoenergetická dieta, vede nejen k redukci váhy (resp. tukové hmoty), ale i k úpravě obezitu provázejících metabolických poruch. Mechanizmy, jimiž je zprostředkován metabolický účinek redukční nízkoenergetické diety, nejsou zřejmé. Lze předpokládat, že nízkoenergetická dieta „napravuje“ porušené funkce tukové tkáně obézního jedince a následně i jimi podmíněné metabolické poruchy. V následujícím textu podáváme přehled o změnách morfologických a funkčních charakteristik tukové tkáně vyvolaných redukčními nízkoenergetickými dietami u obézních jedinců: nízkoenergetická dieta a s ní spojená redukce váhy vedou v tukové tkáni ke změně rozměrů a diferenciace adipocytů, změně metabolických funkcí, především regulace lipolýzy a lipogenezy v tukové tkáni, změně regulace endokrinních funkcí a konečně i ke změně ukazatelů funkce imunitní, tj. infiltrace tukové tkáně imunitními buňkami a sekrece spektra cytokinů. Poznání mechanismů příznivého metabolického působení nízkoenergetických diet může vést ke zdokonalení nefarmakologických postupů léčby obezity a jejích komplikací, a v delší perspektivě pak k vývoji nových léčebných postupů farmakologických.

**Klíčová slova:** nízkoenergetická dieta – obezita – redukce váhy – tuková tkáň

## Adaptation of adipose tissue to weight-reduction energy-restricted diet in obese individuals

### Summary

Obesity is associated with a number of metabolic disorders that lead to the development of type 2 diabetes, hyperlipidemia and ultimately cardiovascular diseases. An important role in the pathogenesis of metabolic disorders accompanying obesity is probably played by the alterations of adipose tissue characteristics: metabolic, endocrine and immune functions. The key component of obesity treatment, the weight-reduction energy-restricted diet, leads not only to the reduction of weight (specifically fat mass), but also to correction of obesity accompanying metabolic disorders. The mechanisms which mediate the metabolic effect of the weight-reduction energy-restricted diet, are unclear. It can be assumed that the weight-reduction diet “corrects” the impaired functions of the obese individual’s adipose tissue and, subsequently, of the resulting metabolic disorders. The following text presents an overview of the changes of morphological and functional characteristics of adipose tissue that are induced by weight-reduction energy-restricted diets in obese individuals: the energy-restricted diet and the associated weight reduction cause a change in the size and differentiation of adipocytes, a change of metabolic functions, primarily of the regulation of adipose tissue lipolysis and lipogenesis, change in the regulation of endocrine functions and, finally, they lead to the change in the immune function indicators, i.e. adipose tissue infiltration with immune cells and secretion of a spectrum of cytokines. The knowledge about the mechanisms of favourable metabolic effects of energy-restricted diets may lead to an advancement in non-pharmacological procedures of therapy for obesity and its complications, and, in the longer, term to the development of new therapeutic pharmacological procedures.

**Key words:** energy-restricted diet – obesity – weight reduction – adipose tissue

## Úvod

Obezita se považuje za pandemii 21. století. Závažnost obezity spočívá v tom, že je spojena se vznikem řady metabolických poruch (např. inzulinové resistance), které vedou k rozvoji diabetu 2. typu (DM2T), hyperlipidemií, a následně chorob kardiovaskulárních u obézních jedinců. Cílem léčby obezity je tak především úprava zmíněných metabolických poruch. Klíčovou složkou léčby obezity je nízkoeenergetická dieta navozující redukci tělesné hmotnosti. Již redukce váhy o 5–10 % je spojena se zlepšením metabolického profilu a úpravě metabolických poruch obézního jedince. Přestože příznivé metabolické účinky redukčních nízkoeenergetických diet byly mnohokrát demonstrovány, regulační mechanismy těchto dietou navozených změn nejsou stále zřejmé. Výzkum patofyziologického podkladu dietou navozených změn se v posledních dekádách soustředil na úlohu tukové tkáně. To bylo podmíněno rychlým vývojem metod výzkumu tukové tkáně na buněčné a molekulární úrovni. Pomocí nových přístupů bylo ukázáno, že tuková tkáň není pouhým rezervoárem energie ve formě triacylglycerolů, ale je mocným endokrinním orgánem a orgánem, který reguluje a je regulován imunitním stavem organismu. Ve velké řadě studií bylo prokázáno, že obezita, tj. expanze tukové tkáně, je spojena s mnohočetnými odchylkami jak v metabolismu tukové tkáně, tak v její endokrinní funkci. Dále bylo ukázáno, že obezita je spojena s prozánětlivým stavem tukové tkáně, mezi jehož charakteristiky náleží zvýšená infiltrace tukové tkáně makrofágy, lymfocyty a dalšími imunitními buňkami a alterovaná sekrece prozánětlivých cytokinů buňkami tukové tkáně. V oblasti buněčných charakteristik jsou zkoumány regulační faktory expanze tukové tkáně: byly ukázány poruchy v diferenciaci tukových buněk u obézních ve srovnání s neobézními a ukázány rozdíly v diferenciaci mezi různými typy (hypertrofická vs hyperplastická) obezity.

