

Abstrakt

Patogeneze inzulínové rezistence není dosud zcela objasněna a podílí se na ní řada faktorů. Velmi významná úloha se v poslední době přisuzuje změnám v endokrinní a parakrinní aktivitě tukové tkáně a jejímu vztahu k mitochondriální dysfunkci.

Cílem první části práce bylo charakterizovat úlohu tukové tkáně a jejích produktů v patogenezi inzulínové rezistence u jednotlivých zkoumaných skupin pacientů, tj. u pacientů s Cushingovým syndromem, akromegalií a prostou obezitou. Zaměřili jsme se na výzkum tří důležitých regulátorů metabolické homeostázy, a to fibroblastových růstových faktorů 21 a 19 (FGF-21 a FGF-19) a adipocytární mastné kyseliny vážícího proteinu (FABP-4).

Naše práce prokázala, že inzulínová rezistence jak u prosté obezity, tak i u obezity doprovázející hyperkortizolizmus je spojená s významně zvýšenými cirkulujícími hladinami FGF-21 a FABP-4 oproti zdravým kontrolám. Koncentrace obou látek byly srovnatelné mezi pacienty s Cushingovým syndromem a prostou obezitou. Tento fakt spolu s chybějící korelací mezi hladinami FGF-21, resp. FABP-4 a hladinami plazmatického kortizolu naznačují, že se jedná nejspíš o vliv obezity a jejích metabolických důsledků, nežli o samotné přímé působení hyperkortizolémie na produkci FGF-21 a FABP-4. U plazmatických hladin FGF-19 jsme nenašli žádné signifikantní rozdíly mezi zkoumanými skupinami pacientů. Absence signifikantních rozdílů cirkulujících hladin FGF-21, FGF-19 a FABP-4 mezi akromegaliky a zdravými kontrolami naznačuje, že v případě akromegalie není endokrinní dysfunkce tukové tkáně zásadní pro rozvoj inzulínové rezistence. V případě nadbytku růstového hormonu vzniká inzulínová rezistence zejména na základě četných postreceptorových interakcí mezi růstovým hormonem a inzulínovou signální kaskádou.

Cílem druhé části práce bylo zjistit, zda a jak se u jednotlivých výše uvedených onemocnění na etiopatogenezi inzulínové rezistence podílí mitochondriální dysfunkce. Zkoumali jsme aktivity a koncentrace enzymů mitochondriálního glukózového a lipidového metabolismu, enzymů dýchacího řetězce mitochondrie, jakožto i exprese genů těchto enzymů v podkožní tukové tkáni.

V naší práci jsme prokázali poruchy mitochondriálních funkcí u všech zkoumaných skupin pacientů, tj. pacientů s Cushingovým syndromem, akromegalií i obezních, ve srovnání se zdravými kontrolami. Míra této dysfunkce přibližně odpovídala procentu pacientů s prokázanou poruchou glukózového metabolismu v jednotlivých skupinách. Dle našich očekávání byly tyto změny nejvýraznější ve skupině pacientů s obezitou, nejmírnější ale ve skupině subjektů s hyperkortizolizmem. Naše výsledky naznačují, že nadprodukce kortizolu ani růstového hormonu nejsou etiopatogenetickou příčinou nalezených mitochondriálních změn. Předpokládáme, že nálezy mitochondriální dysfunkce u pacientů s hyperkortizolizmem i s nadprodukcí růstového hormonu/IGF-1 jsou pouze nepřímým důsledkem dlouhodobých metabolických účinků zvýšených hladin zmíněných hormonů, resp. negativních interakcí růstového hormonu s inzulínovou signální kaskádou.

Klíčová slova: obezita, inzulínová rezistence, kortizol, růstový hormon, fibroblastový růstový faktor 21 a 19, adipocytární mastné kyseliny vážící protein, mitochondriální dysfunkce.