

# Bílá tuková tkáň: více než jen skladiště

Výzkum tukové tkáně představuje významné biomedicínské téma především v souvislosti se současnou epidemií obezity. Tzv. bílá tuková tkáň slouží zejména k ukládání energetických zásob a její hromadění je spojeno se zvýšeným rizikem četných zdravotních komplikací včetně diabetu mellitu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění. Zasloužené pozornosti fyziologů i farmaceutů se tak dostává např. problematice chronického zánětu doprovázejícího hypertrofii tukové tkáně nebo studiu sekrece tkáňových hormonů ovlivňujících další tělesné orgány. Vedle klasické tukové tkáně se však u savců včetně člověka vyskytuje i tzv. hnědá tuková tkáň schopná velkého výdeje energie. Těto specializované tkáni a jejímu možnému přínosu k boji s obezitou je věnován navazující článek na str. LXXXIX–XC kuléru tohoto čísla Živy.

## Bezpečné úložiště lipidů

Klasický adipocyt (tukovou buňku) pozná spolehlivě i histologický začátečník. Téměř celý jeho prostor je vyplněn jednou velkou tukovou kapénkou a veškerá cytoplazma s ostatními organelami včetně jádra je zatlačena až k membráně. Adipocyt tak vyniká enormní kapacitou pro ukládání lipidů, které mohou být v případě nedostatku uvolněny do krevního oběhu a snadno dopraveny na místo určení. Lipidy (v porovnání s glykogenem nebo s proteiny) představují vysoce redukované, a tudíž energeticky bohaté sloučeniny, k tomu hydrofobní, takže jejich skladování nevyžaduje zadržování vody navíc. Hromadění tukových zásob umožňuje živočichům přestát akutní i dlouhodobější nedostatek potravy, a tak osídlit i prostředí sezonně velmi nehostinná. Ačkoli se lipidy mohou ukládat v různých tělesných tkáních a orgánech, bezproblémové deponování jejich

většího množství přece jen vyžaduje výraznou specializaci, kterou se vyznačuje právě tuková tkáň. To je dobře patrné jednak na příkladu lipodystrofických pacientů, trpících poruchou tvorby tukové tkáně, jednak silně obézních jedinců, u nichž je kapacita skladování dalších lipidů v tukové tkáni vyčerpána. V obou těchto případech se lipidy ve větší míře objevují ektopicky v dalších tkáních (např. ve svalech a játrech), kde ale přispívají k rozvoji metabolických poruch, např. necitlivosti k inzulínu. To pomáhá vysvětlit těsnou vazbu obezity a diabetu 2. typu. Je tedy zřejmé, že vyčlenění specializované tukové tkáně znamenalo v evoluci šikovný trik, jak si zajistit bohaté energetické rezervy a neohrozit přítom fungování dalších orgánů.

## Metabolismus tukové tkáně

Jak bylo naznačeno, základním úkolem tukové tkáně je ukládat v časech nadbytku

zásobní lipidy v tukové kapénce a postupně je uvolňovat v okamžicích nedostatku. Lipidy jsou uloženy zejména v podobě triacylglycerolů, esterů tří mastných kyselin (acylů) a glycerolu (obr. 1). Mastné kyseliny mohou být syntetizovány na místě (lipogenezi *de novo*), ale jejich větší část je do tukové tkáně dopravena krevním řečištěm. Lipidy, obecně těžko rozpustné ve vodě, jsou přepravovány v podobě lipoproteinových částic a teprve na místě se z nich enzymaticky uvolňují mastné kyseliny, jež vstupují do adipocytů. K syntéze triacylglycerolů (tedy lipogenezi v užším smyslu) je pak kromě těchto mastných kyselin potřeba ještě fosforylovaný glycerol, který si adipocyt vyrábí nejčastěji z glukózy.

