

ObezitaEDUC 2017

Projekt Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

predsedníčka Obezitologickej sekcie SDS



Súčasná možnosti ovplyvnenia morfológických a funkčných vlastností bieleho a hnedého tukového tkaniva u pacientov s obezitou

Mgr. Zuzana Janáková¹, MUDr. RNDr. Lukáš Varga, PhD.^{2,3}, doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD.^{1,3,4},
Mgr. Jozef Ukropec, DrSc.³

¹Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

²Klinika otorinolaryngológie a chirurgie hlavy a krku, Lekárska fakulta UK, Bratislava

³Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

⁴Katedra športovej kinantropológie, Fakulta telesnej výchovy a športu UK, Bratislava

Biele tukové tkanivo je orgán, ktorý dokáže v adipocytoch akumulovať obrovské množstvo energie a v závislosti od stavu naplnenia energetických zásob produkovať celé spektrum bioaktívnych látok (adipokínov). Týmito mediátormi reguluje napríklad príjem potravy alebo metabolickú aktivitu tkanív s cieľom zabezpečiť asi všetky energeticky náročné biologické procesy v našom tele. Hnedé tukové tkanivo sa zasa špecializuje najmä na tvorbu tepla, ktoré dokáže veľmi elegantne vytvoriť využitím energie protónového gradientu na vnútornej membráne mitochondrií. Hnedý tuk produkuje tiež množstvo biologicky aktívnych látok (batokínov), ktoré sa podieľajú aj na regulácii metabolickej a redoxnej rovnováhy. V tele malých cicavcov tvorí hnedý tuk funkčne a morfológicky od bieleho tuku jednoznačne oddelený orgán, ktorého esenciálnou úlohou je tvoriť teplo v odpovedi na chlad. U človeka nájdeme takto definované tkanivo len zriedka, a to najmä v blízkosti veľkých ciev na krku. Oveľa častejšie pozorujeme hnedé tukové bunky roztrúsené či zosieťované vo vnútri bieleho tukového tkaniva. Takéto tkanivo označujeme ako béžové a o jeho schopnosti regulovať telesnú teplotu sa stále diskutuje. S určitou istotou však vieme, že metabolická aktivácia tohto tkaniva zvyšuje výdaj energie a mohla by sa tak využiť na zmiernenie negatívnych metabolických dôsledkov obezity. Obezita sa však spája s nadmerným ukladaním lipidov v tukových bunkách, a ak je ich kapacita uskladňovať lipidy prekročená, ukladajú sa tiež v hnedých tukových bunkách, v hepatocytoch či v bunkách kostrového svalu, čo limituje ich normálnu fyziologickú funkciu. Chlad či fyzická aktivita zatiaľ nie celkom známym mechanizmom indukujú hnednutie (metabolickú aktiváciu) tuku u človeka, a farmakologicky či nefarmakologicky navodená aktivácia týchto procesov by mohla mať terapeutický potenciál pre pacientov s obezitou. Objasnenie termogénnych mechanizmov však zatiaľ komplikuje obrovská bunková heterogenita a dynamika fyziologickej regulácie jednotlivých bunkových populácií hnedého a béžového tukového tkaniva u ľudí.

Kľúčové slová: tukové tkanivo, termogenéza, adaptačná plasticita, fyzická aktivita, otužovanie, obezita, metabolické zdravie

Current prospects in life-style and pharmacological control of adipose tissue morphological and functional characteristics in obese patients

White adipose tissue is an organ with an incredible ability to accumulate large amounts of energy in adipocytes. Depending on the energy availability, it produces specific spectra of biologically active substances (adipokines). These mediators could regulate food intake or tissue specific metabolic activity in order to support virtually all the energy demanding biological processes in our body. Brown adipose tissue, however, is a highly specialized thermogenic organ that utilizes energy of proton gradient on the inner mitochondrial membrane to generate heat. Brown fat also produces plenty of biologically active molecules (batokines) that are involved in regulating metabolic and redox balance. In small rodents, brown fat forms a functionally and morphologically distinct organ, with essential function in thermogenesis. In humans, we can sometimes find such defined tissue in a close proximity of large veins. But, much more often, we see brown fat cells scattered or intertwined within the white adipose tissue. Such tissue appears beige and its ability to regulate body temperature

is not clear. However, we certainly know that metabolic activation of beige adipose tissue in humans increases energy expenditure and could be employed to alleviate negative metabolic consequences of obesity. Obesity is, however, associated with excessive lipid accumulation in adipose cells and when their storage capacity is exceeded, lipids are stored in brown adipocytes, hepatocytes or myocytes, limiting thus their normal physiological functions. Cold and physical activity induce adipose tissue browning (metabolic activation) via not yet completely known mechanisms, and directed activation of these processes could in fact have therapeutic potential for obese patients. However, current understanding of the thermogenic mechanisms is confounded by the great cellular heterogeneity as well as by the dynamics in regulation of the activity and cellular organization of brown/beige adipose tissue in humans.

