proLékaře.cz | 29.3.2024

Cvičenie a metabolizmus: výskum a translácia do praxe

Správa zo sympózia Exercise Metabolism – Cell Metabolism Symposia

Júl 2015, Amsterdam, Holandsko

Barbara Ukropcová, Jozef Ukropec

Ústav experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

Množstvo významných svetových vedcov zaoberajúcich sa metabolizmom, najmä obezitou a diabetom 2. typu a benefičnými účinkami pohybovej aktivity na ľudské zdravie a zdravé starnutie sa stretlo v júli roku 2015 v Amsterdame. Stretli sa na sympóziu, ktoré s podporou nakladateľstva CellPress (Elsevier), publikujúci vynikajúce práce zamerané na molekulárne mechanizmy regulácie metabolizmu, organizovali profesorka Juleen Zierath (Sweden) a profesor John Hawley (Australia) <www.cell-symposia-exercisemetabolism.com>.

Vedecký program tohto sympózia sa zameriaval (**I**) na epigenetické mechanizmy aktivované cvičením, (**II**) na integrovanú fyziológiu adaptačnej odpovede na cvičenie, (**III**) na najnovšie poznatky o interakcii cvičenia so starnutím, (**IV**) na molekulárne mechanizmy, ktorými fyzická (in)aktivita ovplyvňuje funkčný stav mitochondrií, (pato)fyziológiu kostrového a srdcového svalu či mozgu a nakoniec (**V**) na možnosti, ako preniesť najnovšie poznatky výskumu do klinickej praxe. Veľkú príťažlivosť pre vedeckú a nepochybne aj klinickú komunitu pritom predstavuje snaha vytvoriť „exercise in a pill", teda „cvičenie v tabletke". Na sympóziu sa vytvoril priestor aj na sformovanie skupiny vedcov a lekárov, ktorí sa s nadšením venujú výskumu cvičenia. Novovytvorená Skupina pre štúdium účinkov cvičenia a pohybovej aktivity vznikla ako súčasť Európskej asociácie pre výskum diabetu (Exercise and Physical Activity Study Group, ExPAS-EASD). Jej cieľom je nielen posilniť výskum v oblasti integrovanej fyziológie cvičenia, ale aj uľahčiť transláciu nových poznatkov do klinickej praxe <http://www.easd.org>.

Je veľmi dobre známe, že pravidelné cvičenie zlepšuje kardiometabolický stav, kognitívne funkcie a prináša množstvo iných zdravotných benefitov. Fyzická aktivita je jedným z hlavných komponentov zdravého životného štýlu, ktorý sa uplatňuje v prevencii a liečbe celého spektra chronických ochorení „z inaktivity" (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes 2. typu, niektoré typy onkologických ochorení, neurodegeneratívne ochorenia), a má v porovnaní s inými typmi dlhodobej terapie len minimum nežiadúcich účinkov. Naopak fyzická inaktivita je podľa svetovej zdravotníckej organizácie 4. najvýznamnejší rizikový faktor celkovej mortality (WHO 2009). Súčasťou adaptácie na pravidelné cvičenie ako aj maladaptácie na nedostatok cvičenia je bunková a molekulárna reštrukturalizácia mnohých tkanív a orgánov, ktoré tak získavajú kapacitu lepšie, či naopak horšie reagovať na záťaž spojenú s energetickou fluktuáciou. Zlepšenie sily alebo vytrvalosti sa totiž u fyzicky trénovaného jedinca spája aj s „metabolickou trénovanosťou", a teda s lepším zvládaním záťažových situácií, spojených s nedostatkom alebo naopak s nadbytkom energie.

Napriek tomu, že o benefičných účinkoch pravidelného cvičenia na zdravie všetci vieme, stále nedokážeme celkom uchopiť komplexnosť bunkových a molekulárnych mechanizmov, ktoré sa podieľajú na adaptačnej odpovedi organizmu pri akútnej záťaži alebo pri pravidelnom tréningu. Je to aj preto, že samotné cvičenie môže mať množstvo konkrétnych podôb, ktoré sú definované typom, intenzitou, trvaním a frekvenciou pohybovej aktivity, jednoducho povedané, nie je cvičenie ako cvičenie. Ohromujúca je tiež variabilita odpovede jednotlivých orgánov, tkanív a buniek v našom tele na ten istý typ cvičenia. Napredovanie výskumu v oblasti integrovanej fyziológie cvičenia bude podmienené schopnosťou spracovať obrovské množstvo informácií o tkanivovo-špecifických zmenách spojených s cvičením.

Sympózium s názvom Exercise Metabolism zamerané najmä na mechanizmy benefičných účinkov cvičenia na zdravie človeka a na špecifiká ich regulácie, o ktorom tu referujeme, bolo skutočne veľmi inšpirujúce, a to najmä vďaka novým a zaujímavým výsledkom práce vynikajúcich vedcov.

Bruce Spiegelman (Harvard University, USA) sa významne zaslúžil o poznanie biológie tukového tkaniva. Objavil a popísal význam transkripčného faktora PPARγ, ktorý je ústredným faktorom diferenciácie tukového tkaniva, ako aj doslova svetoznámu molekulu, PGC1α, kľúčový transkripčný kofaktor, ktorý reguluje mitochondriálnu biogenézu, oxidačnú kapacitu svalu aj hnednutie tukového tkaniva. Tieto molekuly predstavujú reálne či potenciálne ciele pre farmakoterapiu. Spomeňme len glitazóny s inzulín-senzitizujúcim účinkom, ktorý je sprostredkovaný väzbou na PPARγ. Fascinujúce je, že tak, ako existuje veľa odtieňov hnedej,

proLékaře.cz | 29.3.2024

existujú aj rôzne typy metabolicky aktívneho tukové tkaniva a hormonálna, farmakologická či environmentálna aktivácia „hnednutia" tuku predstavuje atraktívnu stratégiu z hľadiska prevencie a liečby obezity a diabetu 2. typu. Doktor Spiegelman a jeho výskumný tím zistili, že mitochondrie izolované z béžového tuku myší využívajú aj iné, doteraz nepopísané termogénne mechanizmy. Tieto mechanizmy sú chladom aktivované aj u myší s mutáciou v géne pre UCP1 (uncoupling protein 1) a zvyšujú metabolickú aktivitu špecificky v mitochondriách izolovaných z béžového, nie však z hnedého tuku myší. Podobne sa správajú aj bunkové línie ľudských béžových adipocytov. Farmakologická aktivácia takýchto mechanizmov „energetického plytvania" by mohla efektívne ovplyvniť energetickú nerovnováhu pri obezite. Doktor Spiegelman prezentoval aj výsledky týkajúce sa irisínu, hormónu z kostrového svalstva, ktorý u myší indukuje metabolickú aktiváciu/hnednutie tukového tkaniva počas cvičenia. Fyziologický význam a samotná existencia tohto hormónu u človeka boli spochybňované. Spiegelmanov výskumný tím ukázal, že irisín u človeka nepochybne nájdete, a to pomocou unikátnej metodiky – tandemovej hmotnostnej spektrometrie (tandem mass spectrometry), ktorá dokáže veľmi presne a citlivo identifikovať prítomnosť irisínu aj v komplexných vzorkách biologického materiálu. Ďalšími faktormi hnednutia/metabolickej aktivácie tukového tkaniva a potenciálnymi cieľmi farmakoterapie metabolických ochorení sú BAIBA (kyselina beta-amino-izomaslová), **Robert Gerszten, Massachusetts General Hospital, USA**, a FGF21 (fibroblastový rastový faktor 21) **Francesco Celi, Virginia Commonwealth University, USA**.

Fascinujúce poznatky o integratívnej fyziológii starnutia priniesla prednáška **Amy Wagers (Harvard University, USA)**. Doktorka Wagers ukázala, že efektívne fungovanie tkanív a orgánov závisí aj od procesov regenerácie, ktoré udržiavajú optimálne množstvo buniek a zabezpečujú náhradu buniek poškodených. Regeneračný potenciál tkanív je daný prítomnosťou a funkčným stavom kmeňových buniek, ktoré sú pod vplyvom rôznych exogénnych stimulov. Regeneračná kapacita kmeňových buniek má potenciálne značnú implikáciu, a to nielen z hľadiska porozumenia základnej biológii tkanív, ale aj vzhľadom na využívanie kmeňových buniek v terapii (transplantácia kmeňových buniek či farmakologická stimulácia ich regeneračného potenciálu). Doktorka Wagers sa zameriava na identifikáciu fyziologických a patologických stimulov, ktoré modulujú funkciu kmeňových buniek v závislosti od veku. S využitím modelu heterochrónnej parabiózy (chirurgické prepojenie cirkulácie starej a mladej myši) sa jej tímu podarilo identifikovať niekoľko takýchto „omladzujúcich", alebo naopak „starnutie urýchľujúcich" faktorov. Starnúce srdce, CNS či kostrové svalstvo, ak sú vystavené bioaktívnym faktorom „mladého organizmu", doslova „omladnú" a dochádza pritom tiež k reverzii s vekom asociovanej patológie, a k významnému zvýšeniu regeneračného potenciálu tkanív. Tieto experimenty poukazujú na nové mechanizmy koordinácie funkčného stavu a aktivity kmeňových buniek s fyziologickými potrebami organizmu. Výsledky experimentov naznačujú fascinujúcu možnosť, že systémové faktory s účinkami „elixíru mladosti" môžu pochádzať práve z kostrového svalstva.

Mark Febbraio (Garvan Institute of Medical Research, Australia) patrí spolu so známou dánskou vedkyňou Bente K. Pedersen k priekopníkom v oblasti výskumu sekrečnej aktivity kostrového svalstva. Doktor Febbraio vo svojom príspevku poukázal na niekoľko nových kandidátnych myokínov, hormónov kostrového svalu, ktoré sa uvoľňujú pri svalovej kontrakcii, a patria ku kandidátnym „mimetikám cvičenia". Kľúčové biologicky aktívne látky však môžu byť uvoľňované nielen z buniek, ale špecificky aj z bunkových organel napríklad z mitochondrií. **Doktor Lee a jeho kolegovia (University of Southern California, USA)** zistili, že mitochondriálny genóm kóduje hormón, ktorý ovplyvňuje metabolizmus kostrového svalu. Na vzájomný dialóg tkanív poukazuje účinok interleukínu 6, ktorý pochádza zo svalu a B-buniek pankreasu, a pomocu inkretínov významne stimuluje sekréciu inzulínu (**Marc Donath, University of Basel, USA**).

Deborah Muoio skúma mitochondrie a oxidatívny metabolizmus kostrového svalstva, ktorý je významne stimulovaný najmä aeróbnym cvičením. Je to práve prestavba svalu smerom k oxidatívnemu metabolickému fenotypu, ktorá zabraňuje hromadeniu „toxických" medziproduktov lipidového metabolizmu a rozvoju inzulínovej rezistencie. Obezita a najmä inzulínová rezistencia sa spájajú s nízkou kardiorespiračnou fyzickou zdatnosťou, nízkou respiračnou kapacitou mitochondrií a naopak, s vysokým obsahom intramyocelulárnych lipidov. Doktorka Muoio na podklade výsledkov svojej práce diskutovala o možnostiach cieleného ovplyvnenia funkcie mitochondrií, ktoré by sa mohli stať základom stratégie liečby metabolických ochorení. **Dr. Nair (Mayo Clinic, USA)** poukázal na význam zvýšeného obratu proteínov pre homeostázu proteómu svalovej bunky. Ukázal tiež, že s vekom asociovaný pokles obratu proteínov v mitochondriách možno prakticky normalizovať pravidelným aeróbnym cvičením.

Fyzický tréning ovplyvňuje aj fenotyp podkožného tukového tkaniva, a „trénované" tukové tkanivo zasa dokáže pozitívne ovplyvniť systémový metabolizmus glukózy. **Laurie Goodyear a spolupracovníci (Harvard Medical School, USA)** zistili, že transplantáciou podkožného tukového tkaniva z trénovaných myší dokážeme zvrátiť negatívny efekt vysokotukovej diéty na metabolizmus. Navyše myši s transplanovaným „trénovaným" tukom mali 9 dní po transplantácii zlepšenú glukózovú toleranciu a inzulínovú senzitivitu (zvýšené inzulínom-stimulované vychytávanie glukózy) v kostrovom svale aj v hnedom tukovom tkanive. Komunikácia existuje aj medzi črevom a kostrovým svalom – **dr. Lahiri a jej spolupracovníci** ukázali, že zloženie

proLékaře.cz | 29.3.2024

črevného mikrobiómu ovplyvňuje metabolizmus kostrového svalstva.

Henriette van Praag poukázala na prepojenie medzi fyzickým cvičením a hipokampálnou neurogenézou, ktoré je veľmi pravdepodobne sprostredkované aj vzájomnou endokrinnou komunikáciou medzi svalom a mozgom. Je známe, že aeróbne cvičenie zvyšuje synaptickú plasticitu, zlepšuje mozgové funkcie a môže spomaliť nástup neurodegeneratívnych ochorení. Mechanizmy, ktoré sprostredkujú takéto účinky cvičenia pritom zďaleka nespočívajú len v zmenách hladín neurotransmiterov, neurotrofínov či v ovplyvnení neurogenézy priamo v hipokampe, oblasti mozgu esenciálnej pre pamäť a učenie. Významnú úlohu zohrávajú aj podstatne menej preskúmané periférne účinky cvičenia. Možno na prvý pohľad prekvapujúce je zistenie, že k cvičením–stimulovanej hipokampálnej neurogenéze a k antidepresívnym účinkom cvičenia môže prispieť aj adiponektín, hormón pochádzajúci z tukového tkaniva (**Yau SY, University of Hong Kong**).

Mark Tarnopolsky (**McMaster University, Canada**) poukázal na existenciu „exerkínov", teda systémových faktorov sprostredkujúcich koordinovanú orgánovú adaptáciu na cvičenie. Sérum od atlétov, ktoré získal bezprostredne po vytrvalostnom cvičení, indukovalo mitochondriálnu biogenézu v bunkách epitelu, spojivového tkaniva, kostrového svalu a v neurónoch. Interleukín-15 indukoval mitochondriálnu biogenézu v bunkách kože a meteorín-like proteín zasa v bunkách bieleho tukového tkaniva. Integrovaná odpoveď organizmu na cvičenie je teda sprostredkovaná aj vplyvom cirkulujúcich faktorov schopných stimulovať novotvorbu mitochondrií s následnou redukciou oxidačného stresu, ktorý významne prispieva k patogenéze chronických ochorení spojených so starnutím. Cvičenie však nie je jediným stimulom, schopným aktivovať tvorbu mitochondrií, čo je samozrejme dobrá správa pre všetkých, ktorí sa len neradi púšťajú do pravidelnej intenzívnejšej fyzickej aktivity. **Patrick Schrauwen** (**Maastricht University, Netherlands**) diskutoval o potenciálnom uplatnení iných stimulov ako cvičenia, napr. SIRT1 aktivátora resveratrolu, ktorý možno prijať vo forme dobrého červeného vína. Je však diskutabilné, či je táto pohodlná a príjemná substitúcia dostatočne efektívna. Vedci sa venovali aj známym účinkom cvičenia na inzulínovú senzitivitu (**Eric Richter, University of Copenhagen, Denmark**), energetickému senzoru AMP-kináze a jej regulačnej úlohe v metabolizme glukózy a mastných kyselín (**Greg Steinberg, McMaster University, Canada**) či epigenetickým účinkom cvičenia, ku ktorým patrí regulácia génovej expresie v ľudskom tukovom tkanive prostredníctvom metylácie (**Barres R, University of Copenhagen, Denmark**). Na sympóziu sme prezentovali výsledky pilotnej štúdie, zameranej na bioaktívne molekuly v cerebrospinálnom likvore, s potenciálom sprostredkovať účinky cvičenia na mozog.

V súčasnosti vzniká celé spektrum iniciatív v rôznych krajinách a hádam na všetkých kontinentoch, ktoré čoraz viac poukazujú na efektivitu fyzickej aktivity v prevencii a liečbe chronických ochorení. Vďaka tomuto globálnemu trendu sa využitie cvičenia ako preventívnej a terapeutickej stratégie pre množstvo s obezitou spájaných chronických ochorení, stáva celosvetovým štandardom. Sme veľmi radi, že sme sa mohli aktívne podieľať na vzniku skupiny ExPAS (Exercise and Physical Activity Study Group) pri Európskej asociácii na výskum diabetu (EASD), ktorá sa sformovala práve počas sympózia Exercise Metabolism. Táto skupina, ktorá už plánuje rozvíjať vlastné aktivity v rámci nadchádzajúceho kongresu EASD v Mníchove, sa zaoberá výskumom všetkých aspektov, ktorými fyzická aktivita ovplyvňuje patogenézu diabetu 2. typu. Skupina je otvorená pre všetkých nadšencov a záujemcov z radov vedcov či klinických lekárov, ktorí sa venujú účinkom či mechanizmom účinkov cvičenia a pohybovej aktivity u človeka alebo sa zaujímajú o využitie obrovského preventívneho a terapeutického potenciálu cvičenia v praxi. Pre tých, ktorí by sa chceli stať členmi ExPas, je k dispozícii e-mail: expas.group@gmail.com.

Integrovaná fyziológia cvičenia je veľmi komplexná disciplína, ktorá zahŕňa obrovské spektrum často paralelne prebiehajúcich procesov. Poznávanie komplexnej odpovede organizmu na cvičenie je nevyhnutné pre pochopenie ľudskej (pato)fyziológie – nevyhnutnosť pohybu je koniec koncov faktor, ktorý sa výrazne uplatnil v evolúcii druhu *homo sapiens* a aj dnes ovplyvňuje zdravie každého z nás. Či už sa však v budúcnosti uplatní jedna alebo viac z potenciálnych cieľových molekúl – exerkín, myokín, adipokín či iný faktor, ktorý sa počas cvičenia vylučuje do systémovej cirkulácie s cieľom sprostredkovať adaptáciu na cvičenie, alebo budeme ovplyvňovať biogenézu a aktivitu mitochondrií, aktivitu kmeňových buniek v tkanivách či črevný mikrobióm, stále je pre pacientov aj pre nás samých poruke aj ten úplne obyčajný, ale pritom ľahko dostupný a efektívny fyziologický prostriedok – cvičenie. A na to by sme nemali zabúdať.

MUDr. Barbara Ukropcová
✉ **barbara.ukropcova@savba.sk**

Ústav experimentálnej endokrinológie, BMC SAV Bratislava
www.sav.sk

Doručené do redakcie 11. 2. 2016