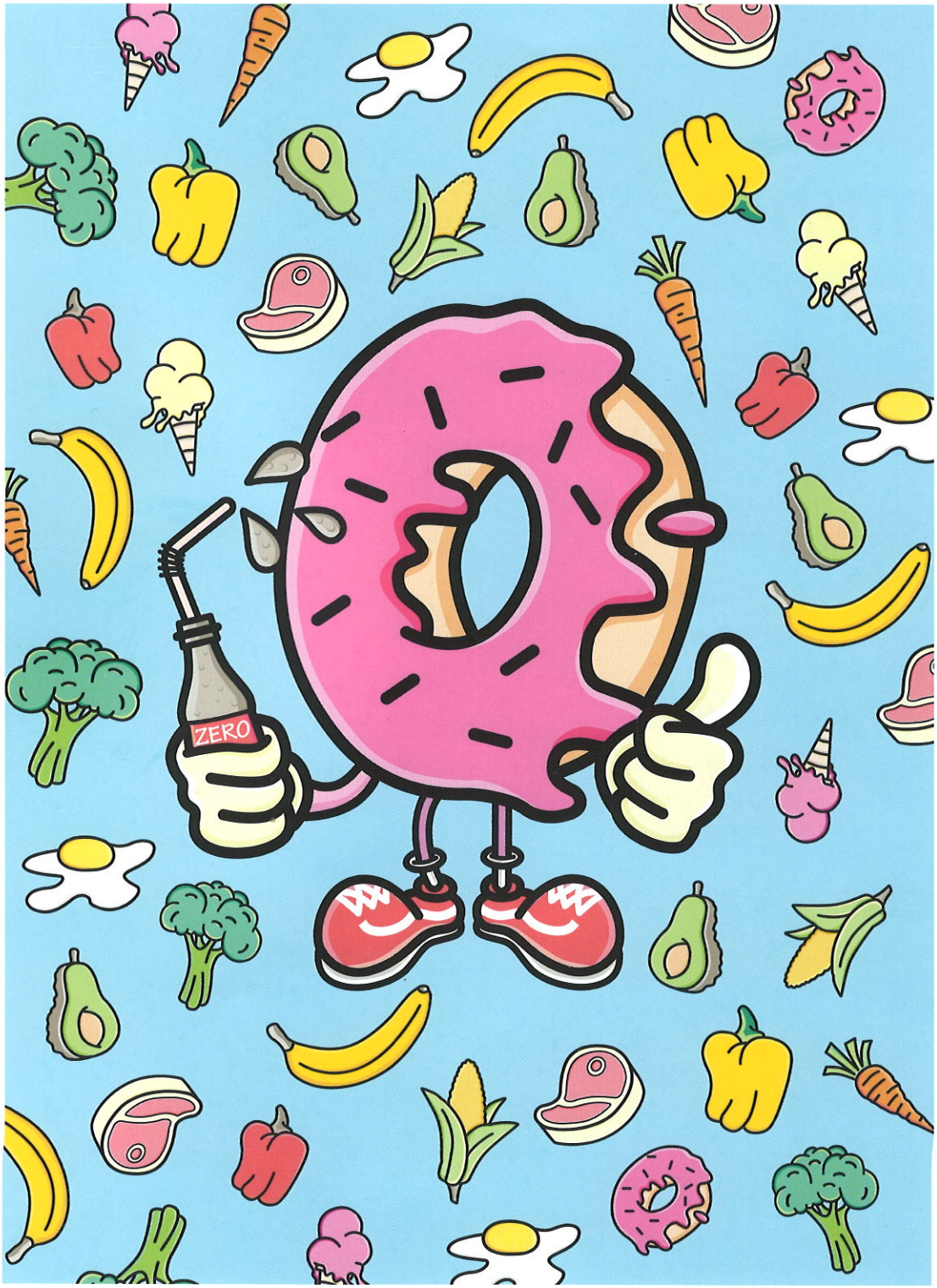
diabetológia/obezitológia

Patofyziológia kardiovaskulárnych a renálnych benefitov inhibítorov SGLT2

Sitagliptín a jeho vplyv na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu

Účinnosť a bezpečnosť moderných antiobezitík: najnovšie dôkazy a manažment pacientov