Key words: adipose tissue, thermogenesis, adaptive plasticity, physical activity, cold acclimation, obesity, metabolic health

Via pract., 2017, 14(4): 162–166

Biele tukové tkanivo

Biele tukové tkanivo je orgán dizajnovaný na čo najefektívnejšie uskladňovanie energetických zásob, ktorý súčasne umožňuje aj ich okamžitú mobilizáciu, a to v závislosti od aktuálnych energetických potrieb organizmu. Hyperplázia a hypertrofia tukových buniek sa spolu s remodeláciou extracelulárnej matricy významne podieľajú na obrovskej kapacite tukových buniek uskladňovať lipidy (1). Veľkosť tukových buniek je pritom výborným diagnostickým a prognostickým markerom metabolického zdravia človeka, a to nezávisle od indexu telesnej hmotnosti (BMI) (2). Zdravé tukové tkanivo navyše svojou endokrinnou aktivitou pozitívne ovplyvňuje inzulínovú senzitivitu, angiogénu, reprodukčný cyklus či kardiovaskulárne funkcie (3). Okrem klasických adipokínov proteínovej/peptidovej povahy (leptín, adiponektín a. i.) sa v súčasnosti veľká pozornosť venuje novým bioaktívnym látkam, ako sú sekretované enzýmy, signálne lipidy (lipokíny) či mikroRNA (4). Prekročenie objemovej kapacity tukových buniek pri dlhodobej nerovnováhe energetického metabolizmu často vedie k ich poškodeniu sprevádzanému chronickým zápalom a následne k ektopickému ukladaniu lipidov v kostrovom svalu, pečeni, pankrease, v hnedých tukových bunkách či dokonca v mozgu a v pľúcach, pričom sa pôsobením rozličných medziproduktov lipidového metabolizmu narušuje normálna fyziologická funkcia takto postihnutých orgánov (5, 6). K zhoršeniu metabolického stavu tukového tkaniva významne prispievajú aj prozápalové adipocytokíny (7).

Hnedé a béžové tukové tkanivo

Už dávno vieme, že malé cicavce aj ľudskí novorodenci majú okrem bieleho aj hnedé tukové tkanivo, ktoré má bohatú β -adrenergickú inerváciu, jeho mitochondrie obsahujú odpájací proteín (UCP-1) a sú pripravené využiť energiu lipidov (uložených v drobných lipidových kvapôčkach) na tvorbu tepla (obrázok 1). Hnedý tuk tak dokáže rýchlo reagovať na zníženie vonkajšej teploty odpojením protónového gradientu na

membráne mitochondrií od tvorby adenosín-trifosfátu (ATP) a premenou chemickej energie na teplo. Podobne ako biele tukové tkanivo, aj hnedý tuk uvoľňuje do systému biologicky aktívne látky nazývané „batokíny“ (z angl. skratky BAT – brown adipose tissue) (8). Pred niekoľkými rokmi sa pomocou ^{18}F FDG-PET zistilo, že aj dospelý človek má metabolicky aktívne hnedé tukové tkanivo, to najmä v supraklavikulárnej oblasti krku a paravertebrálne (9).