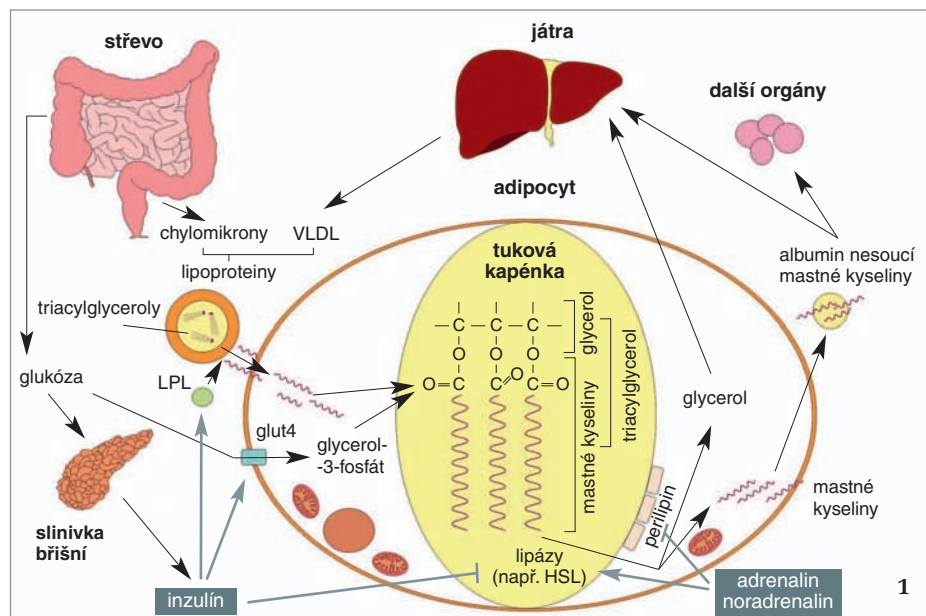
Při odbourávání triacylglycerolů (lipolýze) speciální enzymy lipázy hydrolyzují uložené triacylglyceroly a uvolňují mastné kyseliny. Část z nich je okamžitě esterifikována zpět na triacylglyceroly, část může být spálena v mitochondriích a poskytnout tak energii pro vlastní potřebu adipocytu, rozhodující podíl mastných kyselin je ale uvolněn do krve a ve vazbě na sérový protein albumin putuje k ostatním tkáním (přímo nebo s mezizastávkou v játrech).

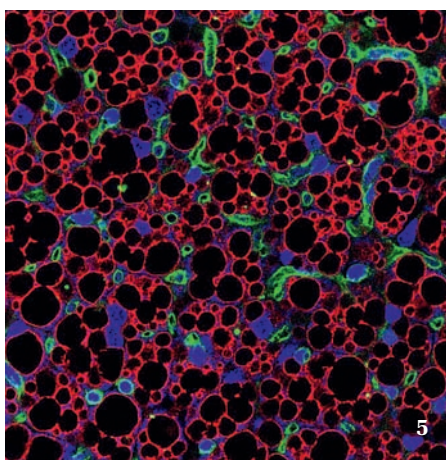
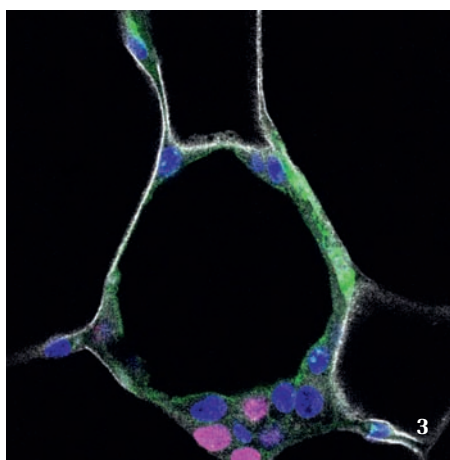
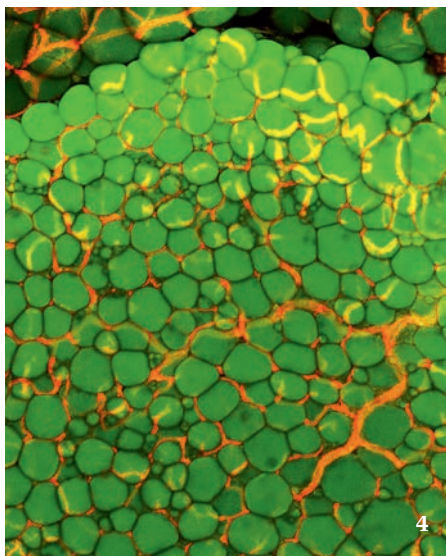
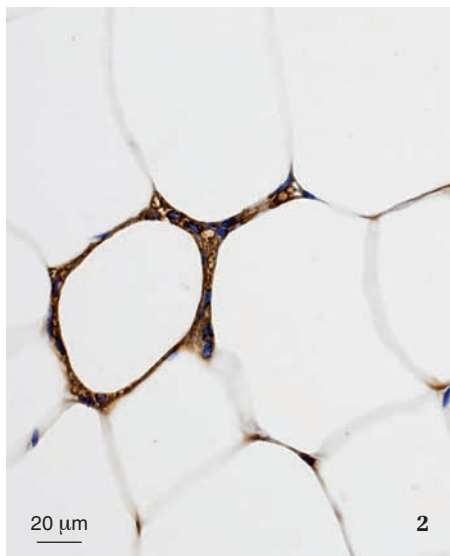
Kdy nastává správný čas na každý z uvedených procesů, o tom se tuková tkáň dozví prostřednictvím několika klíčových hormonů. Základním anabolickým hormonem podporujícím lipogenezi je inzulín vylučovaný z beta buněk Langerhansových ostrůvků slinivky břišní (pankreatu), a to především v reakci na zvýšení hladiny krevní glukózy po jídle. Adipocyty na inzulín reagují vychytáváním krevní glukózy, která je pak zčásti převáděna na fosforylovaný glycerol. Po působení inzulínu se také zvyšuje v cévách tukové tkáně aktivita enzymů uvolňujících z lipoproteinů mastné kyseliny. Do adipocytů se tak dostávají všechny nezbytné komponenty pro lipogenezi. Inzulín nadto blokuje některé lipázy, takže nově vznikající triacylglyceroly nejsou hned rozkládány a hromadí se v tukové kapénce.