Program na zlepšenie zdravotnej starostlivosti o pacientov s diabetom 2. typu



'17

odborná príloha časopisu Zdravia

AstraZeneca
MSD
SANOFI DIABETES

Mgr. Jozef Ukropec, PhD., DrSc.[1], doc. MUDr. Barbara Ukropcová, PhD.[1,2,3]
[1] Ústav experimentálnej endokrinológie Biomedicínske centrum SAV
[2] Ústav patologickej fyziológie Lekárska fakulta UK
[3] Katedra Kinantropológie Fakulta telesnej výchovy a športu UK

Hnedý tuk a jeho význam pri obezite

Brown fat and its role in obesity

Mgr. Jozef Ukropec, Dr.Sc.[1], Associate prof. Barbara Ukropcová, M. D., Ph.D.[1,2,3]
[1] Institute of Experimental Endocrinology, Biomedical Research Center Slovak Academy of Sciences
[2] Institute of Pathological Physiology, Faculty of Medicine Comenius University
[3] Department of Kinantropology, Faculty of Physical Education and Sport Comenius University

SÚHRN

Telo cicavcov obsahuje dva základné typy tukových buniek, biele a hnedé. Kým najdôležitejšou úlohou bielych adipocytov je efektívne uskladňovať a mobilizovať energiu na základe aktuálnych potrieb organizmu, hnedé adipocyty sa špecializujú na tvorbu tepla. V súčasnosti sa významná pozornosť zameriava na výskum alternatívnych mechanizmov tvorby tepla v hnedom tukovom tkanive človeka, ktoré obsahuje len malé množstvo termogenínu. Najnovší výskum v tejto oblasti ukázal, že v bielom tukovom tkanive dospelého človeka sa nachádza množstvo rozptýlených buniek, ktoré pripomínajú hnedé adipocyty a dajú sa metabolicky/termogénne aktivovať napríklad chladom alebo agonistami β-adrenergických receptorov. Cieľom tohto výskumu je nájsť klinicky bezpečný a dostatočne efektívny nástroj na zvýšenie výdaja energie a zlepšenie metabolizmu.

Kľúčové slová: obezita, hnedé a biele adipocyty, termogenéza, pokojový výdaj energie, cvičenie, bioaktívne zložky potravy.

SUMMARY

There are two major types of adipocytes in mammals, white and brown. While white adipocyte, a major constituent of white adipose tissue, provides energy storage/mobilization compartment, brown adipocytes, the main cell type of brown adipose tissue, are specialized to turn chemical energy to heat. Moreover, recent research showed that apart from classical brown adipocytes, another type of brown-like cells with the potential thermogenic capacity can be found interspersed in white adipose tissues of adult humans. Molecular mechanisms of brown fat metabolic/thermogenic activation and their physiological significance in humans are being extensively studied. This research is expected to provide clinically safe and effective tool to increase energy expenditure.

Key words: obesity, brown and white adipocytes, thermogenesis, resting energy expenditure, exercise, bioactive food components.

Človek sa bez tukového tkaniva nezaobíde a v našom tele je hneď niekoľko typov tukových buniek, ktoré pre jednoduchosť rozdeľujeme podľa ich makroskopického vzhľadu na biele, béžové a hnedé.

Bunky bieleho tukového tkaniva dokážu efektívne uskladňovať a v prípade potreby (dlhšie lačnenie či fyzická námaha) mobilizovať energiu. Okrem toho, že sú zodpovedné za zásobovanie energiou, plnia aj ďalšie dôležité úlohy, ktoré úzko súvisia s ich funkciou: (i) informujú ostatné orgány a tkanivá v našom tele o stave a kvalite energetických zásob, (ii) prijímajú informácie o špecifických potrebách jednotlivých orgánov a tkanív, a (iii) endokrinnou komunikáciou s kostrovým svalom, pečeňou či mozgom sa pokúšajú ovplyvniť prísun energie, a to jednak reguláciou príjmu potravy (pôsobením na hypotalamus), ako aj ovplyvnením metabolického využitia energie v iných orgánoch a tkanivách (kostrový sval, hnedý tuk, pečeň).