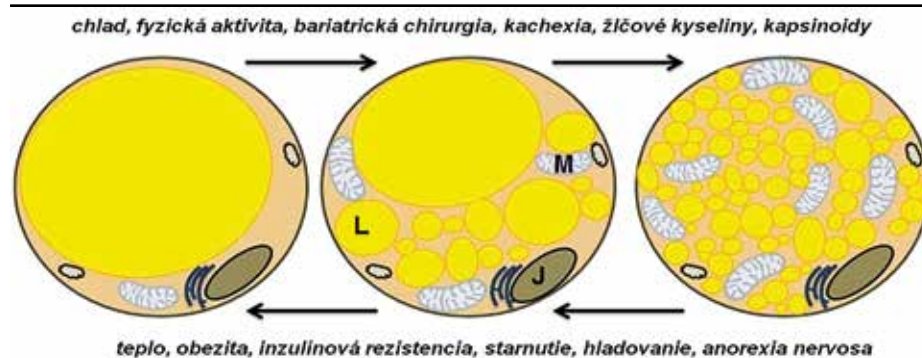
Veľké nadšenie panuje z dôkazov o možnej rediferenciacii bielych adipocytov na takzvané béžové adipocyty (z angl. beige/brite). Ide o multilokulárne tukové bunky, ktoré pravdepodobne vytvárajú akúsi sieťovitú štruktúru najmä vo vnútri bieleho tukového tkaniva uloženého v blízkosti veľkých ciev. Takýto histomorfologický obraz vidíme po adaptácii na chlad, ktorá indukuje remodeláciu/diferenciáciu a metabolickú aktiváciu béžových adipocytov takmer u každého z nás. Veľké rozdiely v bunkovom zložení a dynamike adaptačnej odpovede na chlad možno pozorovať v závislosti od konkrétnej anatomickej lokalizácie, teda od blízkosti veľkých ciev či od hustoty a typu inervácie tkaniva (10, 11). Schopnosť dynamicky reagovať na fyziologické a patofyziologické stimuly je daná obrovskou plasticitou tukového tkaniva. Zatiaľ čo v odpovedi na chlad tukové tkanivo hnedne, naopak, pri zvýšenej teplote a pozitívnej energetickej bilancii je schopné zmeniť svoj charakter späť

na biely (obrázok 1) (12). Primárnou úlohou hnedého či béžového tuku u tepelne izolovaného človeka v modernej spoločnosti už nemusí byť len tvorba tepla, ale uvažuje sa aj o jeho úlohe v regulácii bunkového oxidačného stresu (13). Bunkové a molekulárne procesy spojené s adaptačnou plasticitou tukového tkaniva v odpovedi na chlad však stále nie sú celkom objasnené, a to aj kvôli veľkej heterogenite rôznych populácií buniek v rámci hnedého tukového tkaniva (14).

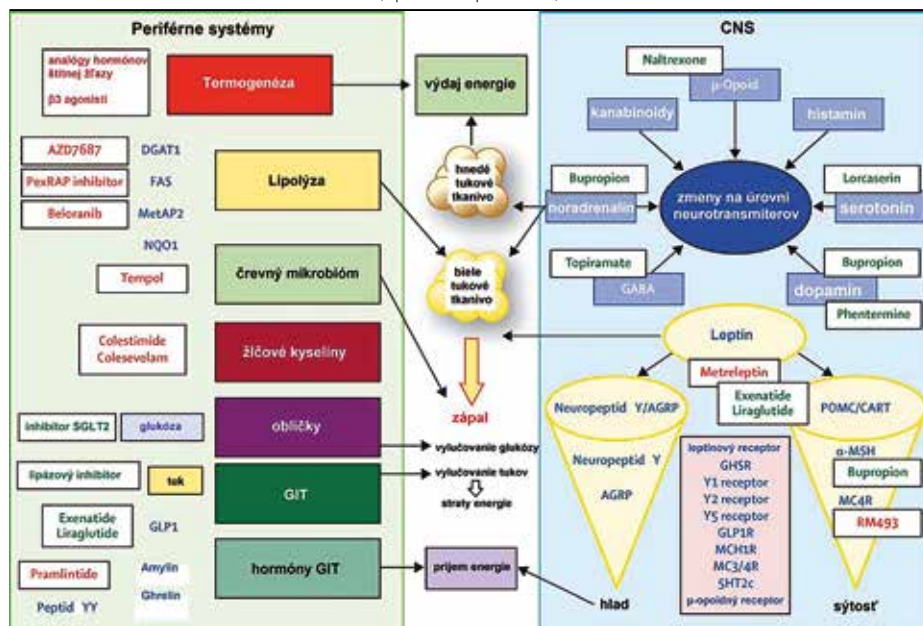
Tukové tkanivo pri zmenách energetického metabolizmu

Z doterajších meraní aktivity hnedého tuku u ľudí jednoznačne vyplýva, že jeho schopnosť metabolicky aktivovať hnedé tukové bunky klesá s obezitou aj s vekom, avšak nie je celkom jasné, či je obezita príčinou alebo dôsledkom nedostatočnej aktivity hnedého tuku (15). Zdá sa však, že redukcia obezity po bariatrickom chirurgickom zákroku dokáže aspoň u časti morbidne obézných pacientov zvýšiť metabolickú aktivitu hnedého tukového tkaniva (16, 17). Na druhej strane, dlhodobé hladovanie (54 hodín) u mladých štíhlych jedincov je spojené so znížením chladom indukovaného vychytávania glukózy v hnedom tuku, zatiaľ čo vychytávanie glukózy do iných metabolicky aktívnych periférnych tkanív (kostrový sval, viscerálny tuk, mozog a pečeň) nie je hladovaním ovplyvnené. Hladovanie tiež znižuje schopnosť tvoriť teplo netriaškovou

Obrázok 1. Schematické znázornenie histomorfologickej plasticity tukových buniek. V béžových (stred) a hnedých (vpravo) adipocytoch sa na rozdiel od bielych (vľavo) akumuluje veľké množstvo malých lipidových kvapôčiek (L) a mitochondrií (M) s vysokou respiračnou kapacitou, umožňujú okamžitú utilizáciu lipidov a mastných kyselín na tvorbu tepla (zdroj: autori)



Obrázok 2. Schematické znázornenie interakcie dostupných farmakologických prostriedkov na liečbu obezity s aktivitou hnedého a bieleho tukového tkaniva. Jednotlivé lieky sú postavené v blízkosti svojich cieľových orgánov, molekúl a mechanizmov, pričom lieky s účinkami na úrovni periférnych orgánov sú na ľavom paneli a tie s účinkami v CNS sú na pravom paneli. Výsledné modulačné účinky týchto liekov na energetickú rovnováhu definovanú metabolickou aktivitou hnedého a bieleho tukového tkaniva sú zobrazené v strede; zelené písmo – registrované lieky, červené písmo – liečivá v 1. – 3. fáze klinického skúšania. (upravené podľa 36)



termogénou, čo vedie k zníženiu teploty telesného jadra. Meranie respiračnej kapacity mitochondrií zo svalu pritom neprekázalo žiadne zmeny termogénnej kapacity kostrového svalu. Autori si poruchu termogénnej kapacity spojenú s hladovaním vysvetľujú kompenzačnou periférnou inzulínovou rezistenciou spojenou s významným zvýšením dostupnosti voľných mastných kyselín v plazme (18) a to môže byť mechanisticky veľmi podobné zníženiu vychytávania a využitia glukózy v hnedom tukovom tkanive pacientov s diabetom 2. typu (19).

Zaujímavé je, že zatiaľ čo anorexia nervosa sa spája s regresiou hnedého tuku, všetky skúmané zdravé ženy s prirodzenou podváhou ($n = 7$, BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$) mali hnedý tuk, ktorý už v termoneutrálnom prostredí jednoznačne vychytával glukózu, pričom táto bazálna metabolická aktivita hnedého tuku bola u žien s podváhou oveľa výraznejšia ako u kontrol s normálnym BMI. Metabolická aktivita hnedého tuku bola tiež pozitívne asociovaná s pokojovým výdajom energie, ako aj s mierou celotelového oxidatívneho metabolizmu mastných kyselín (nízkym respiračným kvocientom), čo naznačuje, že práve vysoká aktivita hnedého tuku by mohla byť dôvodom extrémnej štíhlosti týchto žien (20, 21). S hnutím omentálneho viscerálneho tukového tkaniva sa stretávame u pacientov s feochromocytómom, čo dokazuje, že aj typicky biele tukové tkanivo reaguje u dospelých ľudí metabolickou aktiváciou na chronicky zvýše-

nú adrenergickú stimuláciu (22). S dlhodobým uvoľňovaním adrenalínu na noradrenalín by mohlo súvisieť aj hnutie tukového tkaniva pri nádorovej kachexii, môže však takisto ísť o kompenzačný mechanizmus namierený proti podchladeniu pri významnej strate svalovej a tukovej hmoty či na zvládnutie oxidačného stresu (23).

Adaptácia tukového tkaniva na pravidelnú fyzickú aktivitu

Benefičné účinky cvičenia na metabolizmus a funkčnú kapacitu tukového tkaniva sú dobre známe. Fyzická aktivita znižuje veľkosť lipidových kvapôčok, pričom sa zvyšuje biogénéza i oxidatívna kapacita mitochondrií (24). Cvičenie tiež zvyšuje expresiu protizápalovo a antioxidantne pôsobiacich adipocytokínov (25). Adaptačné zmeny na úrovni tukového tkaniva sú dokonca také zásadné, že na zlepšenie glukózového metabolizmu u obéznych hlodavcov stačí transplantovať tukové tkanivo z trénujúcich jedincov (26).