Při hladovění je tuková tkáň ovlivňována zejména adrenalinem z krevního oběhu a noradrenalinem ze sympatických nervových zakončení (v menší míře na tukovou tkáň z těchto podmínek působí i glukagon). Dochází ke stimulaci adrenergních receptorů, zvláště  $\beta_3$  receptoru. Touto cestou jsou aktivovány některé lipázy, které pak hydrolyzují uložené triacylglyceroly. Zároveň adrenergní stimulace vede k uvolnění proteinu perilipinu, který jinak kryje povrch tukové kapénky a brání přístupu lipáz k triacylglycerolům.

## Nemocná a zdravá tuková tkáň – neplést „jablka a hrušky“

Ani tuková tkáň však nedokáže tuky shromažďovat neomezeně, jak se zřetelně ukazuje při současném celosvětovém nárůstu případů obezity. Náš organismus, nastavený během evoluce na překonávání hladových období, se dostal do pasti, když byl (nejprve v rozvinutém a záhy ve většině rozvojového světa) problém nedostatku kalorií vystřídán nedostatkem energetického výdeje. Různé typy obezity ale představují různou míru rizika dalších komplikací. Bytnění tukové tkáně začíná být nebezpečné hlavně tehdy, kdy se vyčerpají





**1** Schéma metabolických procesů v tukové buňce a jejich zapojení do celotělového metabolismu lipidů. HSL – lipáza senzitivní k hormonům (Hormone Sensitive Lipase), LPL – lipoproteinová lipáza, VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (Very Low Density Lipoproteins). Orig. R. Bošková, podle P. Zouhara

**2** Imunohistochemicky obarvené zánětlivé ložisko v bílé tukové tkáni. Mrtvý adipocyt je obklopen hnědě zvýrazněnými makrofágy, které ho požírají. Jádra buněk modře obarvena hematoxylinem, makrofágy označeny galektinem, jenž specificky váže povrchový glykoprotein Mac2.

**3** Na fluorescenčním snímku řezu zánětlivým ložiskem je patrná vrstva zeleně zvýrazněných makrofágů (protilátka proti F4/80) kolem nekrotického adipocytu – na rozdíl od okolních živých adipocytů nemá na povrchu tukové kapénky bílou vrstvu perilipinu. Modře jádra (obarvena DAPI) a fialově dělicí se jádra (Ki67)

**4** Fluorescenční snímek nativní bílé tukové tkáně. Zelené fluorescenční barvivo vstupuje do tukových kapének. Každá rozměrná kapénka odpovídá samostatnému adipocytu. Oranžový izolektin specificky značí endotel kapilár.

**5** Řez hnědou tukovou tkání potkana, kde je patrné bohaté cévní zásobení (zeleně, zvýrazněno izolektinem) a multilokulární adipocyty, u nichž na každé modré jádro (DAPI) připadá několik červeně ohraničených tukových kapének (protilátka proti perilipinu). Blíže v článku na str. LXXXIX kuléru. Snímky K. Bardové

možnosti dalšího množení buněk (hyperplazie) a začne docházet ke zvětšování adipocytů – k hypertrofii tukové tkáně. U obézních jedinců obsahuje tuková tkáň velké množství aktivovaných makrofágů. Hypertrofovaná tkáň se ocitá ve stavu chronického zánětu. Adipocyty průběžně vstupují do nekrózy, jsou obkloповány a likvidovány aktivovanými makrofágy (obr. 2 a 3) a do krevního řečiště se uvolňuje zvýšené množství prozánětlivých molekul. To by mohlo vysvětlit, proč je obezita závažným rizikovým faktorem i během současné koronavirové pandemie. Kritickou komplikací nejtěžšího průběhu covid-19 je tzv. cytokinová bouře, život ohrožující systémový zánět, který by mohl být dále zesílen prozánětlivými produkty zbytnělé tukové tkáně.

Zvětšené adipocyty méně ochotně reagují na hormonální signály, a přestávají tak synchronizovat svou činnost s potřebami celého těla. Výsledky výzkumu probíhajícího mimo jiné ve Fyziologickém ústavu Akademie věd ČR naznačují, že ve zdravé tukové tkáni (byť třeba již trochu zbytnělé) probíhají ve zvýšené míře procesy lipogeneze *de novo* a cyklické lipolýzy triacylglycerolů a opětovné esterifikace mastných kyselin. Tím je patrně zajištěna nutná flexibilita reagující na aktuální potřeby organismu. Sklony k útlumu těchto pochodů jsou do značné míry dány genetickým pozadím a předznamenávají nástup zdravotních problémů spojených s obezitou.

Míra nebezpečí pro činnost dalších orgánů přitom souvisí i s umístěním konkrétního tukového depa. Nejhorší následky má

bytnění viscerálního tuku, tedy uloženého v břišní dutině. Krev z této oblasti je portálním žilním systémem odváděna přímo do jater, kam se tak dostávají i prozánětlivé faktory a uvolňované lipidy. Tento typ obezity označujeme také jako androidní, protože postihuje častěji muže, nebo obezitu typu jablko podle tvaru postavy. Naproti tomu gynoidní obezita (typu hruška) se vyznačuje soustředěním tuku v podkoží, především v hýždě a stehenní oblasti, a její zdravotní dopady nejsou tak zásadní.

### Instrukce pro zbytek těla

Tuková tkáň však není jen trpným příjemcem pokynů z ostatních částí těla. Vlastními tkáňovými hormony (adipokiny) instruuje další orgány, aby zajistily její potřeby. Vedle proti- nebo prozánětlivých molekul sekretovaných imunitními buňkami tukové tkáně jsou tu i známé hormony leptin a adiponektin vylučované přímo adipocyty. Zejména role leptinu je poměrně dobře známa i širší veřejnosti mimo jiné díky morbidně obézním či diabetickým mutantním myším bez funkčních genů pro leptin nebo jeho receptor (ob/ob, resp. db/db myši), které známe už od 50., resp. 60. let 20. století. Míra sekrece leptinu tukovou tkání koreluje s její velikostí. Leptin je tedy pro zbytek těla jakýmsi zpravodajem o stavu tukových zásob. V případě nenadálého zhubnutí signalizují nízké hladiny leptinu (hlavně) do mozku, že je nutno začít šetřit energií. Nedostatek leptinu má proto dopad na útlum zbytných energeticky náročných procesů, jako je např. rozmnožování. Navíc vyvolává pocit hladu a tedy snahu doplnit energetické zásoby.

Ke zvýšenému vylučování leptinu dochází např. působením inzulínu po jídle. Výsledkem je naopak útlum pocitu hladu. Obezita je samozřejmě spojená s vysokými hladinami leptinu, které však na příjem potravy nemají žádný podstatnější vliv. Tato skutečnost vedla v minulosti k formulaci konceptu leptinové rezistence. Obézní pacienti přestávají reagovat na leptin, a tím se růst jejich tukové tkáně dostává mimo jakoukoli zpětnovazebnou kontrolu. O charakterizaci leptinové rezistence a detailní fyziologické roli leptinu se stále vedou spory. Je však očividné, že naděje vkládané do anorexigenního působení leptinu se nepodaří naplnit. Podávání leptinu zhubnout nepomůže.

Tuková tkáň, kdysi vnímaná jako nepříliš estetické pasivní úložiště zásobních lipidů, se tedy z dnešního pohledu jeví jako neskonalé zajímavější orgán. Zdravá tuková tkáň je metabolicky poměrně aktivní a citlivě reaguje na potřeby těla. Signály nejen přijímá, ale rovněž je do těla vysílá a ovlivňuje tak činnost dalších orgánů včetně centrální nervové soustavy. Metabolický stav tukové tkáně je také úzce provázán s činností četných imunitních buněk prostřednictvím řady peptidických a lipidových látek (cytokinů, eikosanoidů, větvečných esterů mastných kyselin ad.). Změny v metabolismu adipocytů a rozvoj stavu chronického zánětu tukové tkáně mají dalekosáhlé dopady na zdravotní stav jedince.

Seznam doporučené literatury uveden na webové stránce Živý.

K dalšímu čtení např. Živa 2015, 1: 5–7.