Ilja Trebichavský, Petr Šíma

Tuková tkáň – nový regulátor homeostázy organismu?

Der Mensch ist, was er ißt. (Člověk je tím, co jí.)
Ludwig Feuerbach
Když nevíš nic o stravě člověka, jak můžeš porozumět jeho nemoci?
Hippokrates z Kósu

Považovat tukovou tkáň za endokrinní nebo imunitní orgán by se ještě donedávna mohlo zdát absurdní. Tradičně se na ni pohlíželo jako na inertní masu sloužící pouze jako zásobárna energie a tepelná izolace, jež chrání tělo a jeho orgány před prochlazením. V posledních desetiletích se však prokázalo, že tuková tkáň se účastní homeostázy (udržování rovnováhy vnitřního prostředí organismu) stejně jako nervový, endokrinní a imunitní systém.

Obezita a její důsledky

Nápadným jevem dnešního světa je množství otylých lidí. V některých zemích tvoří až třetinu obyvatelstva. Většina z nich si přivodila obezitu nezdravým životním stylem. Otylost velmi často provází řada závažných onemocnění, která shrnujeme pod pojmem metabolický syndrom. Počet lidí trpících tímto onemocněním se na celém světě rychle zvyšuje, což se přisuzuje tzv. westernizaci životního stylu (vzrůstající podíl městského obyvatelstva, nízký výdej energie následkem nedostatku pohybu a vysoký příjem energie způsobený levnou, nekvalitní a vysokokalorickou průmyslově vyráběnou stravou). Tento nárůst otylosti se projevuje především v hospodářsky vyspělých státech, ale již po delší dobu i v rozvojových zemích.

Metabolický syndrom zahrnuje několik onemocnění, z nichž asi nejzávažnější je cukrovka 2. typu. Zapříčiňuje ji snížená funkce nebo kolaps beta buněk pankreatu, které produkují inzulin. Cukrovce 2. typu předchází inzulinová rezistence, tedy malá až nulová citlivost buněk řady tkání na působení hormonu inzulinu snižujícího hladinu krevní glukózy. Ke znakům metabolického syndromu se dále řadí vysoký krevní tlak (hypertenze) a narušení hladin tuků a cholesterolu v krvi, které představují závažné rizikové faktory pro vznik kardiovaskulárních onemocnění, a samozřejmě abdominální obezita (tedy hromadění tukové tkáně v oblasti břicha, viz dále v textu). Udává se, že pacienti, u nichž byl podle současných kritérií metabolický syndrom diagnostikován, mají ve srovnání s osobami bez této diagnózy v průběhu příštích 5–10 let pětkrát vyšší riziko onemocnění diabetem 2 a dvojnásobnou tendenci ke vzniku cévně srdečních onemocnění. Riziko mozkové příhody se u nich zvyšuje dva- až čtyřikrát, infarktu myokardu třikrát a úmrtí dvakrát.

1

2

Ohlédnutí do historie

• Pravěk

Obezitu lze u *Homo sapiens* vysledovat až do pravěku, což dokládají nálezy „venuší“ z období mladšího paleolitu (před 40 až 20 tisíci let, obr. 1). Jejich postavy zůstaly dosud měřítkem ženské krásy u řady etnik a odtud rovněž pramenila obliba tereziánských tolarů s vyobrazením rozložité rakouské císařovny jako platidla v Africe.

• Antika

Už antičtí lékaři si uvědomovali riziko obezity ohrožující zdraví, která byla vždy doprovázena mnoha patogenními změnami později vyúsťujícími v závažná onemocnění. K triádě léčebných možností antických lékařů patřila vedle chirurgie a použití medikamentů také dietetika, která neznamenala jen zdravou životosprávu v jídle, ale i ve způsobu života. Hippokrates z Kósu (460–370 př. n. l.) nazývaný Otec medicíny doporučoval: „… zdraví sestává ze správného mísení tělních šťáv různých druhů, ... a medicína toho dosahuje vhodnou dietou (η διαιτα)...“; „Potrava naše tělo naplňuje a fyzická aktivita vyprazdňuje, … výsledkem by měla být rovnováha mezi nimi, aby tělo zůstávalo ve stejném stavu jako na počátku, v dokonalém zdraví…“ Stejné radil proslulý aténský lékař Diokles z Karystu (ca 375–295 př. n. l.), považovaný za druhého Hippokrata (mimo jiné autor prvního dochovaného herbáře). Rovněž Galénos (129–199 n. l.) pojednává ve svých traktátech De sanitate tuenda – O ochraně zdraví, o správné výživě (např. Peri leptynúsés diaités – Redukční dieta).