Cvičenie navyše indukuje metabolickú aktiváciu tukového tkaniva, ktorá sa prejaví prítomnosťou multilokulárnych adipocytov (27). Jedným z pravdepodobných mechanizmov je pôsobenie myokínov produkovaných v kostrovom svalstve pri cvičení. Jeden z najznámejších mediátorov účinkov cvičenia na tukové tkanivo je irisín, ktorý zvyšuje expresiu markerov hnedých a bžových adipo-

cytov aj u zvierat s diétou navodenou obezitou (28, 29). Okrem irisínu však existuje viacero ďalších myokínov (napríklad IL-6, kyselina β -aminoisobutyrová, meteorin-like či myostatin), ale aj adipokínov a batokínov (predovšetkým fibroblastový rastový faktor 21 – FGF21), ktoré by mohli byť zapojené do regulácie metabolickej aktivity tukového tkaniva a aj takýmto mechanizmom sa podieľať na zlepšení energetického metabolizmu pri pravidelnom cvičení. A naopak, zmeny sekrecie a biologickej aktivity týchto bioaktívnych látok vplyvom dlhobehkej fyzickej inaktivity by sa mohli zúčastňovať na patogenéze chronických ochorení spojených s obezitou (30).

Chlad ako terapia obezity a metabolických ochorení

Z dostupných poznatkov je zatiaľ jednoznačné, že chlad predstavuje jeden z najvýznamnejších prostriedkov aktivácie adaptačnej termogénnej tukového tkaniva. Už 6-týždňové otužovanie (17°C , 2 h/denne) dokáže aktivovať termogénu v tukovom tkanive aj u tých jedincov, u ktorých nebola pred intervenciou metabolická aktivita hnedého tukového tkaniva vôbec detegovateľná. Pritom sa súčasne zvyšuje výdaj energie a znižuje sa telesná hmotnosť (31). Po 90 dňoch každodenného ochladzovania (20 min/deň) vo vode s postupne klesajúcou teplotou ($22^\circ\text{C} - 14^\circ\text{C}$) sa okrem telesnej hmotnosti upravil aj lipidový profil pacientov s hypercholesterolémiou (32). Dokonca aj jednorazová stimulácia chladom (5 – 8 hodín) dokázala u jedincov s metabolicky aktívnym hnedým tukom významne zvýšiť bazálny výdaj energie, oxidatívny metabolizmus glukózy aj inzulínovú senzitivitu (33). Prítomnosť metabolicky aktívneho hnedého tukového tkaniva je navyše u zdravých jedincov asociovaná s nižšou glykémiou (15) a s nižším respiračným kvocientom (34), a to nezávisle od veku, pohlavia či BMI.

Farmakologická aktivácia tukového tkaniva

V súčasnosti sú na trhu Európskej únie povolené tri antiobezitá: orlistat (inhibitor pankreatickej lipázy), naltrexón/bupropión (antagonista opioidných receptorov v kombinácii s inhibítorom spätného vychytávania dopamínu a noradrenalínu) a liraglutid (agonista GLP-1), pričom ďalšie sú v rozličných fázach klinického testovania (obrázok 2) (36). V súvislosti s objavom hnedého tukového tkaniva u človeka sa však snažia farmakologického výskumu zameriavajú aj na mechanizmy jeho metabolickej aktivity s cieľom zvýšiť pokojový výdaj energie. Vzhľadom na

kľúčové postavenie sympatikového nervového systému v termogenéze tukového tkaniva sa ako prvé testovali účinky syntetických agonistov β -adrenergických receptorov, avšak na rozdiel od hľadavcov tieto látky nepreukázali u ľudí jednoznačné účinky na úrovni výdaja energie či metabolickej aktivácie tukového tkaniva a významným problémom tiež boli vedľajšie účinky na kardiovaskulárny systém (37). Nádej sa však vkladá do využitia selektívnych agonistov β 3-adrenergických receptorov, akým je mirabegron. Jednorazové podanie mirabegronu (200 mg) v termoneutrálnych podmienkach dokázalo u mladých štíhlych mužov s pozitívnym nálezom chladom indukovateľného hnedého tuku (^{18}F -FDG-PET) zvýšiť vychytávanie glukózy v hnedom tuku a celotelový pokojový výdaj energie. Na druhej strane, nenašiel sa žiadny vzťah medzi chladom a mirabegronom indukovanou metabolickou aktiváciou hnedého tuku. Predpokladá sa, že pozorované zvýšenie výdaja energie by pri dlhodobom užívaní mohlo viesť k zníženiu hmotnosti o 5 kg za prvý rok a 10 kg v rámci troch rokov. Podanie mirabegronu však tiež zvýšilo srdcovú frekvenciu a systolický tlak (38).

