

NOVÉ POZNATKY O VZTAHU METABOLIZMU A TUKOVÉ TKÁNĚ U OBÉZNÍCH

doc. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Pojem komplikací obezity je sporný, neboť většina s obezitou sdružených onemocnění má s obezitou společnou patogenezi. Tuková tkáň je aktivní sekreční tkáň, jejíž produkty zasahují do řady metabolických dějů. Proto přeladění tukové tkáně tzv. mírným váhovým úbytkem má tak zásadní efekty na mortalitu i morbiditu nemocných. Podobně snížení adsorpce tuku orlistatem i přímé působení inzulinových senzitizerů na tukovou buňku má rovněž významné efekty. Obezita se tak po dlouhé historii stává konečně reálně léčitelným onemocněním.

Klíčová slova: obezita, metabolické komplikace, hormony tukové tkáně, rezistin, leptin, angiotensinogen, inzulinová rezistence, hypertenze.

SOME NEW FACTS ABOUT THE RELATION OF METABOLIC COMPLICATIONS AND FAT TISSUE SECRETION IN OBESE

The complications of obesity are not typical complications of a disease. The pathogenesis of obesity and these complications is common. Fat tissue is an active secretory organ, its hormones are influencing the whole body metabolism. The catabolic situation following moderate weight loss has great effect on the mortality and morbidity of obese patients. Lower fat adsorption after orlistat treatment and direct effect of insulin sensitizers on the fat cell is also important. Obesity is becoming to be a curable disease.

Key words: obesity, metabolic complications, fat tissue hormones, resistin, leptin, angiotensinogen, insulin resistance, hypertension.

Úvod

Obezita byla ještě před několika desetiletími pokládána spíše za kosmetický defekt. Onemocnění bylo také považováno spíše za zaviněné pacientem samotným. Ještě v 80. letech nezahrnul Reaven obezitu mezi složky první definice metabolického syndromu (14, 15). Své místo v popisu i patogenezi metabolického syndromu získala obezita až v 90. letech. V minulosti se pokládala a dodnes mnoho lékařů pokládá obezitu za typický rizikový faktor diabetu a esenciální hypertenze. Tato skutečnost má však dnes daleko složitější charakter než pojetí rizikového faktoru a pojetí pojmu příčina a následek v medicíně.

Obezita jako příčina a následek jiných nemocí

Klasicky se uvádí, že obezita má komplikace mechanické a metabolické. Mezi mechanické komplikace patří například artrózy a vertebrogenní obtíže. Mezi metabolické komplikace patří typicky hypertenze, diabetes a hyperlipoproteinémie. V posledních letech se však pokládá za rozumnější názor, že obezita má s těmito onemocněními společnou patogenezi, kdy pojem příčina a následek je sporný. Diabetes 2. typu je ještě více geneticky podmíněn než obezita. Potomek dvou diabetiků 2. typu dostane diabetes skoro ve 100 % a onemocní-li diabetem jedno monozygotní dvojče dostane ho to druhé skoro ve 100 %.

Z této skutečnosti lze tedy naopak vyvodit, že diabetes je vlastně příčinou obezity, protože primární je genetické založení diabetu 2. typu. Typický vývoj diabetika je totiž takový, že v mládí bývá štíhlý. Ve středním věku celkem bezdůvodně přibere a ve stáří selže glykoregulace a nemoci začneme říkat cukrovka. Teorie tzv. šetrného genu typického pro inzulinorezistentní stavy vysvětluje, že tyto osoby při stejném příjmu kalorií více energie ukládají a naopak

při nedostatku hubnou obtížně. V tomto smyslu pak větší na obézních za svůj vzestup hmotnosti nemůže a přírůstek je podmíněn genetickou výbavou vázanou na cukrovku 2. typu a metabolický syndrom (14, 15).

Některé novější publikace uvádí dokonce zcela paradoxní tvrzení – obezitu může vyvolávat hypertenze a obezita může před diabetem 2. typu dokonce chránit.

Alleman (2) prokázal v prospektivní studii, že rodinná anamnéza hypertenze predikuje pozdější vznik obezity. Tedy pouhá přítomnost anamnézy hypertenze bez ještě vzniklé hypertenze predikuje vznik obezity.

Ailhaud (1) a další diskutují, že rozvoj obezity může být ochranným projevem u jedince se vznikajícím diabetem. Dále je známo, že diabetes dostávají často i jedinci a zvířata bez tukové tkáně. Nelze tedy vyloučit, že možnost ukládat energii do tuku může chránit betabuňku před lipotoxickou a oddalovat tak i vznik diabetu. Vznik diabetu je typický také při lipoatrofických syndromech (5, 14).

Přes tato tvrzení souvisí množství tukové tkáně (zejména tzv. viscerální) s mnoha komplikacemi obezity. Pacient s nahromaděním tuku je typicky hyperinzulinemický, inzulinorezistentní, je v prokoagulačním stavu s narušenou

Tabulka 1.

