

Tuková tkáň jako endokrinní orgán



Středomoravská nemocniční
Člen skupiny AGEL

Oddělení laboratorní medicíny

Tuková tkáň jako zásobárna..

- **1905- první informace**, že tuková tkáň je zásobárna glykogenu . **Bílou tukovou** tkáň nacházíme především u dospělých osob, na rozdíl od **hnědé tukové** tkáně, která je nalézána především u novorozenců.
- Bílá tuková tkáň se skládá z adipocytů, preadipocytů, makrofágů, stromálních buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a leukocytů. Toto multifaktoriální složení definuje tukovou tkáň jako důležitý mediátor metabolických a zánětlivých pochodů
- **1993** –TNF- α je produkován tukovou tkání
- **1994** - objev „regulérního“ adipokinu (byl nazván leptin, jakožto tzv. produkt genu obesity).
- **Až do současnosti** - od té doby byla popsána řada adipokinů (např. *adiponektin, resistin, visfatin, apelin, vaspin, hepcidin, TNF- α , chemerin, ASP, Angplp4, omentin, MCP-I, PAI-I, A-FABP, ArGP, Lipocalin-2, FGF-21*), které byly (ale ne obligatorně) produkovány tukovou tkání a pomohly při studiu patofyziologie a chronických zánětlivých změn u obézních jedinců; tuková tkáň začala být poprávu nazývána endokrinním orgánem .
- **Existuje asi 20 genů, které kódují sekreční proteiny, ty však nejsou např. u obézních produkovány pouze WAT, ale i makrofágy**

Tuková tkáň, diferenciace adipocytů, jaký máme tuk..

- je složena z adipocytů, ve kterých se vytvářejí velké vakuoly, obsahující triacylglyceroly. Jádro a zbytky cytoplasmy jsou stlačeny k okraji. Tukové buňky patří mezi největší v lidském těle (50 μ m). Vznikají z lipoblastů, odvozených z mesenchymu, a slouží hlavně jako energetická zásobárna.
- K diferenciaci adipocytů dochází na základě spuštění kaskády transkripčních dějů, která vrcholí expresí aktivovaného PPAR-g (receptoru-g pro proliferaci peroxisomů) a CCAAT/enhancer binding proteinu-a (C/EBP-a)
- Některé z adipocytů mimo WAT vytvářejí tzv. **hnědý tuk**, který je přítomen hlavně u hibernujících živočichů (např. u novorozenců) a má význam pro **tvorbu tepla**. **Chladový třes** navodí vyplavení noradrenalinu s **aktivací HSL**, která **hydrolyzuje triacylglyceroly** na MK a glycerol. Oxidací MK s dlouhým řetězcem vzniká v mitochondriích energie, která se však nevyužije jako energie chemická, ale za účasti transmembránového proteinu **thermogeninu** dochází ke vzniku tepelné energie

Tuková tkáň jako endokrinní orgán

- **Staré rozdělení působků produkovaných tukovou tkání**
 - Adipokiny podobné hormonům (hormone like-adipokines)
 - Zánětlivé působky a protizánětlivé faktory
 - Cytokiny
 - Chemokiny
- **Nově navrhované rozdělení působků produkovaných tukovou tkání**
 - Zánětlivé adipokiny
 - Protizánětlivé adipokiny

Proč nás tuková tkáň tak zajímá?

- Produkuje řadu působků, které ovlivňují většinu funkcí v organismu
- **Má vztah k obezitě** a pravděpodobně i **DM 2. typu a ATS komplikacím**
- Je nezbytné poznání patofyziologie nemocí a identifikace RF. Cluster kardiovaskulárních RF jako je především **obesita, DM 2. typu, dyslipidemie a hypertenze** = metabolický syndrom. Jedním z klíčových faktorů tohoto syndromu je IR+obesita (zvláště intra-abdominální). Osoby s MS mají vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních a periferních cévních komplikací
- Obesita je typická mírným chronickým zánětem bílé tukové tkáně. Zdá se, že většina působků, které jsou v bílé tukové tkáni produkovány, ovlivňují sekreci insulinu, metabolismus glukózy, zánět a ATS.
- Vznik hypotézy: cirkulující hladiny adipokinů mohou být využitelné jako ukazatele k hodnocení řady chorob spojených s obezitou (a proto takový exponenciální nárůst informací).

Adipokiny podobné hormonům LEPTIN

- **LEPTIN**. Jde o neglykosylovaný peptid (16-kDa); má řadu účinků → **Anorektické a zvyšuje energetický výdej** - ovlivnění tukových zásob. Koncentrace LP jsou úměrné hladině insulinu a negativně souvisí s koncentrací glukokortikoidů. **Klinicky částečně použitelný ukazatel pro dg LR a DL**
- **Produkce** je stimulována zánětlivými cytokiny či ovariálními steroidy. K její inhibici dochází naopak vlivem testikulárních steroidů.
- Leptin sám **reguluje** funkci β -buněk slinivky břišní, hladinu hGH, má hematopoetické, angiogenetické, osteogenetické, imunologické a reparativní účinky; současně působí i v gastrointestinálním traktu. Ovlivňuje i vyžívání, podání vede k regulaci puberty.
- **V mozku** má LP vliv především na oblast kůry, hippocampus a hypotalamus, kde ovlivňuje chuť k jídlu, energetický výdej, hladinu pohlavních steroidů, tyroxinu a růstového hormonu.
- **Porucha receptorové funkce** nebo **snížený signál** leptinu → ke zvýšení chuti k jídlu a snížení energetického výdeje. Deficit leptinu byl u lidí popsán v několika málo případech a byl spojen s těžkou formou obesity, insulinovou rezistencí, hypogonadismem, hyperfagií a poruchou buněčné imunity zprostředkované T buňkami. Podání leptinu vedlo u některých jedinců ke zlepšení stavu a redukci hmotnosti.
- **Vysoké koncentrace leptinu v krvi u obézních osob obvykle nevedou ke snížení chuti k jídlu**, protože bývají spojeny s **leptinovou rezistencí (receptorová, postreceptorová porucha, problém s transportem leptinu přes HELB, atp.)**.

Adipokiny podobné hormonům RESISTIN

- **RESISTIN**. Jde o peptid (12-kDa, objev v roce 2001); cirkuluje buď jako hexamer o vysoké rmh nebo jako nízkomolekulární komplex, biologicky více aktivní.
- **Přítomnost** - v nejvyšších koncentracích v mononukleárních buňkách, ale také byl nalezen ve svalu, slezině, adipocytech, hypotalamu, příčně pruhovaném svalu, GIT a buňkách slinivky
- **Produkce** je stimulována zánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, IL-12 a TNF- α). Produkován převážně ve zralých adipocytech.
- **Účinky** - účinkuje na insulin senzitivní buňky tak, že antagonizuje insulinem zprostředkovaný uptake glukózy a jejího využití (u myši). U lidí nejsou výsledky jasné, protože lidský resistin vykazuje pouze 59% homologii aminokyselin k myší molekule. Na rozdíl od myši je lidský resistin vyjádřen v nižších hladinách v adipocytech, ale je naopak přítomen v podstatně větších hladinách v krevních monocyttech. Výsledkem toho je nejasnost možných vztahů mezi resistinem a ostatními ukazateli insulinové rezistence.
- Role resistinu v patofyziologii je u lidí v rámci obesity a IR spíše slabá a kontroverzní. Byl sice prokázán vztah mezi resistinem a BMI či IR a CRP, ale výsledky jsou nekonsistentní.
- Bylo také zjištěno, že je resistin nadměrně regulován u osob s RA či těžkými záněty. Podle všeho se zdá, že resistin souvisí těsněji se zánětem než s IR.

Adipokiny podobné hormonům

ADIPONEKTIN

- **ADIPONEKTIN**. Jde o regulační multifunkční protein se **2-3 receptory** (AdipoR1, AdipoR2, T-cadherin) ➔ ovlivnění metabolismu lipoproteinů a glukózy **Klinicky použitelný ukazatel antidiabetogéní a antiaterosklerotický faktor**
- **Produkce:** adipocyty
- **Účinky :** ADN **indukuje** endoteliální expresi VCAM-1, ICAM-1 a pentraxinu-3, snižuje koncentraci reaktivních radikálů a zvyšuje produkci oxidu dusnatého, čímž snižuje agregabilitu destiček a vede k cévní vasodilataci. ADN inhibuje aktivaci makrofágů a akumulaci pěnových buněk, což je zásadní pro ATS. ADN ke snížení glukoneogeneze, zvyšuje její uptake a oxidaci VMK v kosterním svalstvu.
- **Snížené hladiny ADN** ➔ u osob s obezitou-intraabdominální, CMP, koronárními syndromy, jaterní steatózou, HN, parametry MS, IR, DM 2. typu (PIMA), NASH i řadou karcinomů. Tito jedinci mají poruchu endotelium dependentní vasoreaktivity a horší IMT. Často je u těchto osob vyšší CRP.
- Zdá se, že **ADN je potenciální ukazatel aterosklerotického postižení a jeho snížení má významný prognostický potenciál pro kardiovaskulární onemocnění**

ALE !!!!! EBLM !!!!! (ne retrospektivně, ale prospektivně..)

- **Prospektivní studie – ADN nesouvisí s následně vzniklými příhodami a nemá efekt při stratifikaci rizika a dokonce přímo souvisel se zvýšenou mortalitou u osob se srdečním selháváním (Kistorp, Circulation 2005) a podobná práce prokázala, že vysoký ADN měly osoby s časnou KV mortalitou (Dekker, JCEM, 2008 - obranný proces organismu proti KV poškození??)**

Adipokiny podobné hormonům

ADIPONEKTIN 2

• **ADIPONEKTIN**. A možné příčiny diskrepancí?

- Řada fyziologických procesů může měnit koncentrace ADN (s věkem roste, u žen je vyšší, během puberty klesá – rozvoj IR).
- Z patologických procesů mimo dříve popsaných jde o GF, kdy osoby s CRI mají nízkou clearance ADN a vysoké hodnoty ADN v krvi. Zvýšené hodnoty ADN lze také nalézt jako kompenzační mechanismus k mírnému zánětu (artritida, preeklampsie, konečná stadia RI). Všechny tyto faktory je nutno při hodnocení významu adiponektinu pro diagnostiku metabolického syndromu či obesity v úvahu.
- Adiponektin se vyskytuje v adipocytech před sekrecí do oběhu v různých komplexech. Komerční soupravy měří celkový ADN. Většina základních forem je produkována jako trimer. Formy ADN se buď vyskytují jako dva trimery vázané nekovalentní vazbou (hexametry) a šest trimerů (18mers).
- Nativní protein cirkuluje v séru jako nízkomolekulární hexamer (LMW) a jako velká multimerická struktura o vysoké molekulární hmotnosti (HMW). „18mer“ vykazuje v experimentu benefit proti IR. Funkce hexameru LMW je pravděpodobně naopak prozánětlivá, a zdá se tedy, že HMW formy bývají spojeny s IS (významně více než celkový ADN). Je možné, že stanovení celkového ADN nemusí být optimální, a že analýza hladin multimerických forem by mohla být forma vhodná pro odhad účinků insulinu.

Adipokiny podobné hormonům APELIN

- **APELIN**. Jde o inotropní protein **produkovaný adipocyty**, který se významně zvýšuje u stavů spojených s IR a obesitou. Funkce ne zcela jasná, má pozitivní inotropní efekt, jak u normálních tak selhávajících srdcí. Apelin může také regulovat resistenci k insulinu zvýšením exprese uncoupling proteinů v hnědé tukové tkáni a změnou koncentrací adiponektinu
- **Klinicky zatím nepoužitelné.**
- Apelin se snižuje **u srdečního selhávání**, zvyšuje u ischemické kardiomyopatie nebo při hypoxii, je však **zajímavé**, že se hodnoty snižují u osob s FS.

Adipokiny podobné hormonům

VISFATIN, HEPCIDIN

- **VISFATIN** má řadu účinků ➡ Snižuje IR, inhibuje apoptózu aktivovaných neutrofilů (potencionální léčivý target u sepsí)

- **Produkován** je mimo WAT ještě lymfocyty. Podání Vf vedlo u myší k poklesu hladin krevní glukózy; naopak, myši s poruchou genu pro Vf měly hladiny glukózy zvýšené. **Klinicky neprozkoumáno.**

- **HEPCIDIN** jde o zánětlivý adipokin ➡ poprvé popsán jako močový antimikrobiální peptid. Zvyšuje se u osob s obesitou a souvisí s hodnotami CRP a Il-6.

- **Účinky:** reguluje homeostázu železa inhibicí uvolnění železa z makrofágů, absorpcí železa enterocyty a transportem železa přes placentu. **Klinicky neprozkoumáno.**

Adipokiny podobné hormonům

OMENTIN,CHEMERIN

- **OMENTIN**  klesá u osob s IR a obesitou
a souvisí s HDL a adiponektinem.

- **Klinicky zatím nepoužitelné.**

- **CHEMERIN**  hodnoty se zvyšují
s rostoucím BMI, TK a koncentrací trig.

- Defekty chemerinového receptoru vedou k poškození diferenciaci adipocytů, k poklesu exprese adiponektinu a zvýšení exprese leptinu.
- **Klinicky zatím nepoužitelné.**

Adipokiny podobné hormonům

VASPIN, OMENTIN

- **VASPIN** ↪ inhibitor serinových proteáz, který vede k poklesu leptinu, resistinu a TNF- α . Dochází ke zlepšení insulinové senzitivity.
 - Nízké hodnoty tohoto proteinu nacházíme u fyzicky zdatných osob s dobrou insulinovou senzitivitou, **zvýšené hodnoty naopak u obézních osob s poruchou glukózové tolerance (REGULACE).**
 - **Klinicky zatím nepoužitelné.**
-
- **ADIPSIN (KOMPLEMENT FAKTOR D)** ↪ produkován především monocyty a makrofágy v tuku. Adipsin ovlivňuje limitní krok v aktivaci komplementu pomocí alternativní cesty a podle některých autorů **vede k aktivaci acylation stimulating proteinu (ASP), který zvyšuje produkci triglyceridů v adipocytech.**
 - **Klinicky zatím nepoužitelné.**


Adipokiny podobné hormonům

RBP4, Anglp4

- **RBP-4** (Retinol-binding protein) ➔ Zvyšuje se u diabetiků, vede k deficitu GLUT-4 a **k insulinové rezistenci**. Tento stav lze upravit v experimentu fenretinidem, který zvyšuje exkreci RBP do moče a vede u myší k poklesu insulinové resistance
 - **Účinky:** Studie na transgeních myších modelech prokázaly, že zvýšená exprese nebo injekce RBP4 vedla ke vzniku insulinové resistance; myši s knock-out genem pro uvedený protein vykazovaly naopak významnou insulinovou senzitivitu. Vede k deficitu GLUT-4
 - **Produkce:** specifický přenašeč pro retinol . Tuková tkáň, játra.
 - **Studie:** koncentrace RBP4 v plasmě bývají zvýšeny u osob s IGT nebo DM 2.typu. Nedávno prezentovaná studie 3300 osob středního věku prokázala, že RBP4 v plasmě se zvyšuje s počtem komponentů metabolického syndromu . RBP4 těsněji souvisí s WHR či viscerálním tukem než s BMI. Nicméně existují i jiní autoři, kteří vztah mezi IGT/DM a RBP4 nenalezli. Není vůbec jasné, proč se tyto rozdíly objevují. Možnými příčinami je různý věk sledovaných, rasa, velikost sledovaného vzorku a měřící metoda, která byla využita.
 - **Klinicky zatím nepoužitelné.**
- **ANGLP4** ➔ aktivuje nukleární receptory PPAR- α v játrech i g v tukové tkáni. Jeho **hodnoty souvisí s aterogenními lipoproteiny** a jeho **aplikace vede k vzestupu triacylglycerolů** (inhibuje LPL). Podobné proteiny lze nalézt ve střevě i v játrech; zdá se, že tento protein je součástí signální kaskády, která reguluje metabolismus lipoproteinů
 - **Klinicky zatím nepoužitelné.**

Adipokiny podobné hormonům

AFABP, Lipocalin-2

- **A-FABP** (Adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP, FABP4, aP2; 15 kDa) je člen superfamily FABPs, který je silně vyjádřen v tukové tkáni a činí 6% buněčných proteinů.
 - **Lokalizace:** převážně makrofágy tukové tkáně.
 - **Účinky:** regulace metabolismu lipoproteinů a glukózy (myši deficitní na AFABP netrpěly IR, IFG nebo ATS komplikace). AFABP redukuje efektivitu lipolýzy in vivo a in vitro a snižuje uvolnění MK. V makrofázích moduluje zánětlivou produkci cytokinů a akumulaci esterů cholesterolu.
 - **Regulace:** Zvýšená exprese A-FABP v makrofázích je indukována oxLDL a inhibována terapií statiny.
 - Nedávno bylo ověřeno, že koncentrace A-FABP je klinicky relevantním ukazatelem predikce MS
 - **Klinicky zatím sporně použitelné.**
- **LIPOCALIN-2**  (LCN2, 25 kDa sekreční glycoprotein, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin); NL (neutrophil lipocalin); p25; oncogen 24p3 and 25 kDa alpha-2-microglobulin-related subunit of MMP-9 (1-4z).
 - **Lokalizace:** LCN2 je především vyjádřen v tukové tkáni a v játrech, patří do lipocalin family, která obsahuje 20 malých sekrečních proteinů.
 - **Účinky:** objeven před více než 10 lety, přesto zůstává jeho **fyziologická role nejasná**. Jde o molekulu, která je **upregulována stresem, např. infekcí, ischemií nebo neoplasiemi**. LCN2 může reprezentovat i efektivní ukazatel poškození ledvin, kdy u ARI stoupá hodnota jak v moči tak v krvi. LCN2 může hrát i roli při vývoji Ca prsu, plic, kolon nebo slinivky, kdy v komplexu s MMP-9 chrání MMP před degradací a tím zvyšuje její enzymatickou aktivitu, angiogenezi a růst tumour. Nedávno se prokázalo, že LCN2 hraje významnou roli v patogenezi obézitou stimulovanými metabolickými chorobami jako je IR, DM 2, či kardiovaskulární choroby.
 - **Klinicky zatím nepoužitelné (mimo ARI).**

Adipokiny podobné hormonům

FGF-21

• FGF-21 (The fibroblast growth factor), patří do rodiny FGFs

(více než 20 malých peptidů (17-26 kDa). FGF-21 je nedávno popsáný adipokin, produkován jak tukem, tak játry.

- **Funkce:** regulace insulin independentního transportu glukózy v buňkách. Knock-out myši bez FGF-21 měli jaterní steatózu, lipémii, snížené ketolátky v séru. Je možné, že FGF ovlivňuje jak metabolismus lipoproteinů tak ketolátek. Léčebné podání FGF-21 u myších modelů s DM vede k poklesu glykémie, redukcii triglyceridů, zvyšuje se exprese transportéru GLUT-1. Zdá se, že FGF-21 je mediátorem jak PPAR- α tak PPAR- γ
- **U lidí** bylo zjištěno, že **FGF-21 souvisí s glykemií i triglyceridy a negativně s HDL (KONTAREGULACE).**
- **Klinicky zatím nepoužitelné.**

Zánětlivé cytokiny IL-6, TNF- α

- Obesita =chronický a mírný zánět, který je charakteristický abnormální produkcí cytokinů a aktivací signálních cest v bílé tukové tkáni . U obesity stoupá počet makrofágů až > 60% (z 5-10%).
- **TNF- α** : Existují rozporuplné informace i vztahu koncentrací TNF- α v séru a obesity, protože TNF- α má především lokální parakrinní efekty . Cirkulující TNF- α bývá navíc spojen se svým receptorem, který inhibuje jeho aktivitu.
- Z tohoto pohledu se **zdá nemožné, že by cirkulující hladiny TNF- α byly považovány za ukazatel metabolického syndromu či IR, resp. RF.**
- **IL-6**: Asi 25% z celkové produkce IL-6 má původ v bílé tukové tkáni. Je prokázáno, že IL-6 v séru negativně souvisí s rychlostí uvolňování glukózy, která je stimulována insulinem a souvislost IL-6 je těsnější s markery IR než u TNF- α . Dieta, která vede k redukci hmotnosti vede i k poklesu IL-6. Na druhé straně existuje řada prací, která prokázala, že IL-6 vede k ochraně před IR. Uvedené je dáno použitou kohortou pacientů i designem studií, nicméně **lze uzavřít, že ani IL-6 nelze považovat za komplexní ukazatel IR nebo MS.**

CRP !!!

- **Fakta:** Uvolnění IL-6 do viscerální tkáně cestou portálního systému vede mimo jiné k obezitě, která bývá spojována s nadprodukcí CRP játry.
- **Otazníky?** Dříve byl jako jediný orgán, který produkuje CRP definován pouze jaterní systém, vždy ve vztahu k zánětu jako odpověď na zánětlivé cytokiny.
- **Nové informace:**
- CRP je produkován i nejjaterní tkání. Pokud jsou zánětlivé cytokiny inkubovány s adipocyty izolovanými z WAT, dochází k vzestupu CRP.
- Také ADN hraje roli v modulaci hladin CRP. U ADN knockout myší byla nalezena vyšší hodnota CRP. Z tohoto důvodu je hypoadineponektinemie jako taková považována za stav mírného, ale chronického zánětu, u kterého nalézáme vyšší CRP v séru.
- Některé studie prokázaly, že **CRP je těsněji spojen s IR** než TNF- α nebo IL-6; CRP bývá spojován s predikcí DM 2, MS a projevy KV chorob, a to nezávisle na ostatních tradičních ukazatelích

Chemokiny

- Chemokiny jsou regulátory chemotaxe zánětlivých buněk, jde o důležité mediátory např. RA či ATS.
- **Účinky:** účinkují lokálně, což znamená, že je možno zaznamenat jejich aktivitu v perivaskulárním tuku u kardiovaskulárních onemocnění, subkutánním tuku u zánětlivých onemocnění kůže či perirenálním tuku u glomerulonefritid .
- Chemokiny, které jsou produkovány tukem zahrnují **IL-8, MCP-1**, interferonem gamma indukovatelný protein 10 (interferon-gamma inducible protein 10 (**IP-10**) a tzv. **RANTES** (regulated upon activation normal T-cell express sequence) j
- **Regulace:** jsou často regulovány adipokiny, především leptinem. Velice složité.
- **Klinicky zatím nepoužitelné.**
- **Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)** - hraje roli v pohybu monocytů a T lymfocytů na místa zánětu. MCP-1 je vyjádřen a adipocytech. Díky sekreci MCP-1 se zvyšuje infiltrace makrofágů v WAT, které produkují adipokiny. Hladiny MCP-1 bývají ale ovlivněny řadou faktorů, i když byly u obézních s MS vyšší a po redukci klesaly **nejde je díky tomuto ovlivnění rutinně klinicky využít v diagnostice**. Navíc je MCP-1 produkován i jinými buňkami (hladké svalstvo, endotelie, fibroblasty, mesangiální buňky a lymfocyty).
- **IL-8** odpovídá za uvolnění neutrofilů a T lymfocytů do subendoteliálního prostoru a je považován za aterogenní faktor, který ovlivňuje tloušťku intimy. Je produkován adipocyty. Plasmatické hladiny IL-8 bývají u obézních zvýšeny, nicméně vztah asi není primární a proto **nelze tvrdit, že stanovení IL-8 může přinést benefit při diagnostice MS nebo IR.**

Jiné molekuly

- Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)- endogenní inhibitor tkáňového aktivátoru plasminogenu. Jde o hlavní determinantu fibrinolytické aktivity a má vztah ke kardiovaskulárnímu riziku. Exprese PAI-1 se zvyšuje u obézních s IR (ve WAT) a naopak se snižuje při redukci hmotnosti.
- Obesita je navíc spojena s **expanzí kapilárních lůžek v depotech tuku**. Adipocyty či jiné buňky produkují **angiogenní faktory** jako je s vascular endothelial growth factor (VEGF), či HGF ale mohou mít i endokrinní efekty. Hodnoty VEGF i HGF v séru pozitivně souvisí s BMI. Tyto angiogenní faktory zahrnují ovlivňují vývoj chorob spojených s obesitou jako je zánět nebo ICHS.
- **Cathepsin S?**

Otázky k diskusi 1

- Je bezesporu jasné a prokazatelné, že **tuková tkáň je největším endokrinním orgánem** organismu, která hraje hlavní roli s ohledem na metabolismus a zánět, kdy roli mediátorů zprostředkují adipokiny nebo cytokiny tukem produkované. **Ale pozor !!**
 - **Depozita tuku a lokální účinek adipokinů**
 - **Viscerální tuková tkáň** ovlivňuje jak lokální tak systémové procesy (jak endokrinní tak parakrinní efekt).
 - **Svalová depozita** tuku mají naopak význam v insulinové rezistenci.
 - **Perivaskulární tuk** může ovlivnit vývoj aterosklerózy a HN
 - **Perirenální tuk** má vztah k hypertenzi cestou zvýšeného intravaskulárního objemu.
 - **Stejný adipokin může mít rozdílné efekty.** Např. lokálně vede IL-6 k poruše insulinového signálu v jaterních i tukových buňkách a reguluje intramyokardiální akumulaci lipidů, kdy účinkuje jako kardioprotektivní ukazatel. V rámci systémového oběhu má tento ukazatel naopak pozitivní význam patogenezi diabetu mellitu.

Otázky k diskusi 2

- **Rozdílný vztah v adipokinech mezi hubenými a obézními**
 - Hubení jedinci mají adipocyty normální velikosti a pouze občasné makrofágy ve WAT. Koncentrace ADN vysoká a resistin naopak nízký. Je dobrá IS, která není ovlivnitelná ani vyšší hodnotou resistinu (např. při zánětu).
 - Obézní jedinci mají velké adipocyty, více makrofágů a větší množství apoptotických adipocytů. Buněčné nekrózy vedou k zánětu a IR. Bývají vyšší hodnoty LP a resistinu, TNF- α a IL-6 i snížené hodnoty ADN. Vysoké hodnoty LP a resistinu vedou ke zvýšení IR a zvyšují produkci TNF- α a IL-6 a mohou způsobovat ATS komplikace díky zvýšení CRP. Nízké hodnoty ADN u obézních osob brání obraným protireakcím proti negativním efektům leptinu a resistinu.
- **Nejasná situace s adiponektinem** (jaký měřit, jak hodnotit)