Čiastočne pozitívne výsledky pri liečbe obezity zaznamenali tiazoindindióny – liečivá na báze agonistov PPAR γ receptorov, ktoré zvyšujú expresiu odpájacieho proteínu (UCP-1) v ľudských preadipocytoch *in vitro* (39). V bunkách ľudského bieleho tuku sa pritom okrem stimulácie génov typických pre bežové adipocyty podarilo významne zvýšiť maximálnu spotrebu kyslíka, ale aj β -adrenergicky stimulovanú mitochondriálnu respiráciu, a to pri súčasnej inhibícii ATP syntázy (termogénny proces) (40). Na druhej strane, v klinických podmienkach nemal rosiglitazón žiaden efekt na telesnú hmotnosť obeznych nediabetikov (41).

Ďalšou z možností, ako metabolicky aktivovať hnedý tuk, je podanie FGF21, batokínu, ktorý zvyšuje výdaj energie aj inzulínovú senzitivitu, znižuje telesnú hmotnosť, glykémii a lipidémii (42) a má tiež pozitívny efekt na hladiny adiponektínu (43). Obezita a diabetes 2. typu sa však pravdepodobne spájajú s rezistenciou na účinky FGF21, na čo poukazuje zvýšená hladina FGF21 v cirkulácii a súčasne znížená expresia receptora FGF21 a jeho kofaktora β -Klotho v tukovom tkanive (44).

Potenciálne veľmi zaujímavým modulačným faktorom regulácie energetického metabolizmu u človeka sú žľčové kyseliny, ktoré majú významnú signalizačnú funkciu. Pôsobia na viaceré typy receptorov (FXR, TGR5 a receptor pre vitamín

D). Zvyšovaním intracelulárnych hladín cAMP dokážu aktivovať dejodínázu typu II, stimulovať tvorbu trijódtyronínu a zvyšovať pokojový výdaj energie. Viaceré štúdie preukázali vzťah medzi poruchou metabolizmu a zmenou spektra žľčových kyselín s obezitou (45). Pravdepodobne to súvisí s hypercholesterolémiou, ale aj so zmenami mikrobiómu pri obezite, najmä ak berieme do úvahy, že mikrobióm môže významne ovplyvňovať štruktúru a funkčnú kapacitu žľčových kyselín (46). V pilotnej štúdii zameranej na výskum účinkov kyseliny chenodeoxycholovej sa ukázal pozitívny účinok na mobilizáciu hnedého tuku a na zvýšenie pokojového výdaja energie u človeka, ako aj na termogénnu respiračnú kapacitu ľudských hnedých adipocytov (47).

Hoci na rozhodujúce výsledky klinických štúdií sa ešte čaká, jedným z najmodernejších biomedicínskych smerov experimentálnej liečby obezity je v súčasnosti imunoterapia, ktorá cieľným vychytávaním/inaktiváciou špecifických signálnych molekúl dokáže špecificky modulať patogénne procesy. V jednom z prvých experimentov zameraných na biologickú liečbu obezity bola u myši použitá inaktivačná protilátka proti β -podjednotke folikulostimulačného hormónu, a to v súvislosti s jeho predpokladanou patofyziologickou úlohou pri rýchlom nástupe osteoporózy a viscerálnej obezity v perimenopauzálnom období, v ktorom sa hladina FSH prudko zvyšuje. Podávanie protilátky proti FSH počas 8 týždňov redukovalo vysokotukovú diétou navodenú obezitu, indukovalo hneďnutie inguinálneho (bieleho) tuku na histomorfologickej aj transkripcio-translačnej úrovni a stimulovalo mitochondriálnu biogenézu nezávisle od pohlavia zvierat (48). Je otáznou, či sa podobný typ terapie bude raz využívať aj u ľudí, avšak existujú dôkazy o účinnosti humanizovaných protilátok napríklad na neutralizáciu IL-1 β (v II. fáze skúšania), ktorých cieľom je potlačiť zápal a zmierniť prejavy inzulínovej rezistencie pri diabete 2. typu (49).