Látka	Předpokládaný efekt
leptin	potlačení hladu, ovlivnění reprodukce, energetického výdeje a hemopoezy
rezistin	inzulinorezistence
lipoproteinová lipáza	lipolýza
interleukin-6	aterogeneza, imunita, zánět
adipsin	chuť k jídlu
angiotenzinogen	hypertenze
tumor necrosis faktor alfa	inzulinorezistence
plazminogen activator inhibitor – I.	fibrinolyza

fibrinolýzou, hyperlipoproteinémií a celkově proaterogenním stavem (15). Extrémní inzulinorezistence je přítomna při hyperglykemickém diabetickém kómatu (17). Jak se patofyziologicky na těchto jevech podílí právě tuková tkáň, je jen částečně jasné.

Tuková tkáň jako sekreční orgán

Tuková tkáň je sekreční orgán, který vylučuje řadu hormonů a působků, které mohou ovlivňovat vyjádření složek metabolického syndromu.

Z koagulačních poruch je u obézních nejvíce známo zvýšení tzv. plazminogen aktivátoru inhibitoru-1 (PAI-1). Výsledkem jeho zvýšení je porucha fibrinolýzy. Zvýšení koreluje s inzulinémií a dynamicky se mění při snížení inzulinorezistence, např. po hmotnostním poklesu. PAI-1 je nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy a nemusí korelovat s dalšími složkami syndromu X. (10). Může zůstat zvýšen i po kompenzaci diabetu a poklesu hypertriglyceridémie, vyšší může být i u pouhých příbuzných hypertoniků.

PAI-1 se tvoří zejména v adipocytech, hlavně intraabdominálních, tato tvorba je stimulována inzulinem. Dále se tvoří v játrech a endotelu, kde se na jeho tvorbě podílí i stimulační triglyceridy a lipoproteiny s velmi nízkou hustotou (VLDL lipoproteiny).

Leptin a adiposin jsou hormony ovlivňující chuť k jídlu. Do jejich výzkumu a jejich využití v léčbě byly vkládány velké naděje. Fyziologie leptinu je zajímavá, ale zatím má malý klinický význam (5).

Tumor necrosis alfa je cytokinin, produkován nejen v tuku, ale také ve fibroblastech, dále v mono- a leukocytech (6). U experimentálních zvířat je prokázán jeho efekt na inzulinovou rezistenci. U člověka jednoznačný průkaz tohoto jevu zatím neexistuje a je možné, že jde jen o efekty parakrinní (lokální). Nedávno byly popsány polymorfizmy genu pro TNF alfa se vztahem k obezitě (4).

Angiotenzinogen je látka nepochybně ve významném měřítku v tukové tkáni tvořená. Kolísání jeho tvorby po redukci se pravděpodobně spolu s poklesem inzulinémie a poklesem hypervolemie podílí na poklesu či normalizaci krevního tlaku (TK) po redukci hmotnosti. Na pokusech s transgenními zvířaty byl však jednoznačně prokázán jak podíl angiotenzinogenu na hypertenzi, tak podíl na růstovém efektu v tukové tkáni (9).

Zajímavý je vztah angiotenzinogenu k tzv. DASH studii (16). Byla to studie zabývající se efektem dietní léčby, zejména na zvýšení obsahu zeleniny a ovoce v dietě na pokles krevního tlaku. Bylo zjištěno, že respondéry na tuto dietu jsou právě nositelé tzv. AA genotypu angiotenzinogenu.

Produkce mastných kyselin a její efekt na hyperlipemii, inzulinorezistenci i toxicita pro betabuňku jsou podrobně známy z řady přehledných publikací, a proto je zde nerozvádím. Rovněž je pravděpodobné, že cytokininy uvolněné z tukové tkáně se podílí na proaterogenním a prokoagulačním stavu obézních (7).

Významným objevem roku 2001 byl rezistin (11, 13). Je to hormon sekretovaný tukovou tkání, který vyvolává inzulinorezistenci. Původní myšlenka, že jde o konečně jasné

popsaný článek mezi obezitou a diabetem, se v novějších pracích plně nepotvrdila. Rozhodně však vysvětluje efekt tzv. inzulinových senzitizerů. Tyto léky ovlivňují receptory (peroxisome proliferator-activated receptors) PPAR gama a snižují jejich pomocí sekreci rezistinu v tukové tkáni.

Nedávno byly prokázány výrazné rozdíly v produkci látek tukovou tkání podle její lokalizace.

Tyto variace existují zejména mezi subkutánní a viscerální tkání u 4 působků: PAI-1, leptinu, interleukinu-6, angiotenzinogenu, nebyly prokázány u TNF alfa (3).

Tradiční role tukové tkáně jako zásobárny energie se v moderní medicíně mění. Zdá se, že je nutná pro normální glukózový metabolismus, dále, že produkuje řadu prozánětlivě a proaterogenně působících látek. Podílí se dále na pocitu sytosti a může vyvolávat inzulinovou rezistenci. Kromě výše uvedených látek produkuje dále i acylation-stimulating protein, adiponectin, retinol-binding protein a pravděpodobně i další látky (16).

Poslední z popsanych produktů tukové tkáně je fibrinogen-angiotensin-related protein a metalothionein. Metalothionein patří mezi metaloproteiny a podílí se na stresové reakci, kde může mít i antioxidační roli. Sekrece tohoto proteinu může vysvětlovat např. vztahy obezity a kardiovaskulárních chorob (18).

Moderní strategie léčby obezity a naladění tukové tkáně

Dnes je zřejmé, že někdejší snahy, aby obézní dosáhli normální hmotnosti, byly nereálné a zbytečné. Moderní medicína prokázala, že ideálním výsledkem zároveň dosažitelným pro každého jedince je tzv. mírný váhový úbytek o 5–10 % hmotnosti (8, 14, 15). Tento hmotnostní pokles vede ke snížení výskytu diabetu téměř o 50 %, snížení výskytu nádorů u běžných rovněž o 50 % a pokles kardiovaskulární mortality o 20 %. Tento výsledek je prokazatelný právě u těchto v podstatě metabolických komplikací obezity. Souvisí právě s naladěním tukové tkáně. Tě stačí již malý pokles hmotnosti, aby byla uvedena do hyposekrečního katabolického stavu. Pokles hmotnosti vede k poklesu hypertriglyceridémie, poklesu volných mastných kyselin, poklesu inzulinémie, leptinémie, snížení PAI-1 inhibitoru a pravděpodobně i dalších působců.

Je zajímavé, že inhibitor střevní lipázy (orlistat) má efekt na prolomení inzulinové rezistence i bez poklesu tělesné hmotnosti. Za jeho působení pak dochází ke komplexnímu ovlivnění prakticky všech složek metabolického syndromu. Podobně nová antidiabetika – tzv. inzulinové senzitizery (rosiglitazon, pioglitazon) významně ovlivňují řadu složek metabolického syndromu mechanismem ovlivnění tukové tkáně. Tento efekt je velmi výrazný, přestože tyto léky vedou k mírnému vzestupu hmotnosti. Tento fakt je pokládán za antidiabetogenní a rovněž svědčící nově uváděný antidiabetogenní vliv tukové tkáně – (1-viz výše uvedené úvahy o lipoatrofickém diabetu).

Závěr

Obezita je onemocnění definované kvantitativně. Kvantitativní ukazatele, ať již body mass index či obvod pasu,

predikují komplikace obezity zejména v epidemiologických studiích. Jakmile obezitu léčíme, je významnější schopnost udržet mírný váhový úbytek než kvantitativní absolutní charakteristiky obezity. Je tedy významné právě metabo-

lické a sekreční vyladění tukové tkáně, které vede ke změně sekretovaných látek a k významnému ovlivnění výskytu komplikací obezity.

Literatura

1. Ailhaud G, Reach G. Does obesity protect against diabetes? A new controversy. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001; 62 (4 Pt 2): 43-54.
2. Allemann Y, Hutter D, Aeschbacher BC, Fuhrer J, Delacretaz E, Weidmann P. Increased central body fat deposition precedes a significant rise in resting blood pressure in male offspring of essential hypertensive parents: a 5 year follow-up study. *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2143-2148.
3. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochem Soc Trans* 2001; 29 (Pt 2): 72-75.
4. Brand E, Schorr U, et al. Tumor necrosis factor-alpha-308 G/A polymorphism in obese Caucasians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (4): 581-585.
5. Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. From obesity to diabetes Wiley, Chichester, 1993.
6. Haluzik M. Leptin a poruchy výživy. Grada, Praha, 2002.
7. Gurlich R, Maruna P. Cytokiny v chirurgii. Galen, Praha, 2001.
8. Koppelman PG, Stock M, (eds). *Clinical Obesity* Blackwell Science 1988.
9. Massiera F, Bloch-Faure M, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J* 2001; 15 (14): 2727-2729.
10. Reaven G, Laws J. Insulin resistance - metabolic syndrom X. Humana Press. New York, 1999.
11. Savage DB, Sewter CP, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50 (10): 2199-2202.
12. Sharma AM, Grassi G. Obesity and hypertension: cause or consequence? *J Hypertens* 2001; 19 (12): 2125-2126.
13. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13 (1): 18-23.
14. Svačina Š. Diabetes a obezita. Maxdorf, Praha, 2000.
15. Svačina Š. Metabolický syndrom. Triton, Praha, 2001.
16. Svetkey LP, Moore TJ, Simons-Morton DG, Appel LJ, Bray GA, Sacks FM, Ard JD. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study. *J Hypertens* 2001; 19 (11): 1949-1956.
17. Šmahelová A. Akutní hyperglykemické komplikace u diabetu 1. a 2. Typu. *Trendy v diabetologii* 5. Galen 2001.
18. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60 (3): 329-339.