Hnedé tukové bunky sa na rozdiel od bielych špecializujú na tvorbu tepla. Termogénny proces, pri ktorom sa chemická energia veľmi elegantným mechanizmom mení na energiu tepelnú, bol už dávnejšie objavený v telách malých cicavcov. Situácia v tele dospelého človeka je však trocha odlišná, a aj preto sa dnes veľa pozornosti venuje výskumu alternatívnych mechanizmov tvorby tepla u človeka.

Béžové termogénne aktívne bunky dospelého človeka. Objav hnedého metabolicky a termogénne aktívneho tukového tkaniva v tele dospelého človeka podporil výskum, ktorého cieľom je využiť fyziologické mechanizmy tvorby tepla (zvýšenie výdaja energie) na boj proti metabolickým dôsledkom obezity[1]. Dnes vieme, že béžové tukové bunky človeka sú metabolicky indukované chladom a aspoň časť z nich využíva na tvorbu tepla mechanizmus založený na odpojení protónového gradientu na vnútornej membráne mitochondrií od tvorby ATP, teda rovnaký mechanizmus, aký funguje v hnedom tuku malých cicavcov[2]. Treba si uvedomiť, že pozitrónová emisná tomografia s 18F-fluoro-2-deoxy-d-glukózou (18FDG-PET), metóda použitá pri objave hnedého tuku, zaznamenáva výlučne vychytávanie glukózy v metabolicky aktívnych tkanivách, a nemusí byť teda dostatočne citlivá na absolútnu kvantifikáciu hnedého tuku a jeho metabolickej aktivity človeka. Zdá sa však, že mladší a štíhlejší jedinci majú viac hnedého tuku, a jeho chýbanie by sa mohlo spájať so vznikom obezity a/alebo inzulínovej rezistencie[3, 4]. Je preto dôležité študovať špecifické bunkové a molekulárne zmeny béžového tukového tkaniva spojené (i) s adaptáciou človeka na chlad, (ii) s rozvojom obezity a metabolických ochorení či (iii) so starnutím.

AKO MOŽNO AKTIVOVAŤ TERMOGÉNNY POTENCIÁL BÉŽOVÝCH TUKOVÝCH BUNIEK ČLOVEKA?

CHLAD

Chronický chlad je stimul, ktorý mohutne zvyšuje termogénny a metabolický potenciál béžových tukových buniek človeka[5, 6]. Je pravdepodobné, že na aktivácii termogénneho programu hnedých adipocytov sa môže podieľať chladom indukované uvoľnenie noradrenalínu so sympatikových nervových zakončení alebo z M2 makrofágov prítomných v tukovom tkanive[7, 8]. Napriek tomu, že β-adrenergická stimulácia je jednoznačne dominantným mechanizmom aktivácie hnedého tuku, nedávne pozorovania naznačili prítomnosť alternatívnych mechanizmov regulácie biogenézy či aktivity béžových adipocytov v tele človeka[2, 9, 10]. Kľúčovou otázkou je, či sa zvýšené množstvo hnedých adipocytov, resp. ich aktivita skutočne premieta do zvýšenia lokálnej produkcie tepla. Je dôležité podotknúť, že niektoré fyziologické procesy spojené s metabolickou aktiváciou hnedého tuku človeka, napr. adaptačná odpoveď na pravidelné cvičenie či na bariatrický/metabolický chirurgický zákrok, nemusia priamo vyžadovať zvýšenie tvorby tepla. To naznačuje, že biologický význam béžových adipocytov v tele človeka presahuje β-adrenergicky regulovaný, život zachraňujúci mechanizmus tvorby tepla.

