

## PŮVODNÍ PRÁCE

TUKOVÁ TKÁŇ  
A INZULÍNOVÁ REZISTENCE

## Adipose tissue and insulin resistance

Dagmar Horáková<sup>1</sup>, Kateřina Azeem<sup>1</sup>,  
Vladimír Horák<sup>1</sup>, Dalibor Pastucha<sup>2</sup>,  
Jana Vlčková<sup>1</sup>, Helena Kollárová<sup>1</sup><sup>1</sup>Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta,  
Univerzita Palackého v Olomouci, Česká republika<sup>2</sup>Klinika tělovýchovného lékařství a kardiiovaskulární  
rehabilitace, Fakultní nemocnice Olomouc, Česká republika

## Abstract

Insulin resistance is an essential component of the pathogenesis of the metabolic syndrome. The key role in the development of insulin resistance is played by adipose tissue. Adipokines produced by adipose tissue have a character of proteins and participate in numerous regulatory and homeostatic processes. These include regulation of fat mass, glucose and lipid metabolism and energy balance, immune response, blood pressure control, hemostasis and reproductive function. The pathogenic basis of the association between insulin resistance and obesity remains a subject of research. One of the most important adipokines is adiponectin, a protein hormone produced mainly by adipocytes. Many epidemiological studies have shown that levels of adiponectin and its expression in adipose tissue decrease with adipose tissue accumulation and obesity, accompanied by the development of insulin resistance. The discovery of adiponectin seems to be an important milestone in the study of obesity and the associated metabolic dysfunction accompanied by insulin resistance.

**Key words:** *insulin resistance, adipose tissue, adiponectin, obesity*

## Úvod

V posledních letech se v epidemiologickém výzkumu soustřeďuje pozornost na soubor rizikových symptomů označovaných jako metabolický syndrom. Podle dnešní koncepce patří k jeho základním komponentám viscerální obezita, porucha glukózového metabolismu, aterogenní dyslipidémie a arteriální hypertenze. Tyto symptomy mají tendenci se sdružovat a předpokládá se jejich kauzální souvislost s inzulínovou rezistencí. Inzulínová rezistence je základní součástí patogeneze metabolického syndromu a tuková tkáň má v rozvoji inzulínové rezistence klíčovou úlohu. Onemocnění jako hypertenze, diabetes, obezita a dyslipoproteinémie se ve stále větší míře podílejí na rostoucí morbiditě a mortalitě ve všech zemích vyspělého světa zvláště tam, kde populace stárne. Odhalování složitých patofyziologických souvislostí, identifikace rizikových faktorů rozvoje inzulínové rezistence a hledání spolehlivých metod časné diagnostiky a prevence mají velký význam pro odvrácení tohoto nepříznivého trendu. Práce poukazuje na poznatky o mechanismech vzniku inzulínové rezistence a na proteiny tukové tkáně, které se podílejí na rozvoji inzulínové rezistence.

## Cíl

Cílem práce je poukázat na vztahy mezi tukovou tkání a její endokrinní aktivitou, vznikem inzulínové rezistence a obezitou.

## Mechanismy vzniku inzulínové rezistence

Termín necitlivost k inzulínu, který je synonymem v současnosti užívaného výrazu inzulínová rezistence, byl poprvé použit v roce 1939 při charakterizování dvou typů diabetu Himsworthem a Kerrem (Himsworth, 1939). Teprve průkaz vztahů mezi aterogenezí a inzulínem a objev možnosti testovat citlivost na inzulín, pomocí euglykemického clampu, přinesly rozhodující důkazy o podílu inzulínové rezistence na rozvoji metabolických onemocnění, jako jsou obezita, diabetes 2. typu, ateroskleróza a hypertenze. V roce 1988 byla Reavenem popsána inzulínová rezistence jako prvotní příčina metabolického syndromu (Reaven, 1988). Klíčové postavení v celém ději má inzulínový receptor. Inzulínový receptor má podobnou strukturu a funkci jako jiné receptory pro cytosiny a hormony. Inzulínový receptor je proteinový tetramér, jehož alfa jednotka je situována na povrchu cílové buňky (Ebina, 1985). Molekula inzulínu se váže na tuto podjednotku a signál je přenášen do buňky autofosforylacemi. Beta subjednotka je transmembránový protein zasahující do nitra buňky. Následkem autofosforylací dochází k aktivaci proteinové tyrosinkinázy, která je součástí beta podjednotky inzulínového receptoru. Inzulínový receptor je vazby schopen pomocí různých substrátů, hlavně prostřednictvím tzv. IRS proteinů – proteinů inzulínového receptorového substrátu. Inzulínová rezistence u obezity a metabolického syndromu jednoznačně souvisí s poruchou přenosu (transdukce) inzulínového signálu do buněk. Hovoří se o rezistenci receptorového a postreceptorového typu. Je porušena funkce inzulínových receptorů a složitých postreceptorových dějů uvnitř buňky. Dochází k poruše transportu glukózy a její následné fosforylaci v cílových buňkách. Fenomén inzulínové rezistence nastává zejména v jaterní, svalové a tukové tkáni. Tuková tkáň patří histologicky i morfologicky mezi pojivové tkáně. V lidském organismu se vyskytuje ve dvou základních formách – jako bílá tuková tkáň a jako hnědá tuková tkáň. Hnědá tuková tkáň je přítomna pouze přechodně u novorozenců, v dospělosti lze nalézt hnědé adipocyty jen ojediněle roztroušené v bílé tukové tkáni. Bílou tukovou tkáň tvoří vlastní tukové buňky adipocyty, které jsou částečně fixované na síť kolagenových vláken. Dále bílou tukovou tkáň tvoří zásobní krevní cévy, stromavaskulární buňky uložené v okolí těchto cév, fibroblasty, leukocyty, makrofágy a preadipocyty, které jsou zdrojem nových adipocytů (Haluzík, 2010). Určujícím faktorem pro metabolismus tukové tkáně je typ adipocytů (bílé nebo hnědé). Modifikujícími faktory jsou lokalizace tukové tkáně (viscerální nebo podkožní), celkový metabolický stav organismu (sytnost nebo hladovění), typ přijímané potravy a průtok krve tukovou tkání. Při obezitě dochází v důsledku menší citlivosti tukové tkáně na účinky inzulínu ke sníženému vylučování glukózy adipocyty a k poklesu její oxidace. Důsledkem je zvýšená tvorba laktátu, který vede ke stupňování jaterní glukoneogenezy. Je snížena reesterifikace mastných kyselin do triglyceridů v adipocytech, což způsobuje jejich zvýšené vyplavování do cirkulace. V tukové tkáni dále vážně inhibice lipolýzy inzulínem a snižuje se aktivace lipoproteinové lipázy v krvi s následným omezením extrakce mastných kyselin z krve. Zvýšené hladiny cirkulujících volných mastných kyselin dále zhoršují inzulínovou rezistenci v játrech a ve svalích. Dochází také ke změnám citlivosti tukové tkáně na katecholaminy. V podkožní tukové tkáni citlivost klesá, naopak ve viscerální stoupá. Výrazně se zvyšují koncentrace volných mastných kyselin a glycerolu, které jsou transportovány portální krví do jater. Všechny uvedené mechanismy přispívají u obézních jedinců ke vzniku inzulínové rezistence (Anderlová, 2005). U jedinců s obezitou a inzulínovou rezistencí a jedinců se všemi stádii poruchy glukózové tolerance až po diabetes

2. typu byl opakovaně prokázán snížený lačný i postprandiální průtok krve tukovou tkání (Jansson, 1998). Mezi hodnotami bazálního a postprandiálního průtoku je zjišťován signifikantní vztah a obě hodnoty negativně korelují s BMI (Summers, 1996). Jakou roli hraje v procesu rozvoje inzulínové rezistence právě průtok krve tukovou tkání a jeho deregulace jsou předmětem dalšího zkoumání. Zhoršený průtok krve tukovou tkání může být důsledkem expandující masy tukové tkáně v případě obezity a jí způsobených změn v organismu včetně poruch endotelu. Někteří autoři ale už dnes hovoří o tom, že rezistence v cévním systému je prekurzorem rozvoje inzulínové rezistence a diabetu 2. typu (Jansson, 2007, Thorand, 2006).

#### *Endokrinní funkce tukové tkáně*

Objev endokrinní funkce tukové tkáně na počátku devadesátých let minulého století znamenal zásadní zlom v dosavadním pohledu vědců na tukovou tkáň. Do té doby předpokládána relativně pasivní úloha tukové tkáně se náhle změnila na významně aktivní úlohu v metabolických dějích a stále pokračující výzkum odhaluje, že tukovou tkání je produkováno větší množství látek, než se původně předpokládalo. Existují dva možné způsoby dělení působků produkovaných tukovou tkání: podle místa produkce a podle působení na inzulín. Podle místa produkce rozlišujeme působky tvořené výlučně adipocyty (leptin, adiponektin) a působky produkované jinými buňkami tukové tkáně (tumor necrosis faktor  $\alpha$ , interleukin 6). Vzhledem k tomu, že sekrece z tkáňových adipocytů převažuje, byly tyto hormony souhrnně nazvány adipocytokiny nebo adipokiny. Druhý způsob dělení je na ty, které podporují působení inzulínu (adiponektin, leptin, visfatin, acylaci stimulující protein) a na ty, které ho potlačují (TNF  $\alpha$ , interleukin 6, rezistin, inhibitor aktivátoru plazminogenu). Adipocytokiny mají charakter proteinů a účastní se velkého množství regulačních a homeostatických pochodů. Mezi tyto pochody patří regulace množství tuku, glukózového a lipidového metabolismu a energetické rovnováhy, imunitní odpověď, kontrola krevního tlaku, hemostáza a reprodukční funkce (Haluzík, 2010). V posledních desetiletích postihuje obezita populaci rozvinutých, ale i rozvojových zemí ve stále stoupající míře a dosahuje charakteristik pandemie. Ve většině evropských zemí je obézních 30% obyvatel a obezita nebo nadváha je v celé řadě těchto zemí problémem nejméně poloviny obyvatel. V České republice dochází rovněž ke zvyšování prevalence nadváhy a obezity a to nejen u dospělých, ale i u dětí. Velmi negativním jevem je přesun z kategorie nadváhy do kategorie obezity a zvyšování prevalence závažnějších stupňů obezity (Kunešová, 2011). Důležitým prediktorem zdravotních komplikací i mortality související s obezitou je obvod pasu. Abdominální obezita má vztah ke zvýšenému riziku úmrtí. Relativní riziko je výraznější u mladších osob ve srovnání se staršími. V české populaci dochází v posledních letech k negativnímu trendu prodlužování délky obvodu pasu, hlavně u žen (Hainer, 2011). Zvýšenou morbiditu a mortalitu u obézních jedinců lze přičíst na vrub především diabetu, kardiovaskulárních onemocnění a některých nádorů. Obezita je doprovázena četnými změnami metabolismu tuků a sacharidů. Charakteristické jsou změny metabolismu glukózy, projevující se zejména postupným rozvojem inzulínové rezistence. Studium patogenetické podstaty asociace inzulínové rezistence a obezity jsou stále předmětem zkoumání. Bílá tuková tkáň není jen orgánem skladování energie a důležitým článkem energetického metabolismu, ale rovněž významným sekrečním orgánem, který uvolňuje mnoho látek s mocnými regulačními účinky na metabolismus tkání celého organismu. Produkty tukové tkáně jsou souhrnně označovány jako adipokiny. Souhrnně lze říci, že se uplatňují v etiopatogenezi metabolických změn a přidružených onemocnění provázejících obezitu v rámci syndromu inzulínové rezistence.

#### *Adiponektin a inzulínová rezistence*

Jedním z nejvýznamnějších adipokinů je adiponektin. Adiponektin je proteinový hormon produkovaný převážně adipocyty, v menší míře snad i svalovou tkání. V mnoha epidemiologických studiích bylo prokázáno, že hladiny adiponektinu a jeho exprese v tukové tkáni klesají v souvislosti s kumulací tukové tkáně a obezitou, doprovázenou rozvojem inzulínové rezistence (Haluzík, 2011). Tento pokles hladin adiponektinémie je mimo jiné ovlivňován postupně se rozvíjejícím prozánětlivým stavem organismu a modulován zánětlivými markery. Objev adiponektinu se zdá být velmi významným mezníkem ve studiu obezity a s ní spojenou metabolickou dysfunkcí doprovázenou inzulínovou rezistencí. Adiponektin u metabolicky zdravých jedinců cirkuluje v poměrně vysokých koncentracích a je snadno kvantifikován pomocí dostupných laboratorních metod (Mather, 2014). Adiponektin cirkuluje jako oligomer o vysoké molekulové hmotnosti (HMW forma) a o nízké molekulové hmotnosti (LMW forma) v lidském séru. Poměr HMW formy a celkové hladiny adiponektinu je označován jako index adiponektinové senzitivity (Lim, 2014). Koncentrace adiponektinu velmi dobře korelují s homeostatickými indexy inzulínové senzitivity u dospělé populace (Inoue, 2005). Koncentrace adiponektinu klesají u jedinců s prediabetem a jsou nízké u pacientů s diabetem 2. typu (Mather, 2008). Index adiponektinové senzitivity může být užitečným parametrem v kombinaci s dalšími (jako je perorální test glukózové tolerance) ke komplexnímu posouzení inzulínové senzitivity (Yadav, 2013). Značnou pozornost zaujímá obezita v patogeneze metabolických onemocnění jako je diabetes 2. typu právě z důvodu úlohy biologicky aktivních látek jako je adiponektin. V souvislosti s rozvojem obezity nastupující specifický zánětlivý stav ovlivňuje negativně syntézu adiponektinu a může být určujícím faktorem pro nástup inzulínové rezistence. Nízké koncentrace adiponektinu silně korelují se syndromem inzulínové rezistence nebo diabetem 2. typu (Li, 2009, Wannamethee, 2007, Snijder, 2006). Naopak dostatečná hladina adiponektinu může snižovat riziko diabetu 2. typu prostřednictvím mnoha mechanismů, především oxidace mastných kyselin v játrech, zvýšeným vychytáváním periferní glukózy a stimulací sekrece inzulínu. Biomarkery jako je právě adiponektin mohou poskytovat důležitý pohled na potenciální metabolickou dysfunkci v organismu a mohou být potenciálně využitelné pro prognostické schopnosti (Webb, 2013). Obezita je spojena s nerovnováhou adipocytokinů včetně adiponektinu. Přesto někteří obézní zůstávají metabolicky zdraví. Obézní a zároveň metabolicky zdraví jedinci mají vyšší hladiny HMW adiponektinu než obézní jedinci s metabolickou dysfunkcí včetně inzulínové rezistence. HMW forma adiponektinu může pomoci rozlišit metabolicky zdravé a nezdravé obézní jedince (Eglit, 2013).

#### **Závěr**

Obezita představuje chronické onemocnění, které se svými komorbiditami zapříčiňuje zhoršování kvality života a také zkrácení jeho délky. Ovlivňování všech rizikových faktorů u jedinců s narůstající nadváhou nebo už rozvinutou obezitou je prioritou v prevenci. Hledání takových biomarkerů jako je např. adiponektin, které by dokázaly odlišovat časná stadia metabolické dysfunkce u jedinců s nadváhou nebo obezitou, by přispělo ke kontrole nad epidemií obezity.

#### **Poděkování**

Podpořeno grantem IGA\_LF\_2014\_016 „Inzulínová rezistence a kardiometabolické riziko u obézních dětí a adolescentů“.

#### **Souhrn**

Inzulínová rezistence je základní součástí patogeneze metabolického syndromu a tuková tkáň má v rozvoji inzulínové re-

zistence klíčovou úlohu. Adipokiny produkované tukovou tkání mají charakter proteinů a účastní se velkého množství regulačních a homeostatických pochodů. Mezi tyto pochody patří regulace množství tuku, glukózového a lipidového metabolismu a energetické rovnováhy, imunitní odpověď, kontrola krevního tlaku, hemostáza a reprodukční funkce. Studium patogenetické podstaty asociace inzulinové rezistence a obezity jsou stále předmětem zkoumání. Jedním z nejvýznamnějších adipokinů je adiponectin. Adiponectin je proteinový hormon produkovaný převážně adipocyty. V mnoha epidemiologických studiích bylo prokázáno, že hladiny adiponektinu a jeho exprese v tukové tkáni klesají v souvislosti s kumulací tukové tkáně a obezitou, doprovázenou rozvojem inzulinové rezistence. Objev adiponektinu se zdá být velmi významným mezníkem ve studiu obezity a s ní spojenou metabolickou dysfunkcí doprovázenou inzulinovou rezistencí.

**Klíčová slova:** inzulinová rezistence, tuková tkáň, adiponektin, obezita

### Literatura

- Anderlová, K., & Haluzík, M. (2005). Tuková tkáň a inzulinová rezistence. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie, výživa*, 8(2), 87–96.
- Ebina, Y., Ellis, L., Jarnagin, K., Edery, M., Graf, L., Clauser, E., Ou, J.H., Masiarz, & F., Kan, Y.W. (1985). The human cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell*, 40, 747–758.
- Eglit, T., Ringmets, I., & Lember, M. (2013). Obesity, high-molecular-weight adiponectin, and metabolite risk factors: prevalence and tender-specific associations in Estonia. *PLoS One*, 8(9), e73273.
- Hainer, V. (2011). Obezita v historii lidstva. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada.
- Haluzík, M. (2011). Tuková tkáň a hormonální sekrece. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada.
- Haluzík, M. (2010). Tuk v organismu. In: Svačina, Š. a kol. *Poruchy metabolismu a výživy*. Praha: Galén.
- Himsworth, H. P., & Kerr, R. B. (1939). Insulin sensitive and insulin insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical science*, 4, 119–152.
- Inoue, M., Maehata, E., Yano, M., Taniyama, M., & Suzuki, S. (2005). Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 54, 281–286.
- Jansson, P. A., Larsson, A., & Lönnroth, P. N. (1998). Relationship between blood pressure, metabolic variables and blood flow in obese subjects with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation*, 28(10), 813–818.
- Jansson, P. A. (2007). Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of internal medicine*, 262(2), 173–183.
- Kunešová, M., & Hainer, V. (2011). Epidemiologie a zdravotní rizika obezity. *Základy klinické obezitologie*. Praha: Grada.
- Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., & van Dam, R. M. (2009). Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *The Journal of the American Medical Association*, 302(2), 179–188.
- Lim, S., Quon, M. J., & Koh K. K. (2014). Modulation of adiponectin as potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*, 233(2), 721–728.
- Mather, K. J., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Edelstein, S., Bray, G. A., Kahn, S. E., Crandall, J., Marcovina, S., Goldstein, B., & Goldberg, R. (2008). Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes*, 57(4), 980–986.
- Snijder, M. B., Heine, R. J., Seidell, J. C., Bouter, L. M., Stehouwer, C. D., Nijpels, G., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Shimomura, I., & Dekker J. M. (2006). Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the Horn study. *Diabetes Care*, 29(11), 2498–2503.
- Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–1607.
- Summers, L. K., Samra, J. S., Humphreys, S. M., Morris, R. J., & Frayn, K. N. (1996). Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clinical science (London, England: 1979)*, 91(6), 679–683.
- Thorand, B., Baumert, J., Chambless, L., Meisinger, C., Kolb, H., Döring, A., Löwel, H., & Koenig, W. (2006). Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(2), 398–405.
- Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta*, 417, 80–84.
- Wannamethee, S. G., Lowe, G. D. O., Rumley, A., Cherry, L., Whincup, P. H., & Sattar, N. (2007). Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*, 30(5), 1200–1205.
- Webb, D. R., Khunti, K., Chatterjee, S., Jarvis, J., & Davies, M. J. (2013). Adipocytokine associations with insulin resistance in british south Asians. *J Diabetes Res*, 2013(7), 561016–7.

---

Horáková, D., Azeem, K., Horák, V., Pastucha, D., Vlčková, J., & Kollárová, H. (2014). Tuková tkáň a inzulinová rezistence. *Česká antropologie*, 64(supplementum), 4–6.