Potenciál prírodných zložiek potravy v terapii obezity

Je namieste tiež spomenúť niektoré prírodné látky a zložky potravín, ktoré pôsobia na senzorické receptory vrátane receptorov chladu. Typickým príkladom sú kapsaicinoidy obsiahnuté v čili papričkách, ktoré zvyšujú termogenézu, výdaj energie a beta oxidáciu mastných kyselín a redukujú množstvo telesného tuku (50, 51). Efedrín, sympatomimetikum prirodzeného pôvodu (*Ephedra aphylla*), tiež akútne zvyšoval aktivitu hnedého tuku, ale jeho chronické

užívanie nevedlo k stimulácii metabolického využitia glukózy v hnedom tuku, a to aj napriek redukcii viscerálnej adipozity. Uvažuje sa tiež o termogénnych účinkoch katechínov zo zeleného čaju, kofeínu, zázvoru, polynenasýtených mastných kyselín, retinoidov, fukoxantínov či olivového oleja (54). Niektoré z týchto látok by teda mohli zlepšiť adaptačnú odpoveď organizmu na cvičenie, v zmysle regulácie efektivity využitia energie, teda metabolickej aktivity a substrátovej preferencie hnedého tuku.

Záver

Tukové tkanivo je mimoriadne plastický orgán, ktorý je nielen zdrojom obrovského množstva energie a bioaktívnych molekúl so signálnou funkciou, ale má tiež schopnosť dynamicky reagovať na vonkajšie a vnútorné podnety komplexnou funkčnou a morfológickou prestavbou. Objav chladom indukovateľnej metabolickej aktivácie hnedého tukového tkaniva u človeka priniesol celkom nový rozmer vo výskume patofyziologických mechanizmov a terapeutických prístupov pri zvládaní metabolických a iných chronických komplikácií obezity.

Grantová podpora VEGA 2/180/15 a 2/0096/17.

Literatúra

1. Ukkroec J, et al. Adipose tissue and skeletal muscle plasticity modulates metabolic health. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114(5): 357–68.
2. McLaughlin T, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(3): 673–80.
3. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015; 64(1): 131–45.
4. Choi CHJ, Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. *Experimental cell research*. 2017.
5. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *Journal of lipid research*. 2016; 57(12): 2099–2114.
6. Contreras C, et al. Central ceramide-induced hypothalamic lipotoxicity and ER stress regulate energy balance. *Cell reports*. 2014; 9(1): 366–77.
7. Bluher M. Adipose tissue inflammation: a cause or consequence of obesity-related insulin resistance? *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(18): 1603–14.
8. Cinti S. UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. *Biochimie*. 2017; 134: 71–76.
9. van Marken Lichtenbelt WD, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009; 360(15): 1500–8.
10. Lidell ME, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nature Medicine*. 2013; 19(5): 631–4.
11. Rosenwald M, Wolfrum C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte*. 2014; 3(1): 4–9.
12. Rosenwald M, et al. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature cell biology*. 2013; 15(6): 659–67.