CVIČENIE

Kostrový sval uvoľňuje pri cvičení celé spektrum biologicky aktívnych látok – myokínov. Patria medzi ne aj irisín a meteorin-like (METRNL). Expresia irisínu a METRNL je regulovaná transkripčným kofaktorom PGC1α, ktorý sa okrem regulácie termogenézy v hnedom/béžovom tuku podieľa aj na regulácii glukoneogenézy v pečeni či mitochondriálnej biogenézy v kostrovom svale. Ukázalo sa, že chlad tiež efektívne zvyšuje cirkulujúce hladiny irisínu u človeka[5]. Irisín pravdepodobne aktivuje termogénny program béžových adipocytov pôsobením na zatiaľ neobjavený receptor. Na druhej strane METRNL aktivuje eosinofil-dependentnú aktiváciu M2 makrofágov, čím tiež stimuluje novotvorbu i aktivitu béžových adipocytov[11]. Pri cvičení sa zo svalu vo veľkých množstvách uvoľňuje aj IL6, ktorý sa môže podieľať na aktivácii béžových adipocytov[12] podobne ako laktát či kyselina ß-aminoizobutyrová (BAIBA)[13, 14]. Nedávno publikovaná práca ukázala, že transplantácia podkožného tukového tkaniva aeróbne trénovanej myši do brušnej dutiny sedavej myši zlepšila metabolizmus glukózy, ako aj inzulínom - stimulované vychytávanie glukózy vo svale a v hnedom tuku. Tento výsledok naznačuje, že aj tukové tkanivo pochádzajúce z trénovaného jedinca produkuje biologicky aktívne molekuly, ktoré modulujú metabolizmus svalu a hnedého tuku myší[15].

METABOLICKÁ CHIRURGIA

Metabolická/bariatrická chirurgia je efektívny spôsob ako znížiť telesnú hmotnosť a zlepšiť metabolický stav človeka s obezitou. Zníženie hmotnosti po rôznych bariatrických výkonoch sa preukázateľne spája so zvýšením chladom indukovaného vychytávania glukózy v hnedom/béžovom tuku[16, 17].

β3-ADRENERGICKÁ AKTIVÁCIA

Aktivácia β3-AR (adrenergických receptorov) je dominantnou signálnou dráhou aktivácie termogenézy v hnedom/béžovom tuku cicavcov, vrátane človeka, avšak účinky na kardiovaskulárny systém znemožňujú klinické využitie agonistov β-AR[18]. Mirabegron, selektívny agonista β3-AR, významne zvyšoval metabolickú aktivitu hnedého/béžového tuku, ako aj pokojový výdaj energie zdravých jedincov[19]. Podanie efedrínu, neselektívneho agonistu β-AR, však nemalo žiaden účinok na aktivitu hnedých adipocytov obéznych jedincov, a to pravepodobne ako dôsledok rezistencie β-adrenergického signalingu v tukovom tkanive obéznych jedincov[20].

BIOAKTÍVNE ZLOŽKY POTRAVY

Kapsanoidy, analógy kapsaicínu, ktorý je aktívnou zložkou chili papričiek, stimulovali chladom indukovanú metabolickú aktivitu béžového tuku ľudí. Len nedávno boli pritom podobné účinky opísané pri katechínoch, bioaktívnych zložkách z kôry indického stromu *Accacia Catechu*[21-23]. Tieto výsledky naznačujú, že diferenciácia béžových tukových buniek, ako aj ich metabolická aktivácia môže byť regulovaná aj biologicky aktívnymi zložkami potravy.

Hnedý a béžový tuk pri regulácii hmotnosti, telesného zloženia a metabolizmu Záujem biomedicínskeho výskumu o hnedý a béžový tuk vyplýva z potenciálnej schopnosti špecializovaných buniek týchto tkanív zvýšiť energetický výdaj a zvrátiť negatívne metabolické dôsledky obezity. Dnes už klasické experimenty Rothwella a Stocka po prvý raz ukázali, že hnedý tuk možno aktivovať aj vysokokalorickou diétou, pričom fyziologickou úlohou diétou navodenej termogenézy je zrejme limitovať nadmerné zvyšovanie hmotnosti/tukovej hmoty pri zvýšenom príjme vysokokalorickej stravy[24]. Tento koncept je podporený aj výsledkami zvieracích experimentov, pri ktorých sa špecifické odstránenie hnedých i béžových adipocytov prejaví zvýšenou náchylnosťou na rozvoj obezity a inzulínovej rezistencie, a to aj bez zvýšenia príjmu potravy[25]. Úlohu hnedého či béžového tuku pri regulácii hmotnosti a telesného zloženia potvrdzujú aj štúdie na myšiach so špecifickou inaktivujúcou mutáciou pre odpájací proteín 1 (UCP1, termogenín zabezpečujúci tvorbu tepla v telách malých cicavcov). Tieto na chlad citlivé myši majú v termoneutrálnom prostredí tiež sklon k obezite[26]. Navyše myši bez UCP1 nie sú schopné termogénnej odpovede na vysoko energetickú diétu. Je však dôležité poznamenať, že tieto myši sú chránené pred obezitou, keď ich chováme pri nižšej teplote (21 °C). Ich schopnosť adaptovať sa na 21 °C jednoznačne dokazuje existenciu alternatívnych mechanizmov tvorby tepla, ktoré sa podieľajú aj na regulácii telesnej hmotnosti a telesného zloženia[10].