• Středověk

Antická tradice, co se týče dietetiky, se přenesla i do středověku (např. Salernská pravidla zdraví z 12. stol.). Pro zajímavost lze zde zmínit osobního lékaře Karla IV., mistra Havla ze Strahova (Magister Gallus de Monte Sion), profesora medicíny a astronomie na právě založené Univerzitě Karlově, který ve svém Regimen sanitatis ad Carolum imperatorem mimo jiné píše: „… zdrženlivost je lepší než všichni lékaři…“ nebo „… hostiny zabíjejí častěji než meče…“ Zároveň doporučuje císaři dietetické recepty, které měly upevnit jeho zdraví a vést k dlouhověkosti. Jeho znalosti jsou na onu dobu velmi moderní. Týkají se např. tehdy zcela neznámé disciplíny, hygieny komunálna. Mistr Havel ze Strahova přikládá velkou důležitost zakládání zahrad a prostorných přímých ulic nutných pro řádné provětrávání města; údajně prosadil svůj názor na to, kde a jak má být vybudováno Nové Město pražské.

1 Willendorfská venuše z mladšího paleolitu – kultura gravettienu (stáří 22–20 tisíc let). Byla objevena r. 1908 v Rakousku (Wachau, Willendorf).
2 „Metabolické váhy“ (1614), které sestrojil italský lékař Santorio Santorio (1561–1636) ke zjišťování rozdílů mezi příjmem potravy a ztrátou exkrementy.

© Nakladatelství Academia, SSČ AV ČR, v. v. i., 2015. Přetisk článků včetně obrázků se výslovně zapovídá. Veškerá práva včetně práva reprodukce jsou vyhrazena.

Novověk

Historicky máme doloženo, že jeden z prvních, kdo do medicíny vnesl experimentální přístup, byl italský lékař Santorio Santorio (1561–1636). První použil teploměr pro měření teploty těla a také se pokusil o měření bazálního metabolismu (klidová spotřeba energie organismu). Sestrojil „metabolické váhy" pro stanovení rozdílů mezi příjmem potravy a ztrátou exkrementy (obr. 2), a 30 let se vážil a tyto rozdíly zaznamenával. Závěry svých originálních měření publikoval v díle Ars de statica medicina (O měření v medicíně).

Avšak spojitosti mezi obezitou a výše zmíněnými závažnými onemocněními si evropští lékaři začali důkladněji všímat až o století později. Vzájemné návaznosti obezity k dušnosti a depresím si povšiml anglický lékař George Cheyne (1671–1743). Jako první popsal příčinnou souvislost mezi nadměrnou abdominální a mediastinální (mezihrudní) akumulací tuku u obézních lidí a hypertenzí, aterosklerózou a syndromem spánkové apnoe (opakované zástavy dýchání ve spánku) italský lékař Giovanni Battista Morgagni (1682–1771, obr. 3). Působil v Padově 56 let jako profesor anatomie a je právem považován za zakladatele patologické anatomie. Uskutečnil na 600 pitev, při nichž popsal řadu anatomických zvláštností (některé dodnes nesou jeho jméno) a poukázal na patologické vztahy mezi chorobnými symptomy a délkou života. Též si jako první všiml vlivu vnějších faktorů, např. počasí nebo typu zaměstnání, na vznik patologických změn. Svá pozorování a studie shrnul do rozsáhlého pojednání De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri quinque – O sídlech a příčinách nemocí anatomicky zjištěných knih pět (1761), které bylo bezprostředně přeloženo do francouzštiny, angličtiny a němčiny a v následujících 10 letech se dočkalo mnoha vydání (obr. 4).

Od 30. let 19. stol. se datuje vědecká snaha shrnout společně se vyskytující metabolické poruchy pod sjednocující pojem. V r. 1836 definuje Adolphe Quetelet (1796 až 1874) index tělesné hmotnosti (body mass index – BMI, tzv. Queteletův index). Byl však zapomenut a uplatnění při klasifikaci obezity se dočkal až koncem 20. stol.

O století později (1921) uveřejňují rakouští lékaři Karl Hitzenberger a Martin Richter-Quittner klinický popis souvislosti diabetu 2, hypertenze a hyperurikémie (zvýšená hladina kyseliny močové v krvi). Za první vědeckou studii o metabolickém syndromu lze ale považovat až práci švédského lékaře Eskila Kylina vydanou v r. 1923. Onemocnění doprovázející metabolický syndrom byla potvrzena rozsáhlými studiemi prováděnými v USA od konce 70. až do začátku 80. let 20. stol. a naprosto zřetelně prokázala přímou souvislost mezi těmito patologickými stavy včetně snížené citlivosti k inzulinu a obezitou (proto se také označuje jako syndrom inzulinové rezistence). Tato onemocnění pak v r. 1988 Gerald M. Reaven shrnul pod název syndrom X a r. 1989 je Norman M. Kaplan výstižně označil jako deadly quartet (smrtící kvarteto – jako čtvrtý faktor dyslipidémie – zvýšení hladin tuků v krvi, blíže viz tab. 1).

3

Termín metabolický syndrom poprvé zmínil Hermann Haller r. 1975. Dnes je definován podle kritérií Mezinárodní diabetologické federace. V klinické praxi byla přijata jeho upravená definice na základě studií mezinárodního týmu Sira K. G. Albertiho (tab. 1).

Tuková tkáň a imunita

Tuková tkáň se v současné době považuje za velmi komplexní, metabolicky dynamický endokrinně-imunitní orgán produkující množství bioaktivních látek, které se účastní regulace příjmu potravy a také spouštějí patofyziologické stavy, jako je inzulinová rezistence, ateroskleróza a některé nežádoucí změny imunity (inzulinová rezistence je však fyziologickým jevem v těhotenství a při infekčních onemocněních, kdy směřuje zdroje k více potřebným cílům, jako jsou plod nebo imunitní buňky). Tato komplexnost je dána i specifickým buněčným složením tukové tkáně. Mimo různá diferenciační stadia tukových (preadipocytů) a pojivových buněk (fibroblastů) se v ní nacházejí i četné buňky vrozené imunity (žírné buňky – viz také Živa 2009, 3: 101–102, neutrofilní a eozinofilní granulocyty, makrofágy a lymfocyty, mezi něž patří např. přirození zabíječi – NK buňky, z anglického natural killers). Tento výčet doplňují ještě buňky specifické imunity (regulační, pomocné a cytotoxické T lymfocyty a k tvorbě protilátek určené B lymfocyty).

Tuková tkáň se vyskytuje v podkoží a v útrobách. Donedávna se však nevědělo, že doprovází jako vnější obal také všechny velké cévy. V lékařských učebnicích histologie se popisují tři vrstvy cévní stěny: vnitřní intima, střední media a vnější adventitia. Ty jsou zvenčí obaleny méně nápadnou vrstvou tukových buněk – adipocytů, kterou v učebnicích zatím nenajdeme a která se označuje adipóza. Její význam byl odhalen teprve v posledních letech. Adipóza produkuje řadu faktorů, jež významně ovlivňují fyziologické i patologické pochody v organismu.

Při chronicky nadměrném příjmu potravy dochází v tukové tkáni k poruše efektivního ukládání energie a k aktivaci zánětových pochodů. Tyto změny jsou zčásti vyvolány imunologickými signály. V tukové tkáni jsou přítomny receptory přirozené imunity TLR (viz Živa 2010, 2: 50–52). Signály, které spouštějí receptory TLR a mezi něž patří i molekuly mastných kyselin z potravy, aktivují přítomné makrofágy do prozánětového stavu, a ty potom spolu s nadměrně zvětšenými tukovými buňkami produkují prozánětové cytokiny (tab. 2). Představují faktory podporující rozvoj chronického a neinfekčního (sterilního) zánětu (byly podrobně popsány v článku Cytokiny a biologická léčba, Živa 2013, 3: 98–100).

Zvýšené množství tukové tkáně vyvolá v hypotalamu větší aktivaci receptorů pro další signály uvolňované tukovou tkání (leptin, neuropeptidy), jež navozují pocit sytosti. Touto zpětnou vazbou by se měl omezit příjem potravy, a tím i snížit množství tukové tkáně, ale k tomu bohužel nedojde, protože lidé tuto vrozenou regulaci ignorují svou nekázní (přejídání, nedostatek výdeje energie pohybem apod.) a vybudují si postupně k těmto regulačním signálům rezistenci.

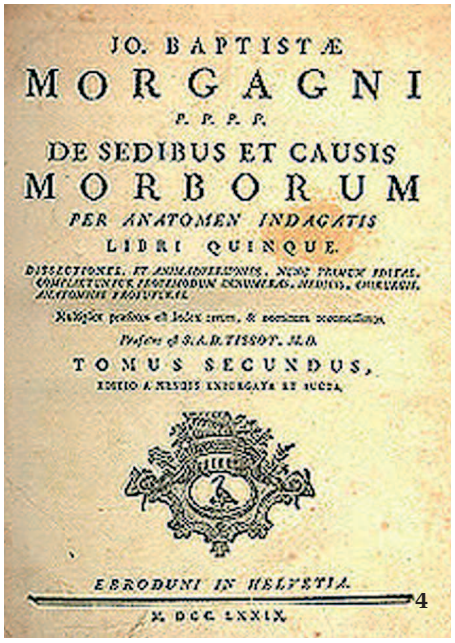
Zatímco u hmotnostně normálních lidí jsou v tukové tkáni přítomny eozinofily a alternativně aktivované makrofágy, které se podílejí na nezbytné regeneraci tkáně a produkují protizánětové cytokiny, u obézních jedinců eozinofily a protizánětové typy pomocných T lymfocytů z tukové tkáně vymizejí a jsou nahrazeny T lymfocyty a klasicky aktivovanými makrofágy s prozánětovým účinkem. Procesy vedoucí k této změně nebyly dosud spolehlivě vysvětleny, ale je možné, že jsou vyvolány samotnými tukovými buňkami, které nadměrné množství živin stresuje, ale i mikrobiálními antigeny, jež pronikly do vnitřního prostředí organismu. V tukové tkáni se začne rozvíjet chronický neinfekční zánět vyvolávající rezistenci k inzulinu a další patologické procesy. Nadměrně zvětšené adipocyty k tomu přispívají produkcí jiného spektra cytokinů.

Cytokiny sekretované tukovými buňkami (adipocyty) označujeme jako adipokiny. Jde o nízkomolekulární proteiny, které plní různé imunoregulační funkce, ale jak už bylo zmíněno, ovlivňují i metabolismus glukózy, citlivost k inzulinu, nebo hypotalamickou rovnováhu pocitů sytosti a hladu. To znamená, že tyto imunitní faktory představují hlavní kontrolní mechanismy určující výdej a příjem energie. Dnes známe na 600 bioaktivních látek uvolňovaných

Tab. 1 Definice metabolického syndromu. Podle: K. G. Alberti a kol. (2009)

obvod pasu větší než 88 cm u žen a 102 cm u mužů + alespoň dvě ze čtyř dalších kritérií:
triacylglyceroly > 1,7 mmol/l nebo specifická léčba této odchylky
HDL-cholesterol < 1 mmol/l (ženy), < 1,3 mmol/l (muži) nebo specifická léčba této odchylky
krevní tlak > 130/85 nebo léčba již diagnostikované hypertenze
glykémie nalačno > 5,6 mmol/l nebo porucha tolerance glukózy či cukrovka 2. typu

© Nakladatelství Academia, SSČ AV ČR, v. v. i., 2015. Přetisk článků včetně obrázků se výslovně zapovídá. Veškerá práva včetně práva reprodukce jsou vyhrazena.


JO. BAPTISTÆ
MORGAGNI
P. P. P. P.
DE SEDIBUS ET CAUSIS
MORBORUM
PER ANATOMEN INDAGATIS
LIBRI QUINQUE.
TOMUS SECUNDUS,
ROTOMAGI IN HELVETIA.
M. DCC. LXXIX.

4

5

3 Giovanni Battista Morgagni (1682–1771) – italský lékař, který poukázal na patologické následky obezity.
4 O sídlech a příčinách nemocí anatomicky zjištěných knih pět (1761). Snímky z archivu P. Nilssona, University Hospital Malmö, není-li uvedeno jinak
5 Detail obrazu Pád hříšníků do pekla od vlámského barokního malíře Petra Pavla Rubense z r. 1620. Alte Pinakothek Mnichov

tukovou tkání. Podrobněji však bylo dosud charakterizováno méně než 30 (tab. 2).

Co se týče imunitních reakcí regulovaných přímo adipokiny, jsou nejvíce prozkoumány leptin, rezistin, visfatin a adiponektin (tab. 3).

Možnosti léčby obezity a metabolického syndromu

Snaha o terapii otylosti léky zatím vyznívala naprázdno. V polovině 20. stol. se používaly deriváty amfetaminu, které však byly později staženy (ale v USA jsou stále nejhojněji předepisovanými léky na léčbu obezity) pro možnost zneužití a pro zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod. Další léky také vyvolávaly nepříznivé vedlejší účinky. V současné době se nejspolehlivějším jeví orlistat, který snižuje absorpci tuků ze střeva asi o třetinu.

V blízké budoucnosti se budou k léčbě onemocnění spojených s obezitou využívat přímo látky sekretované tukovou tkání. Mezi možné kandidáty se řadí právě adipokiny a jejich deriváty. V současné době je největší pozornost věnována možné modulaci hladin faktoru nekrotizujícího nádory (TNF-α), adiponektinu, apelinu, vaspinu, kostnímu morfogenetickému proteinu-7 (BMP-7), nampt/visfatinu, nesfatinu-1, dipeptidylpeptidáze-4 (DPP-4), interleukinu IL-1ß a růstovému faktoru fibroblastů 21 (FGF21).

Vývoj nového léku však představuje dlouhodobou záležitost. Začíná studiem na buňkách, laboratorních hlodavcích, případně dalších zvířecích modelech (např. transgenních jedincích s přenesenými geny nebo knockoutovaných zvířatech, u nichž jsou geny kódující daný protein cíleně odstraněny). V druhé fázi se přípravek ověřuje u dobrovolníků a třetí fáze zahrnuje klinické studie u náhodně vybraných pacientů. Avšak výzkum pokračuje dříve nebývalou rychlostí díky novým možnostem, které nabízejí molekulární genetika a imunologie. Vysvítá tak reálná naděje, že se v blízké budoucnosti bude pro léčení metabolického syndromu využívat biologická léčba, při níž budou aplikovány jak samotné protizánětové adipokiny, tak protilátky proti prozánětovým cytokinům, které se již úspěšně nasazují v gastroenterologii (při velmi těžkých zánětlivých střevních onemocněních) a v onkologii. Protože však biologická léčba je neúměrně drahá (Živa 2013, 3: 98–100), hlavní trumfy spočívají zpočátku na samotných potenciálních pacientech, a to v prevenci – v návratu k normálnímu životnímu stylu.

Podobně i opačný stav než otylost – tedy kachexie (zchátralost následkem velkého úbytku tělesné hmotnosti) – vede k produkci zánětových faktorů. Vždyť ústřední prozánětový cytokin zvaný faktor nekrotizující nádory (TNF-α) je jednou z hlavních příčin hubnutí při nádorových onemocněních. Navíc, snížené množství leptinu u podvyživených lidí má za následek zhoršenou funkci T lymfocytů, což prakticky znamená vyšší výskyt narušení imunity a větší náchylnost k infekcím. Z tohoto důvodu je mentální anorexie pro zdraví stejně nebezpečná jako obezita.

Tab. 2 Příklady bioaktivních látek produkovaných tukovou tkání. Upraveno podle: H. Lee a kol. (2013), M. Blüher (2014)

Adipokiny	Cytokiny	Růstové faktory
adiponektin	prozánětové:	VEGF
adipsin	TNF-α (faktor nekrotizující	(vaskulární endoteliální růstový faktor)
apelin	nádory)	TGF-ß
chemerin	IFN-γ (interferon gama)	(transformační růstový faktor beta)
fetulin	IL-1	BMP-7
leptin	IL-6	(kostní morfogenetický protein-7)
lipokalin-2		PAI-1
nesfatin-1	protizánětové interleukiny:	(inhibitor plazminogenového aktivátoru-1)
omentin	IL-3	FGF21
rezistin	IL-4	(fibroblastový růstový faktor 21)
vaspin	IL-10	
visfatin	IL-Ra	

Tab. 3 Nejvýznamnější adipokiny s imunomodulačními účinky. Upraveno podle: A. E. Al-Suhaimi a A. Shehzad (2013)

leptin	diferenciace leukocytů, aktivace T lymfocytů
rezistin	modulace přirozené imunity
visfatin	diferenciace T a B lymfocytů, regulace zánětu
adiponektin	produkce protizánětových cytokinů IL-1 a IL-10

Závěr

Teprve s počátkem 21. stol. (leptin byl jako první adipokin objeven v r. 1994) se začíná tuková tkáň považovat za další endokrinní orgán. Uvolňuje řadu signálních molekul, mediátorů, hormonů a dalších bioaktivních látek, kterými komunikuje se všemi orgánovými systémy imunitní nevyjímaje. Zbývá však ještě mnoho k objasnění, abychom porozuměli, jak tukové buňky ovlivňují naše zdraví.

Citovanou a použitou literaturu uvádíme na webové stránce Živy.

© Nakladatelství Academia, SSČ AV ČR, v. v. i., 2015. Přetisk článků včetně obrázků se výslovně zapovídá. Veškerá práva včetně práva reprodukce jsou vyhrazena.