Výše zmíněné poruchy funkce tukové tkáně u obézních jsou spojeny s metabolickými poruchami na úrovni celého organismu, např. stupeň inzulinové resistance koreluje s infiltrací podkožní tukové tkáně makrofágy a s expresí resp. sekrecí prozánětlivých cytokinů [1,2]. Na mechanistické úrovni byly osvětleny některé cesty, jimiž prozánětlivé cytokiny (např. TNF $\alpha$ ) ovlivňují inzulinovou signalizaci, a tím i inzulinovou citlivost [3]. Je třeba zdůraznit, že řada souvislostí mezi charakteristikami tukové tkáně a alteracemi metabolického profilu na úrovni celého organismu byla demonstrována na zvířecích experimentálních modelech a u člověka jsou často méně zřetelné, resp. více variabilní.

Je zřejmé, že paralelně s tím jak se tuková tkáň stala centrem výzkumu patofyziologického podkladu metabolických poruch spojených s obezitou, soustředila se na ni pozornost i ve výzkumu patofyziologie metabolických změn navozených léčbou obezity, v níž redukční dieta zaujímá klíčové místo. Lze předpokládat, že příznivé změny metabolického stavu navozené redukční dietou jsou podmíněny úpravou alterované funkce tukové tkáně obézního jedince. V následujícím textu je prezen-

tován přehled některých ze studií, v nichž byly sledovány účinky redukční diety na charakteristiky tukové tkáně.

## Vliv redukční diety na rozměr adipocytu. Úloha hypertrofické vs hyperplastické obezity

Redukční dieta vede u obézních ke snížení množství celkového tělesného tuku. Podkladem snížení tělesného tuku je zmenšení – snížení rozměrů – hypertrofického „obézního“ adipocytu. Redukce váhy není zřejmě provázána snížením množství tukových buněk [4,5]. Průměrná velikost adipocytu v podkožní tukové tkáni se snížila o 11 % při krátkodobých přísných nízkoeenergetických dietách (very low calorie diet – VLCD) [6], tj. dietách s příjmem do 800 kcal/den, a o 15–20 % po 3měsíční nízkoeenergetické dietě (režim s 1 200–1 500 kcal/den) [7]. Nicméně v tukové tkáni obézního jsou přítomny adipocyty s širokým spektrem velikostí, tj. vedle frakce adipocytů hypertrofických jsou přítomny i frakce adipocytů „malých“ rozměrů. Studie posuzující změny v rozložení velikosti adipocytů ukázaly, že redukční dieta vede ke snížení velikosti ve frakci adipocytů hypertrofických a nemění se velikost ve frakci malých adipocytů [8,9].

Tyto výsledky nasvědčují tomu, že jedinci s větším podílem hypertrofických adipocytů, tj. s obezitou označovanou jako hypertrofická, budou odpovídat na redukční režim větším snížením tukové hmoty než jedinci s větším podílem malých adipocytů, tj. s obezitou hyperplastickou. Připomínáme, že u obezity hypertrofické je zvýšení množství tělesného tuku dáno zvětšením adipocytu při neměnném celkovém množství adipocytů, zatímco u obezity hyperplastické je zvýšení dáno zvýšením počtu tukových buněk bez významného zvýšení velikosti adipocytu.

V souvislosti s výše uvedenými rozdíly v odpovědi jednotlivých frakcí adipocytů na dietní režim bylo ukázáno, že jedinci s hypertrofickou obezitou reagují citlivěji na redukční režim i stran zlepšení metabolických ukazatelů: vykazovali vyšší zlepšení inzulinové resistance a větší pokles inzulinemie ve srovnání s jedinci s obezitou hyperplastickou [10].

Je třeba připomenout, že rozdíly v metabolickém profilu mezi hypertrofickou a hyperplastickou obezitou jsou přítomny již v bazálním stavu, tj. stavu před dietou. Hypertrofická obezita je spojena s vyšší inzulinovou rezistencí, vyšší inzulinemií nalačno, vyšší triglyceridemií, vyšší hladinou apolipoproteinu B [11]. Na molekulární resp. funkční úrovni vykazují hypertrofické adipocyty řadu poruch: zvýšenou bazální a stimulovanou lipolýzu [12], zvýšenou aktivitu lipoproteinové lipázy [13], sníženou de novo lipogenezu [14]. Vyznačují se také zvýšenou sekrecí leptinu a zvýšenou prozánětlivou aktivitou, tj. zvýšenou sekrecí řady prozánětlivých cytokinů, a sníženou sekrecí protizánětlivého cytokinu IL10 [15].

## Vliv redukční diety na diferenciaci preadipocytů

Velikost a počet adipocytů souvisí úzce s rychlostí vzniku adipocytů z jejich méně diferencovaných prekurzorů –

preadipocytů přítomných v tukové tkáni. Vznik nových adipocytů má 2 fáze: proliferace preadipocytů a jejich diferenciace do funkčních adipocytů. Ukázalo se, že u jedinců s hypertrofickou obezitou byla snížena diferenciace preadipocytů: nalezeny byly dokonce pozitivní korelace mezi snížením diferenciace a velikostí adipocytu [16]. V naší prospektivní studii jsme zjistili, že dietou navozená redukce váhy – provázená snížením velikosti adipocytu – je spojena se zvýšenou diferenciací preadipocytů, a tedy zvýšenou adipogenezou [17]. Tento nálezn je v souladu se studií Lofgren et al, v níž byla pozorována hyperplazie tukové tkáně u postobézních žen ve srovnání s neobézními ženami se srovnatelným množstvím tělesného tuku [18]. Přestože je počet adipocytů pokládán v dospělosti za relativně neměnný [4], zdá se, že po redukci váhy může docházet k mobilizaci preadipocytů v tukové tkáni. Zvýšená adipogeneza tak může být jedním z mechanismů, který přispívá k velmi často pozorované tendenci opětného zvýšení váhy po ukončení redukčního režimu. Mechanismus tohoto zvratu ke zvýšení adipogenezy není zřejmý. Zvýšená diferenciace je provázena i zvýšenou lipogenezou de novo [17].

### Nízkoenergetická dieta a lipolýza v tukové tkáni

Podkladem snížení velikosti adipocytů při nízkoenergetické dietě je zvýšená degradace triacylglycerolů (TAG) v tukové tkáni v procesu lipolýzy za vzniku volných mastných kyselin (VMK) a glycerolu. TAG jsou v tukové tkáni hydrolyzovány 3 lipázami: adiposetriglycerid lipázou (ATGL), hormon-senzitivní lipázou (HSL) a monoaacylglycerol lipázou (MGL).

Lipolýza je regulována řadou hormonálních signálů: katecholaminy, inzulinem, atriálním natriuretickým peptidem (ANP) a růstovým hormonem. Lipolytický účinek vykazuje také řada cytokinů produkovaných v tukové tkáni, např. IL6 či TNF $\alpha$ , takže můžeme mluvit o parakrinní regulaci lipolýzy. Obezita je spojena s poruchami regulace lipolýzy (viz i výše): zvýšenou bazální lipolýzou a sníženou citlivostí k stimulaci lipolýzy katecholaminy či ANP [19,20].

Dietní intervence vede ke změnám regulace lipolýzy: již krátkodobá kalorická restrikce, jakou je 22hodinové hladovění, vedla ke vzestupu bazální i stimulované lipolýzy u neobézních jedinců [21]. Obézní jedinci byli vůči tomuto efektu hladovění refrakterní. V naší studii jsme však pozorovali aktivaci lipolýzy i u obézních žen: po 2 dnech VLCD (800 kcal/den) bylo pozorováno zvýšení exprese HSL v tukové tkáni a zvýšené uvolňování glycerolu z explantů tukové tkáně [22].

Aktivace lipolýzy přetrvává dle velké části studií i po měsíci přísné nízkoenergetické diety: vyšší je jak citlivost ke stimulaci lipolýzy katecholaminy či ANP in vivo [23,24] a in vitro [6], tak i exprese HSL [6]. Ukazatelé aktivity jsou variabilní při pokračování redukčního režimu [7,25] po dobu 2–3 měsíců. U obézních, u nichž je redukováná váha udržována delší dobu (1–3 roky), je pozorováno snížení ukazatelů jak bazální, tak stimulované lipolýzy [26]. Regulace lipolýzy, a tím i mobilizace základního energie-

tického substrátu, tj. volných mastných kyselin (VMK), z tukové tkáně do cirkulace, se tak mění v závislosti na fázi dietního režimu a energetických potřebách organismu. Souhrnně je zřejmé, že změny vyvolané redukčním režimem mají příznivý efekt, protože směřují k úpravě poruch regulace lipolýzy pozorované u obézních.

Je důležité připomenout, že VMK nejsou pouze energetickým substrátem, ale jsou i klíčovými signálními molekulami, které se podílejí na regulaci řady procesů jak v tukové tkáni, tak v ostatních orgánech (játra, kosterní sval, slinivka břišní): inzulinové rezistence v kosterním svalu a játrech a následně i na celotělové úrovni, infiltrace a funkce makrofágů v TT, sekrece myokininů v kosterním svalu, sekrece a apoptóza B-buněk pankreatu aj. Měníci se mobilizace mastných kyselin během redukčního režimu může tak být podkladem specifické dynamiky inzulinové rezistence, imunitního stavu a dalších v jednotlivých fázích redukčních režimů.

### Lipogeneza

Syntéza triacylglycerolů v tukové buňce je uskutečňována buď cestou reesterifikace mastných kyselin nebo de novo lipogenezou (DNL). DNL využívá glukózy transportované do adipocytu pomocí přenašeče GLUT4. Zasahuje tedy jak do metabolismu lipidů, tak metabolismu sacharidů. Navíc některé ze syntetizovaných mastných kyselin (palmitoleát) působí jako signální molekuly a ovlivňují mj. signalizaci inzulinu. DNL se tak těmito – a snad i jinými – cestami podílí na regulaci inzulinové senzitivity organismu. V klinických studiích byla DNL snížena u obézních subjektů [14,27]. V souladu s tím bylo pozorováno snížení exprese jednoho z transkripčního regulačních faktorů DNL, ChREBP, u obézních inzulin-rezistentních jedinců [27]. Po redukci váhy dochází ke korekci porušené DNL: tj. ke zvýšení exprese genů lipogenezy (*FASN*, *DGAT2*, *SCD1*, *ACLY*) [17] a současně i transkripčního regulačního faktoru lipogenezy ChREBPa [27]. Na rozdíl od dlouhodobé redukční diety dochází v akutní fázi kalorické restrikce již po 2 dnech a dále po měsíci VLCD ke snížení exprese lipogenetických genů a regulatorního ChREBPa [22].

Rozdílná dynamika DNL a ChREBP v různých fázích dietního redukčního režimu může být podmíněna výše zmíněnou (viz kapitola Lipolýza) specifickou dynamikou HSL: dle některých zatím nepublikovaných sdělení se HSL podílí na regulaci DNL a jejího transkripčního regulačního faktoru ChREBP. Vzhledem k výše uvedené prokázané souvislosti mezi snížením DNL a inzulinovou rezistencí (mechanismy této souvislosti jsou jen částečně osvětleny) mohou být změny v DNL během redukčního režimu významným faktorem přispívajícím k dietou navozeným změnám inzulinové rezistence.

### Adipokiny při redukční nízkoenergetické dietě

V posledních dekádách byla demonstrována mnohotná endokrinní funkce tukové tkáně (TT) vyjádřená sekrecí proteinů povahy hormonů, cytokinů, chemoatraktantů, souhrnně někdy nazývaných adipokiny. Velká část adipokinů produkovaných buňkami TT (adipocyty nebo buň-

kami stromavaskulární frakce, tj. makrofágy, lymfocyty, endoteliemi) má metabolické účinky v TT samé a orgánech vzdálených. U obézních byly prokázány mnohočetné odchylky v produkci a sekreci adipokinů: mnohé z nich jsou tak považovány za podklad metabolických poruch spojených s obezitou. Velká část studií s redukčními programy se proto soustředila na sledování dietou navozených změn v produkci adipokinů. V tomto přehledu se omezíme na přehled účinků redukční diety na ukazatele produkce adipokinů přímo v TT, tj. exprese genů a sekrece příslušného proteinu a pomineme studie účinků diety na hladiny adipokinů v cirkulaci.

### Adipokiny produkované adipocyty

#### Leptin

Jak krátkodobé VLCD [28], tak i déleodobé (10–12 týdnů) [29] i dlouhodobé (6 měsíců) [28] redukční diety vedou ke snížení exprese i sekrece leptinu v TT. Nicméně změny ukazatelů produkce leptinu nebyly prokázány po 2 dnech VLCD [22] nebo krátkodobém hladovění [30]. Tyto výsledky mohou nasvědčovat tomu, že změny produkce leptinu jsou podmíněny snížením velikosti adipocytu (k níž nedochází při krátkodobé kalorické restrikci) a ne kalorickou restrikcí per se. Zvýšení sekrece a exprese leptinu se zvětšením velikosti adipocytu bylo demonstrováno na izolovaných adipocytech, jak uvedeno výše [15]. Je třeba připomenout, že v našich vlastních studiích byl leptin jediným adipokinem, jehož dietou navozené změny (pokles) korelovaly se snížením inzulinové rezistence [28]. To by mohlo nasvědčovat významné roli leptinu v regulaci inzulinové rezistence: mezi regulačními mechanismy lze uvažovat o vlivu leptinu na adipozitu, lipotoxicitu, vzájemné interakci s inzulinem, vlivu na oxidaci VMK ve svalu aj [31].

#### Adiponektin

Ve většině studií VLCD ani delší redukční režimy nevyvolaly změny ukazatelů produkce adiponektinu v TT (např. [28,32]), a to i v přítomnosti významného dietou navozeného poklesu inzulinové rezistence. Nicméně, ve studiích s výraznou redukcí váhy byl očekávaný vzestup exprese adiponektinu pozorován [33]. Výsledky nepotvrzují zřetelně úlohu adiponektinu v poklesu inzulinové rezistence při redukčních režimech.

### Adipokiny/chemokiny/cytokiny produkované převážně v buňkách stromavaskulární frakce

Produkce prozánětlivých adipokinů v TT je u obézních jedinců zvýšena. Vzhledem k nepříznivým metabolickým účinkům stromavaskulárních adipokinů/cytokinů jsou poruchy jejich produkce pokládány za jeden z významných podkladů metabolických poruch spojených s obezitou. Potenciální vliv redukčních režimů na produkci prozánětlivých adipokinů byl předmětem řady studií. Výsledky jsou variabilní: určitá část ukazuje očekávané snížení ukazatelů produkce (tj. mRNA exprese a sekrece) po redukčním režimu trvajícím 10 týdnů až 6 měsíců u klasických prozánětlivých adipokinů/cytokinů jako TNFα [29,34], IL6 [28,29,33], IL8 [29], MCP1 [28]. V naší studii [28] sledující

expresi a sekreci adipokinů během několika fázové dietní intervence (sestavující z úvodní VLCD a následné fáze stabilizace váhy) jsme ukázali:

- že na redukční režim odlišně odpovídají adipokiny produkované v adipocytech se srovnání s těmi, které pocházejí přednostně z buněk stromavaskulární frakce a
- že odpověď adipokinů v obou skupinách byla výrazně závislá na době trvání a míře kalorické restrikce: byla rozdílná na konci 6měsíčního redukčního režimu ve srovnání s 1měsíční VLCD

Obdobný výsledek byl potvrzen v další studii, v níž byl sledován transkriptom většího spektra genů [35]:

- zřetelně se lišila odpověď genové exprese po 1 měsíci VLCD od odpovědi po 6měsíční intervenci
- lišila se dynamika odpovědi genů exprimovaných v adipocytech a regulujících metabolismus od genů exprimovaných převážně v makrofázích a podílejících se na regulaci imunitního stavu TT. Po VLCD byly adipocytární geny down-regulovány a během další fáze redukčního režimu jejich exprese stoupala, zatímco geny makrofágové byly up-regulovány během VLCD a klesaly během následující fáze redukčního režimu. Obdobná závislost genové regulace na fázi dietní intervence byla ukázána i v dalších studiích [36]

Ve výše zmíněných studiích nicméně nebyly prokázány souvislosti (korelace) mezi dietou navozenými změnami inzulinové rezistence a změnami exprese sledovaných genů s výjimkou, jak výše uvedeno, leptinu: výsledky tedy neprokazují dominantní úlohu adipokinů produkovaných v TT v regulaci inzulinové rezistence během redukčních režimů. Možné mechanismy působení leptinu ve vztahu k regulaci inzulinové rezistence byly zmíněny výše.

V některých studiích bylo sledováno možné využití transkriptomu pro predikci individuální odpovědi na redukční režim, tedy pro event. personalizaci dietní léčby. Mutch et al analyzovali transkriptom podkožní TT u skupiny obézních před zahájením diety a sledovali vztah mezi transkriptomem a dietou navozenou váhovou redukcí. Přestože našli 100 genů s odlišnou expresí u jedinců s dobrou odpovědí na redukční režim ve srovnání s non-respondéry, pokládají prediktivní sílu transkriptomu za nízkou [37]. V jiné studii s obdobným zaměřením titíž autoři [38] našli pro některé cluster genů odlišnou expresi u jedinců s relapsem obezity (resp. opětovným vzestupem váhy v době 6 měsíců) po předcházející dietou navozené redukci ve srovnání s jedinci bez relapsu: prediktivní síla byla opět hodnocena jako nízká.

### Infiltrace tukové tkáně makrofágy a redukční nízkoeenergetická dieta

Prozánětlivý stav tukové tkáně u obézních jedinců je charakterizován, vedle zvýšené sekrece prozánětlivých cytokinů, zvýšenou infiltrací TT makrofágy, případně dalšími imunitními buňkami. Řada studií sledovala vliv redukčních režimů na tuto složku porušené buněčné rovnováhy v TT. Výše zmíněné studie genové exprese [35]

ukázaly pokles exprese některých z markerů makrofágů po redukčním režimu nasvědčující poklesu obsahu makrofágů v TT. Přímý průkaz poklesu obsahu makrofágů v TT při dietním režimu podali Canello et al [39] imunohistochemickými metodami. Alternativní metodou, průtokovou cytometrií, jsme v naší vlastní studii prokázali snížení obsahu makrofágů v TT po 6měsíční redukční intervenci [40]. Podkladem snížení infiltrace makrofágy může být pokles produkce chemoatraktantů produkovaných v TT, např. MCP1, PLAUR, HIF3, CXCL5, zjištěný v těchto studiích i ve studiích výše zmíněných [28,29]. Předpokládána je i významná role volných mastných kyselin uvolňovaných z adipocytu: na experimentálním modelu myši byla ukázána přímá korelace mezi obsahem makrofágů v TT a mírou lipolýzy v TT, resp. hladinou VMK v cirkulaci [41]. Prozkoumání signální cesty chemoatraktivního působení VMK je atraktivní cesta současného výzkumu TT.

Tkáňové makrofágy se vyskytují ve stavech s různými stupni prozánětlivé aktivity: s klasickou aktivací, považovanou za prozánětlivou (makrofágy označované jako M1), a alternativní aktivací protizánětlivou (makrofágy M2). Uvedené fenotypy makrofágů jsou indukovány řadou signálů prostředí. Funkčně se liší např. spektrem produkovaných cytokinů: prozánětlivými u M1 a protizánětlivými (např. IL10) u M2.

Vliv redukčního režimu na fenotyp makrofágů byl sledován v několika studiích: Aron-Wisniewsky et al [42] zjistili pokles poměru M1/M2, tedy přesun fenotypu ve směru protizánětlivých makrofágů, zatímco Kovacikova et al nenalezli ve výše uvedené studii, v níž byl pozorován pokles obsahu makrofágů při redukci váhy, změnu v zastoupení obou fenotypů [40].

Při hodnocení těchto výsledků je třeba vzít v úvahu skutečnost, že dělení na M1 vs. M2 fenotyp makrofágů, využitelné velmi dobře na experimentálních zvířecích modelech, je obtížněji použitelné u člověka: fenotypická diverzita makrofágů v TT člověka vyžaduje rozšíření jednoduchého konceptu dvou fenotypů.

## Viscerální vs podkožní tuk

Všechny výše uvedené výsledky týkající se prospektivních intervenčních dietních studií byly získány analýzou vzorků podkožní tukové tkáně, většinou z abdominální oblasti.

Molekulární analýzy viscerálního tuku, který je dle velké řady prací důležitější determinantou metabolických poruch u obezity než tuk podkožní, byly u člověka – ze zřejmých etických důvodů – prováděny pouze ve studiích průřezových. Nicméně, při redukčních dietách s mírnými úbytky váhy a při VLCD s dobou trvání do 4 týdnů je přednostně redukován právě viscerální tuk [43], zatímco při delších dietních intervencích a výraznějších redukcích váhy jsou příspěvky obou tukových depot pravděpodobně obdobné [43]. Lze tedy předpokládat, že důležitou roli v patogenezi metabolických změn při kratších dietních intervencích hrají změny probíhající ve viscerální tukové tkáni – v adipocytech

i stromavaskulární frakci – a změny v podkožní tukové tkáni nemusí tak být dostatečně reprezentativní. Nicméně, diskuse o roli viscerální tukové tkáně v patogenezi metabolických poruch spojených s obezitou je velmi široká a přesahuje rámec tohoto sdělení.

## Závěr

Tuková tkáň se stala centrem pozornosti výzkumu patogeneze obezity, diabetu 2. typu, i kardiovaskulárních chorob. Jedním z důvodů je snadná dostupnost tohoto tkáňového depot a přístupnost pro široké spektrum moderních analytických metod včetně transkriptomiky, proteomiky, metylomiky aj. TT je klíčovým článkem v regulaci homeostázy organismu a zásadním interfacem mezi signály vycházejícími z prostředí a stavem organismu. V TT je ukládána většina přijaté energie ve formě triacylglycerolů a, v závislosti na množství přijaté a uložené energie, TT zprostředkovává regulace metabolického, endokrinního a imunitního stavu TT samotné, dalších orgánů (játra, kosterní sval, slinivka břišní, mozek) a celého organismu. Studie regulace funkce a morfologie TT a jejího vlivu na ostatní zmíněné orgány v bazálních podmínkách a v dynamických situacích, jako je intervence dietou či pohybovou aktivitou, jsou ideálním polem pro demonstraci „dialogu“ mezi buněčnými populacemi v daném orgánu či „dialogu“ mezi jednotlivými orgány. Poznávací postupy získané na poli výzkumu TT tak mohou být inspirací při výzkumu dalších orgánů s významnou úlohou v regulaci homeostázy organismu.

*Tato práce byla podporována grantem GAČR 16–140485 a grantem AZV 16–29182A.*

## Literatura

1. Klimcakova E, Roussel B, Kovacova Z et al. Macrophage gene expression is related to obesity and the metabolic syndrome in human subcutaneous fat as well as in visceral fat. *Diabetologia* 2011; 54(4): 876–887. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-2014-3>>.
2. Klimcakova E, Roussel B, Marquez-Quinones A et al. Worsening of obesity and metabolic status yields similar molecular adaptations in human subcutaneous and visceral adipose tissue: decreased metabolism and increased immune response. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E73–E82. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1575>>.
3. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$ . *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(3): 183–194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/13813450802181047>>. Erratum in *Arch Physiol Biochem* 2009; 115(2): 117.
4. Spalding KL, Arner E, Westermark PO et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453(7196): 783–787. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature06902>>.
5. Arner P, Bernard S, Salehpour M et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature* 2011; 478(7367): 110–113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature10426>>.
6. Štich V, Harant I, De Glisezinski I et al. Adipose tissue lipolysis and hormone-sensitive lipase expression during very-low-calorie diet in obese female identical twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(3): 739–744.
7. Mauriege P, Imbeault P, Langin D et al. Regional and gender variations in adipose tissue lipolysis in response to weight loss. *J Lipid Res* 1999; 40(9): 1559–1571.
8. Pasarica M, Tchoukalova YD, Heilbronn LK et al. Differential effect of weight loss on adipocyte size subfractions in patients with type

- 2 diabetes. *Obesity* (Silver Spring) 2009; 17(10): 1976–1978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.219>>.
9. Guo W, Bigornia S, Leizerman I et al. New scanning electron microscopic method for determination of adipocyte size in humans and mice. *Obesity* (Silver Spring) 2007; 15(7): 1657–1665.
10. Eriksson-Hogling D, Andersson DP, Backdahl J et al. Adipose tissue morphology predicts improved insulin sensitivity following moderate or pronounced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(6): 893–898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.18>>.
11. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H et al. Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 2010; 53(12): 2496–2503. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1889-3>>.
12. Jacobsson B, Smith U. Effect of cell size on lipolysis and antilipolytic action of insulin in human fat cells. *J Lipid Res* 1972; 13(5): 651–656.
13. Votruba SB, Jensen MD. Sex differences in abdominal, gluteal, and thigh LPL activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(6): E1823–E1828.
14. Roberts R, Alberty-Huber C, Herder C et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 2009; 52(5): 882–890. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1300-4>>.
15. Skurk T, Alberty-Huber C, Herder C et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1023–1033.
16. Isaksson P, Hammarstedt A, Gustafson B et al. Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and inflammation. *Diabetes* 2009; 58(7): 1550–1557. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1770>>.
17. Rossmeislova L, Malisova L, Kracmerova J et al. Weight loss improves the adipogenic capacity of human preadipocytes and modulates their secretory profile. *Diabetes* 2013; 62(6): 1990–1995. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db12-0986>>.
18. Lofgren P, Andersson I, Adolfsson B et al. Long-term prospective and controlled studies demonstrate adipose tissue hypercellularity and relative leptin deficiency in the postobese state. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6207–6213.
19. Lafontan M, Langin D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009; 48(5): 275–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2009.05.001>>.
20. Reynisdottir S, Eriksson M, Angelin B et al. Impaired activation of adipocyte lipolysis in familial combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2161–2169.
21. Horowitz JF, Coppack SW, Paramore D et al. Effect of short-term fasting on lipid kinetics in lean and obese women. *Am J Physiol* 1999; 276(2 Pt 1): E278–E284.
22. Siklova M, Rossmeislova L et al. The effect of 2 days very-low calorie diet on cytokines in adipose tissue and in plasma in obese women. *Diabetologia* 2014; 57(Suppl 1): S280–S285.
23. Barbe P, Stich V, Galitzky J et al. In vivo increase in beta-adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue of obese subjects submitted to a hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 63–69.
24. Sengenès C, Stich V, Berlan M et al. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(1): 24–32.
25. Jocken JW, Langin D, Smit E et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2292–2299.
26. Lofgren P, Hoffstedt J, Naslund E et al. Prospective and controlled studies of the actions of insulin and catecholamine in fat cells of obese women following weight reduction. *Diabetologia* 2005; 48(11): 2334–2342.
27. Eissing L, Scherer T, Todter K et al. De novo lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP- $\beta$  and metabolic health. *Nat Commun* 2013; 4: 1528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms2537>>.
28. Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, Polak J et al. Adipose tissue secretion and expression of adipocyte-produced and stromal vascular fraction-produced adipokines vary during multiple phases of weight-reducing dietary intervention in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): E1176–E1181. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-2380>>.
29. Arvidsson E, Viguerie N, Andersson I et al. Effects of different hypocaloric diets on protein secretion from adipose tissue of obese women. *Diabetes* 2004; 53(8): 1966–1971.
30. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996; 98(2): 251–255.
31. Paz-Filho G, Mastroradi C, Wong ML et al. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 3): S549–S555. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.105571>>.
32. Garaulet M, Viguerie N, Porubsky S et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 756–760.
33. Moschen AR, Molnar C, Geiger S et al. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumour necrosis factor  $\alpha$  expression. *Gut* 2010; 59(9): 1259–1264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.214577>>.
34. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K et al. Opposite regulation of interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  by weight loss. *Obes Res* 2002; 10(6): 499–506.
35. Capel F, Klimcakova E, Viguerie N et al. Macrophages and adipocytes in human obesity: adipose tissue gene expression and insulin sensitivity during calorie restriction and weight stabilization. *Diabetes* 2009; 58(7): 1558–1567. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db09-0033>>.
36. Franck N, Gummesson A, Jernas M et al. Identification of adipocyte genes regulated by caloric intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): E413–E418. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2534>>.
37. Mutch DM, Temanni MR, Henegar C et al. Adipose gene expression prior to weight loss can differentiate and weakly predict dietary responders. *PLoS One* 2007; 2(12): e1344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001344>>.
38. Mutch DM, Pers TH, Temanni MR et al. A distinct adipose tissue gene expression response to caloric restriction predicts 6-mo weight maintenance in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1399–1409. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.006858>>.
39. Cancellaro R, Henegar C, Viguerie N et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005; 54(8): 2277–2286.
40. Kovacikova M, Sengenès C, Kovacova Z et al. Dietary intervention-induced weight loss decreases macrophage content in adipose tissue of obese women. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35(1): 91–98. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.112>>.
41. Kosteli A, Sugaru E, Haemmerle G et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest* 2010; 120(10): 3466–3479. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI42845>>.
42. Aron-Wisniewsky J, Tordjman J, Poitou C et al. Human adipose tissue macrophages: m1 and m2 cell surface markers in subcutaneous and omental depots and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(11): 4619–4623. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0925>>.
43. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(4): 619–628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0803761>>.

prof. MUDr. Vladimír Štich, Ph.D.

✉ [vladimir.stich@lf3.cuni.cz](mailto:vladimir.stich@lf3.cuni.cz)

Ústav tělovýchovného lékařství 3. LF UK a FN KV, Praha  
[www.lf3.cuni.cz](http://www.lf3.cuni.cz)

Doručeno do redakce 31. 8. 2016

Přijato po recenzi 29. 9. 2016