ZÁVER

Detailné poznanie mechanizmov metabolickej aktivácie buniek hnedého a béžového tukového tkaniva nám umožní nájsť molekuly s regulačným účinkom na energetický metabolizmus. Ak súčasne pochopíme procesy, ktoré udržiavajú metabolickú aktivitu hnedého a béžového tuku, mohli by sme získať dostatočne efektívny a pritom bezpečný návod ako modulovať pokojový výdaj energie a zlepšiť metabolizmus glukózy a lipidov u ľudí, ktorých metabolická či termogénna aktivita hnedých/béžových tukových buniek je za normálnych okolností veľmi limitovaná, teda v prípade starších ľudí a ľudí s obezitou.

LITERATÚRA

1. Betz, M. J., Enerback, S.: Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. Diabetes. 2015;64(7):2352-2360.
2. Bertholet, A. M., Kazak, L., Chouchani, E. T. et al.: Mitochondrial Patch Clamp of Beige Adipocytes Reveals UCP1-Positive and UCP1-Negative Cells Both Exhibiting Futile Creatine Cycling. Cell Metab. 2017;25(4):811-822 e814.
3. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G. et al.: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med. 2009;360(15):1509-1517.
4. Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J. et al.: Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med. 2009;360(15):1518-1525.
5. Lee, P., Smith, S., Linderman, J. et al.: Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. Diabetes. 2014;63(11):3686-3698.
6. Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M. et al.: Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. J Clin Invest. 2013;123(8):3404-3408.
7. Nguyen, K. D., Qiu, Y., Cui, X. et al.: Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. Nature. 2011;480(7375):104-108.
8. Vargovic, P., Ukropec, J., Laukova, M. et al.: Repeated immobilization stress induces catecholamine production in rat mesenteric adipocytes. Stress. 2013;16(3):340-352.
9. Muller, S., Balaz, M., Stefanicka, P. et al.: Proteomic Analysis of Human Brown Adipose Tissue Reveals Uti-