- 13.** Jeanson Y, Carriere A, Casteilla L. A New Role for Browning as a Redox and Stress Adaptive Mechanism? *Frontiers in endocrinology*. 2015; 6: 158.
- 14.** Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016; 59(6): 1075–1088.
- 15.** Matsushita M, et al. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(6): 812–7.
- 16.** Buceri J, et al., Impact of Bariatric Surgery on Carotid Artery Inflammation and the Metabolic Activity in Different Adipose Tissues. *Medicine*. 2015; 94(20).
- 17.** Vijgen GHEJ, et al. Increase in Brown Adipose Tissue Activity after Weight Loss in Morbidly Obese Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97(7): E1229–E1233.
- 18.** Hanssen MJW, et al. Glucose uptake in human brown adipose tissue is impaired upon fasting-induced insulin resistance. *Diabetologia*. 2015; 58(3): 586–595.
- 19.** Ouellet V, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 192–9.
- 20.** Pasanisi F, et al. Evidence of Brown Fat Activity in Constitutional Leanness. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(3): 1214–1218.
- 21.** Bredella MA, et al. Young Women with Cold-Activated Brown Adipose Tissue Have Higher Bone Mineral Density and Lower Pref-1 than Women without Brown Adipose Tissue: A Study in Women with Anorexia Nervosa, Women Recovered from Anorexia Nervosa, and Normal-Weight Women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97(4): E584–E590.
- 22.** Frontini A, et al. White-to-brown transdifferentiation of omental adipocytes in patients affected by pheochromocytoma. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013; 1831(5): 950–959.
- 23.** Kir S, Spiegelman BM. Cachexia & Brown Fat: A Burning Issue in Cancer. *Trends Cancer*. 2016; 2(9): 461–463.
- 24.** Rocha-Rodriguez S, et al. Physical exercise remodels visceral adipose tissue and mitochondrial lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017; 44(3): 386–394.
- 25.** Sakurai T, et al. Exercise Training Attenuates the Dysregulated Expression of Adipokines and Oxidative Stress in White Adipose Tissue. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9410954.
- 26.** Stanford KI, et al. A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. *Diabetes*. 2015; 64(6): 2002–14.
- 27.** Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. *Diabetes*. 2015; 64(7): 2361–8.
- 28.** Zhang Y, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016; 311(2): E530–41.
- 29.** Zhang Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014; 63(2): 514–25.
- 30.** Rodriguez A, et al. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219(2): 362–381.
- 31.** Yoneshiro T, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest*. 2013; 123(8): 3404–8.
- 32.** De Lorenzo F, et al. Central cooling effects in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)*. 1998; 95(2): 213–7.
- 33.** Chondronikola M, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014; 63(12): 4089–99.
- 34.** Hibi M, et al. Brown adipose tissue is involved in diet-induced thermogenesis and whole-body fat utilization in healthy humans. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40(11): 1655–1661.
- 35.** Apovian CM, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(2): 342–62.
- 36.** Bray GA, et al. Management of obesity. *Lancet*. 2016; 387(10031): 1947–56.
- 37.** Peng XR, et al. Unlock the Thermogenic Potential of Adipose Tissue: Pharmacological Modulation and Implications for Treatment of Diabetes and Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6: 174.
- 38.** Cypess AM, et al. Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015; 21(1): 33–8.
- 39.** Digby JE, et al. Thiazolidinedione exposure increases the expression of uncoupling protein 1 in cultured human preadipocytes. *Diabetes*. 1998; 47(1): 138–41.
- 40.** Bartesaghi S, et al. Thermogenic activity of UCP1 in human white fat-derived beige adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2015; 29(1): 130–9.
- 41.** Bogacka I, et al. The effect of beta-adrenergic and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma stimulation on target genes related to lipid metabolism in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Care*. 2007; 30(5): 1179–86.
- 42.** Xu J, et al. Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2009; 58(1): 250–9.
- 43.** Talukdar S, et al. A Long-Acting FGF21 Molecule, PF-05231023, Decreases Body Weight and Improves Lipid Profile in non-human Primates and Type 2 Diabetic Subjects. *Cell Metab*. 2016; 23(3): 427–40.
- 44.** Giral M, Gavalda-Navarro A, Villarroya F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 418 Pt 1: 66–73.
- 45.** Straniero S, et al. Acute caloric restriction counteracts hepatic bile acid and cholesterol deficiency in morbid obesity. *J Intern Med*. 2017; 281(5): 507–517.
- 46.** Joyce SA, Gahan CG. Disease-Associated Changes in Bile Acid Profiles and Links to Altered Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2017; 35(3): 169–177.
- 47.** Broeders EP, et al. The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity. *Cell Metab*. 2015; 22(3): 418–26.
- 48.** Liu P, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature*. 2017; 546(7656): 107–112.
- 49.** Sloan-Lancaster J, et al. Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1beta antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(8): 2239–46.
- 50.** Saito M, Yoneshiro T, Matsushita M. Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016; 30(4): 537–547.
- 51.** Yoneshiro T, et al. Non-pungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95(4): 845–50.
- 52.** Sugita J, et al. Grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract activates brown adipose tissue and increases whole-body energy expenditure in men. *The British journal of nutrition*. 2013; 110(4): 733–8.
- 53.** Sugita J, et al. Daily ingestion of grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract increases whole-body energy expenditure and decreases visceral fat in humans. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2014; 60(1): 22–7.
- 54.** Bonet ML, Mercader J, Palou A. A nutritional perspective on UCP1-dependent thermogenesis. *Biochimie*. 2017; 134: 99–117.

Mgr. Jozef Ukropec, DrSc.

Ústav experimentálnej endokrinológie
Biomedicínske centrum SAV
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
jozef.ukropec@gmail.com