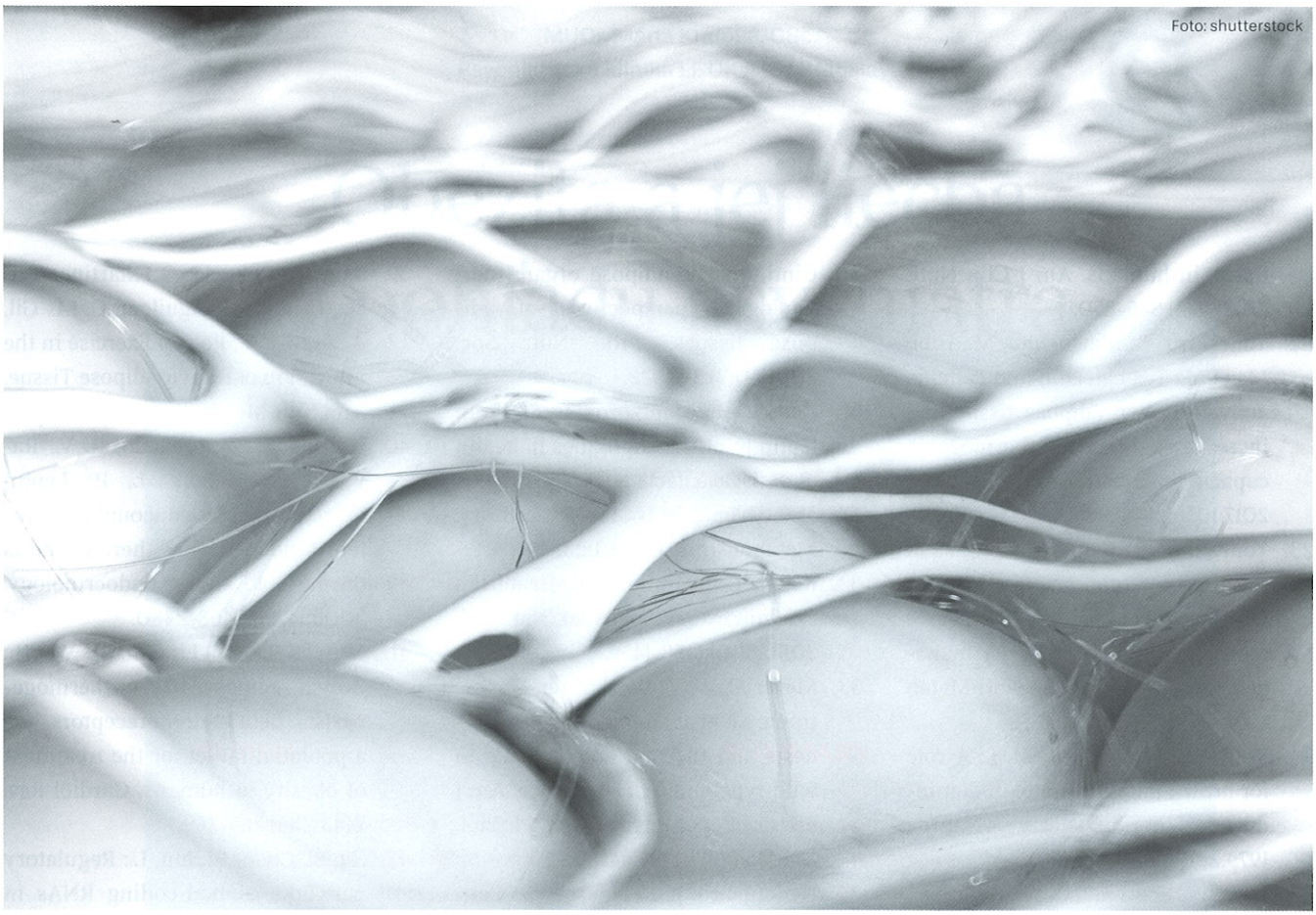


Foto: shutterstock

lization of Coupled and Uncoupled Energy Expenditure Pathways. Sci Rep. 2016;6:30030.

10. Ukropec, J., Anunciado, R. P., Ravussin, Y., Hulver, M. W., Kozak, L. P. UCP1-independent thermogenesis in white adipose tissue of cold-acclimated Ucp1-/- mice. J Biol Chem. 2006;281(42):31894-31908.
11. Rao, R. R., Long, J. Z., White, J. P. et al.: Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. Cell. 2014;157(6):1279-1291.
12. Knudsen, J. G., Murholm, M., Carey, A. L. et al.: Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. PLoS One. 2014;9(1):e84910.
13. Carriere, A., Jeanson, Y., Berger-Muller, S. et al.: Browning of white adipose cells by intermediate metabolites: an adaptive mechanism to alleviate redox pressure. Diabetes. 2014;63(10):3253-3265.
14. Roberts, L. D., Bostrom, P., O›Sullivan, J. F. et al.: Beta-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. Cell Metab. 2014;19(1):96-108.
15. Stanford, K. I., Middelbeek, R. J., Townsend, K. L. et al.: A novel role for subcutaneous adipose tissue in exercise-induced improvements in glucose homeostasis. Diabetes. 2015;64(6):2002-2014.
16. Rachid, B., van de Sande-Lee, S., Rodovalho, S. et al.: Distinct regulation of hypothalamic and brown/beige adipose tissue activities in human obesity. Int J Obes (Lond). 2015;39(10):1515-1522.
17. Chondronikola, M., Harris, L. L., Klein, S.: Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass? J Intern Med. 2016;280(5):476-486.
18. Villarroy, F., Vidal-Puig, A.: Beyond the sympathetic tone: the new brown fat activators. Cell Metab. 2013;17(5):638-643.
19. Cypess, A. M., Weiner, L. S., Roberts-Toler, C. et al.: Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab. 2015;21(1):33-38.
20. Carey, A. L., Formosa, M. F., Van Every, B. et al.: Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans. Diabetologia. 2013;56(1):147-155.
21. Yoneshiro, T., Aita, S., Kawai, Y., Iwanaga, T., Saito, M.: Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose