

AZ IZOMMUNKA SORÁN KELETKEZŐ HORMONHATÁSÚ ANYAGOK SZEREPE AZ ANYAGCSERÉBEN ÉS AZ INAKTIVITÁSI BETEGSÉGEK MEGELŐZÉSÉBEN

Halmos Tamás

az orvostudomány (MTA) doktora, c. egyetemi tanár,
MAZSIHISZ Metabolikus Ambulancia
fishwash@t-online.hu

Suba Ilona

belgyógyász, tüdőgyógyász,
Bajcsy-Zsilinszky Kórház-Rendelőint. Tüdőgondozó
ilona.suba@freemail.hu

Az akaratlan mozgásokat kivitelező vázizomzat a testmozgás meghatározó szerve. 1860-ban Willi Kahne német kémikus egy fehérjeszerű (peptid) anyagot észlelt izomkontrakció során, melyet mioszinnak nevezett el. Az izomösszehúzás biokémiáját sokan kutatták, köztük Szent-Györgyi Albert és Straub F. Brunó magyar kutatók, akik elsősorban az energetikai hátteret igyekeztek tisztázni. Később Szent-Györgyi Albert Banga Ilonával és Straub F. Brunóval kétféle fehérjét izolált izomműködés során a Szegedi Orvostudományi Egyetemen. A rövid, húszperces kontrakció során képződött fehérjét *aktinnak*, a 24 órás izomösszehúzás után keletkezett peptidet *mioszinnak* nevezték el. A kettő együtt az *aktomioszin* nevet nyerte. Straub 1939-ben izolálta az aktomioszint, Szent-Györgyi 1942-ben kristályosította az anyagot.

Az aktomioszin felfedezése már előrevetítette, hogy az izomzat egyúttal szekretoros szervként is működik. A kutatók régóta ke-

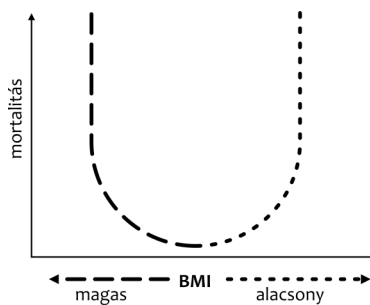
restek egy ún. *exercise faktort*, mely izomösszehúzódások során szabadul fel, és felelős a kedvező anyagcserehatásokért. A mai napig több mint ötszáz olyan peptidet azonosítottak, melyek hormonszerűen hatnak az anyagcsere-folyamatokra, és amelyeket *miokineknek* neveztek el.

Az izomösszehúzás jótékony hatását a cukorbetegség kezelésében már korán, tapasztalati alapon alkalmazták, de nem ismerték fel, hogy a vázizomzat nemcsak az energiaki-fejtésben, hanem a szervezet hormon- és anyagcsere-háztartásában is fontos szerepet játszik.

Az elmúlt évtizedben a vázizomzat hormontermelő (szekretáló) szervként is ismertté vált (Pedersen, 2011).

Inaktivitás-betegségek

Epidemiológiai megfigyelésekből tudjuk, hogy a rendszeresen sportoló, testedzést végző egyének egészségi mutatói, élettartamuk és életminőségük az ülő életmódot folytatók-



1. ábra • A mortalitás és a BMI. Az alacsony BMI alacsony zsírtartású (izom)tömeggel függ össze. A kis izomtömeg megnövekedett hasi adipozitással függ össze (adipokinek fokozott termelődése). Mind a magas, mind az alacsony BMI összefügg a magas mortalitással.

hoz képest sokkal kedvezőbb alakultak. Kiderült, hogy a fizikai inaktivitás akkor is számos betegségre hajlamosít, ha a testtömeg-index (*body mass index* – BMI – testmagassághoz viszonyított testsúly – kg/m^2) normális (<25) vagy alacsony (<21), de az alacsony izomtömeg miatt a zsírtömeg aránya magas.

A „fizikai inaktivitás betegségcsoportba” különböző fenotípusú (megjelenésű) betegségek tartoznak, melyek azonban fontos kóros mechanizmusaikban megegyeznek. A BMI-től függetlenül a fizikai inaktivitás az ösztörtartás tekintetében fontos kockázati tényező (Pischon et al., 2008). A fizikai inaktivitás hatására a zsigeri (hasi) zsírszövet felszaporodik, belőle hormonhatású anyagok (adipokinek) szabadulnak fel, ún. alacsonyfokozatú gyulladáshoz (nem fertőző) folyamatokat aktiválva. Ezek elősegítik az ateroszklerózis, a kardiovaszkuláris betegségek, a metabolikus szindróma (MS), a 2-es típusú diabétesz mellitusz (T2DM), neurodegeneráció, demencia (Alzheimer-kór) és daganatképződés (főként vastagbél, végbél- és emlőrák) kialakulását, vagyis olyan betegségeket okoznak, amelyek

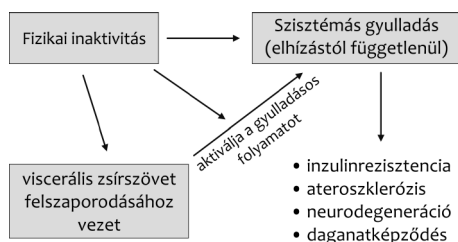
a fizikai inaktivitás indukálta betegségcsoportba tartoznak (You et al., 2013).

Az inaktivitási betegségek egyik közös patogenetikai sajátossága az inzulinrezisztencia (adott inzulinmennyiség egészséges egyénekhez képest kisebb vércukorszökkenést eredményez).

Rendszeres intenzív testedzés diabéteszben csökkenti a vércukrot, és a diabéteszre jellemző szövödmények kialakulását is megakadályozza, késlelteti. Mint később kiderült, a vázizomzat más szervekkel (máj, zsírszövet, agy) együtt meghatározó szerepet játszik az inzulin iránti érzékenységben. Az inzulin elősegíti a cukor beáramlását az izomsejtekbe és hasznosulását az izomösszehúzódnak során. Ezt a kedvező hatást sokáig az izomösszehúzódnak hatására újonnan megnyíló hajszálerek által megnövelt felszívó felülettel magyarázták. Csak újabban derült fény arra, hogy az izomzat több száz peptidet (fehérjetermészetű anyag) szekretál (termel), és juttat összehúzódnak során a véráramba, melyek befolyásolják az inzulinérzékenységet (Pischon et al., 2008).

Miokinek

Azokat a peptideket, amelyek az izomkontrakciók hatására keletkeznek (expresszálódnak), a keringésbe kerülnek, és *autokrin* (a jelt adó sejt környezetében ható), *parakrin* (a jelt adó



2. ábra • Az inaktivitási betegségek patomechanizmusa

sejt közeli, de nem feltétlenül azonos sejttípusra ható) vagy *endokrin* hatásúak (a sejt a szervezet távoli szerveinek vagy szöveteinek küld információt), miokineknek nevezzük. A miokinek elsősorban az izomzat között elhelyezkedő zsírsejtek termelik, ezért helyesebb az „adipomiokin” elnevezés. Az izomzat szekréciós „termékprofilja” sok száz peptidet tartalmaz. Néhány miokin hatását magában az izomzatban fejt ki, mások az izomzat tömegének növekedésében, és az izomsejtképződésben (*miogenezis*) játszanak szerepet. Valószínű, hogy még számos, az izomzat által termelt adipomiokint fogunk megismerni, melyek befolyásolhatják a daganatnövekedést, a pankreasz (hasnyálmirigy) funkciót, és többféle krónikus betegség kialakulását (Pedersen – Febbraio, 2012).

Interleukin-6 (IL-6) interleukin-8 (IL-8), interleukin-15 (IL-15)

Az interleukinek családjába tartozó alábbi miokinek hatásai többé-kevésbé már ismertek.

Az IL-6 gyulladásgátló, de egyúttal gyulladáskeltő hatással is rendelkezik, specifikus receptorokon keresztül fejt ki hatását, mely a környezeti miliótól függően ellentétes irányú is lehet. Számos adat utal arra, hogy az IL-6 elősegíti az inzulinrezisztencia és T2DM kifejlődését. Az IL-6-szint növekedett a metabolikus szindrómában. Az IL-6 izommunka során gyorsan felszabadul, és bejut a keringésbe. Paradoxnak tűnik, hogy izommunka hatására olyan anyag termelődik, amely izomösszehúzódás utáni periódusban, amikor az inzulinhatás növekszik, gátolja az inzulin-jelátvitelt, és ezzel fokozza az inzulinrezisztenciát. Lehetséges, hogy az IL-6-válasz egy olyan szignál, ami jelzi az izom glikogén-(polimerizált szénhidrát) raktárainak kritikus kimerülését, és amelyre vércukorszint-emel-

kedés következik be. Ez az inzulinrezisztencia tehát az izommunka által kiváltott hipoglikémia (kórosan alacsony vércukorszint) kivédésével a szervezet védelmét biztosítja. Ezt experimentális vizsgálati eredmények is igazolták (Keller et al., 2005).

Az IL-8-at három független kutatócsoport 1987-ben ismerte fel mint neutrofil- (fehérvérsejtek egyik fajtája) aktiváló faktort. Kimerítő izommunka, például futás hatására növekszik az IL-8 plazma koncentrációja.

Az IL-15 anabolikus (fehérjefelépítő) hatású miokin, feltételezhető, hogy szerepe van az izom- és zsírszövet közötti interakcióban. Mérsékelt anabolikus hatása szerepet játszik a zsírszövet tömegének csökkentésében. Ezért az IL-15 összekötő szerepet játszhat az izomzat és a zsírszövet között.

Miosztatin

A miosztatin (*mstn*) egy transzformáló β növekedési faktor család tagja, a vázizomzatban és a zsírszövetben expresszálódik, negatív módon szabályozza az izomzat tömegét. Miosztatinhiányos (*mstn*^{-/-}) egerekben az izomzat tömege drámai módon megnövekszik, a zsírszövet mennyisége csökken, és rezisztencia alakul ki a zsírdús diéta okozta és a genetikus elhízás ellen.

Ha az izomzatban gátolták a miosztatin-jelátvitelt, akkor növekedett a sovány testtömeg, csökkent a zsírszövet mennyisége, javult a glukózhasznosulás, növekedett az inzulinérzékenység, és a táplálék okozta elhízással szemben az állatok rezisztensnek mutatkoztak.

Guo Tingqing és munkatársai megállapították, hogy *Mstn*^{+/-} egerekhez képest a teljes test glukózfelvétele *Mstn*^{-/-} egerekben szignifikánsan nagyobb. A glukózfelvétel növekedése izom- és zsírszövetben arra utalt, hogy e szöveteknek fokozott az inzulin-jelátvitele.

A T₂DM-betegek miosztatinszintje egészségesekhez képest szignifikánsan magasabb volt (66,5±18,8, vs 46,2±13,8ng/ml) (Guo et al., 2009).

A miosztatingátlás megnöveli a vázizomzat tömegét, és megakadályozza az izom degenerációját. Miosztatin inhibitorok közé tartoznak a miosztatin antitestek, a miosztatin propeptide a follisztatin és a follisztatin-related protein. A miosztatingátlást az állattenyésztési gyakorlat használja, mert ilyen módon az állatok hústömege jelentősen növekszik. A miosztatingátlókkal (Stamulumab – G1 immunoglobulin antitest) nyert eredmények biztató terápiás lehetőséget jelenthetnek a diabétesz és elhízás kezelésében.

A miosztatin hatással van a szívizomzatra is. A szívélgtelenséghez gyakran társul a „kardiális kahexia” (súlyos szívélgtelenség okozta testi leromlás) néven ismert tünetegyüttes, ami a vázizomzat kiterjedt sorvadásával jár. Ez megrövidíti az élettartamot, rontja az életminőséget. A kardiális miosztatin-termelés gátolta a kardiomiociták (szívizomsejtek) növekedését, indukálta a szív fibrózisát (a szívizom helyét kötőszövet foglalja el), és károsította a bal kamra funkcióját. Szívélgtelen betegek szérumában a miosztatinszint növekedett. Állatkísérletben kimutatták, hogy a miosztatin gátlása mstn-antitestekkel a szívben csökkenti a vázizomzat atrofíáját. Kardiális kahexiában a miosztatingátlás ígéretes terápia lehet (Breitbart et al., 2011).

Irisin

A testedés emlősökben számos szervre jótékonyan hat. Ezt a hatást a PGC α (peroxisoma proliferator gamma coactivator 1-alfa) közvetíti, ami transzkripcionális faktor, a génátírást serkenti, aktiválja. Szerepe jelentős a sejtek differenciálódásában, fejlődésében, az anyag-

cserében, inzulinérzékenységben, immunfolyamatokban és tumorfejlődésben stb. A PGC α -képződést az izomzatban az izomösszehúzódás indukálja. A PGC α szerepet játszik az izomnak a gyakorláshoz való adaptációjában, és részt vesz az energiaforgalom, valamint az anyagcsere számos biológiai folyamatában (Handschin et al., 2008).

Egerekben kimutatták, hogy a PGC α expressziója izomban serkenti az Fndc5 (fibronectin-type domain containing protein 5) expresszióját, amely egy membránfehérje, és ennek proteolízise (a fehérjék lebomlása kisebb peptidre) útján egy új hormon keletkezik, amelyet felfedezői (a Spiegelman-munkacsoport) a görög istennőről irisinnak neveztek el (Boström et al., 2012).

Az irisin valamennyi emlős szervezetben jelen van. Az egér- és emberi irisin szerkezete 100%-ban azonos, míg például az inzulin szerkezete 85%-ban azonos. Ilyen mértékű szerkezeti azonosság eddig nem volt ismert, ez nagyfokban megőrzött ősi funkciót jelent.

Az életkor és az izomtömeg a keringő irisin elsődleges prediktív tényezői.

A keringő irisinszintek pozitívan korreláltak a biceps izomkörfogatóval (ezt az izomzat tömegének kifejezésére alkalmazzák), a BMI-vel, vércukorral. Multivariáns regressziós analízissel kimutatták az összefüggést az irisin és a metabolikus faktorok között. Bariatrikus sebészeti beavatkozás (radikális fogyás elősegítésére végzett műtéti eljárások, ilyen a gyomor szűkítése) után hat hónappal az izomzat Fndc5 és a keringő irisinszintek szignifikánsan csökkennek (Huh et al., 2012).

Az irisin fontos funkciója, hogy elősegíti a fehér zsírszövet barna zsírszöveté történő átalakulását. Utóbbi a „nem reszketés okozta” hőtermelésben játszik szerepet. *Kísérletes kö-*

rülmények között az irisin nannomoláris (10^{-19} mol) szintjei fehérszírszövet-tenyészetben megnövelik a hőtermelést, és fokozzák a sejt-lélegzést. *Élettani feltételek mellett* az irisin növeli az energiafelhasználást egérben, míg a mozgás és a táplálékfelvétel nem változik. Ez a folyamat csökkenti az elhízást, és javítja a glukóz-homeosztázist.

A barna zsírszövet

A barna zsírszövet (*brown adipose tissue* – BAT) funkciója a táplálékból származó kémiai energia hővé alakítása a mitokondriális (mitokondrium: „sejtszervecske” a sejt plazmájában) UCP-1 (*uncoupling protein* – szétkapcsoló fehérje) által hideghatás vagy excesszív táplálékfelvétel esetén, és ez által szabályozza az energiaegyensúlyt. Ez a folyamat az adaptív termogenezis, mely a tárolás és a hőtermelés „szétkapcsolásával” megvédi a szervezetet a hipotermiától és elhízástól.

Klasszikus ismereteink szerint a barna zsírszövet főként újszülöttekben és csecsemőkben fordul elő, felnőttben csak kis mennyiségben van jelen. A barna zsírszövetet felnőtt emberben onkológusok fedezték fel „újra” néhány évvel ezelőtt, amikor PET- (pozitron emissziós tomográfia – egy újabb képalkotó diagnosztikus eljárás) vizsgálattal metasztázisokat (daganatos áttétek) kerestek. Felfigyeltek arra, hogy a metasztázisok kimutatására használt radioaktív glukóz gyakran alkotott gyűrű alakú „forró helyeket” (*hot spots*), melyek glukózfelvétele utaltak. Ezek a foltok szimmetrikusan a kulcscsont feletti árkokban helyezkedtek el, és nem metasztázisok, hanem BAT-depozitumok voltak. A BAT beidegzése egy önszabályozó hurok (feed back) útján valósul meg, mely kapcsolatot teremt a BAT és a hipotalamusz paraventrikuláris magvai között, a szimpatikus idegrendszer közvetíté-

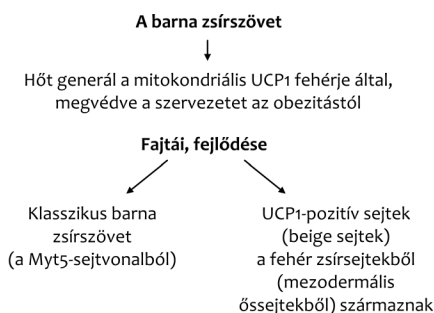
sével. Ez a visszacsatolási pálya a BAT termogén aktivitásának alapja.

Kristin I. Stanford azt vizsgálta, vajon a BAT-nak meghatározó szerepe van-e a glukóz-homeosztázis szabályozásában. BAT-ot transzplantáltak hím donoregerekből azonos korú és nemű, HFD-vel táplált egerek hasüregébe. A kontrollcsoportokkal összehasonlítva, az átültetést követő nyolc-tizenkét hét után a recipiensek glukóztoleranciája javult, inzulin-érzékenységük megnőtt, testsúlyuk és zsírtömegük csökkent, a magas zsírtartalmú étrend okozta inzulinrezisztencia megszűnt. Ha a BAT-ot IL-6 gén *knock-out* („küütés”, eltávolítás) egerekből transzplantálták, a kedvező hatások nem mutatkoztak, azaz a BAT-ból származó IL-6-nak alapvető szerepe van a transzplantációnak a glukózanyagcserére és inzulinérzékenységre gyakorolt kedvező hatásaiban.

Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a BAT szerepét a glukózanyagcserében eddig alulértékeltük (Stanford et al., 2013).

A barna és a fehér zsírszövetek fejlődési vonalai

A barna adipociták ugyanabból a prekursorból (őssejt) származnak, mint az izomsejtek. Ezeket dermomiótomoknak nevezik melyek Myf-5 (myogenic factor 5)-öt expresszálnak.



3. ábra

A dermomiotomok részben izomsejteké (miociták), részben zsírsejteké (adipociták) differenciálódnak. Egy transkripciós faktor, a PRDM16 (*PR domain containing factor-16*) szerepe a BAT differenciálódásában egyértelműen bizonyított. Ezzel szemben a fehér zsírsejtek egy másik prekursorból származnak, ami feltehetően egy mezodermális (kötőszöveti) őssejt, és amelyből hiányzik a Myf-5.

A „bézs” zsírszövet, a „barnásítás” folyamata

Újabb adatok szerint a BAT-nak két elkülönülő típusa van: a klasszikus BAT, mely a Myf-5 celluláris vonalból származik, és azok az UCP1 pozitív sejtek, melyek a fehér zsírszövetben termelődnek egy non-Myf5 sejt vonalból. Marta Giralte és Francesc Villarroya beszámolnak az egér fehér zsírszövetéből származó izolált „beige” sejtcsopotról. Ez a legújabban leírt új adipocita típus expresszálja a UCP-1-et, és sokkal inkább metabolizálja, semmint raktározza a zsírokat (Giralte – Villarroya, 2013). Tekintettel arra, hogy ez a sejt morfológiailag és funkcionálisan is a barna zsírsejthez hasonló, de prekuzora (előállapota) a fehér zsírsejtekével azonos, „brite”-nak (*brown in white*), alternatív néven *bézsnek* is nevezik. A névnél fontosabb, hogy ez a sejtípus fontos szerepet játszik az energiaegyensúlyban, a zsír- és cukoranyagcserében. A beige sejtek génexpressziós sajátosságait tekintve különböznek mind a fehér, mind a klasszikus barna zsírsejtektől, és kifejezetten érzékenyen reagálnak az irisin hormon hatására. Felnőtt emberben a korábban barna zsírszövetként azonosított zsír „beige” adipocitákból áll.

Bruce M. Spiegelman vizsgálatai szerint minden ember rendelkezik barna zsírszövettel, mely sokkal inkább hasonlít (vagy azonos) a rágcsálók bézs zsírszövetére, mint a klasszikus barna zsírszövetre. Ezért, ha az emberi

zsírszövet hormonérzékenységét és bioenergetikáját szeretnénk tanulmányozni, célszerű a rágcsálók bézs zsírszövetét modellként használni (Spiegelman, 2013).

Feltételezhető, hogy főként az *exercise* eredményezte irisin-termelés a felelős a fehér zsírszövet „barnásításáért”, valamint a kedvező anyagcsere-változásokért. Az irisin lehetséges terápiás opció emberi metabolikus betegségekben és egyéb elváltozásokban, melyek *exercise* hatására javulnak.

Következtetések

1. Napjainkban bizonyos, monofunkciónak hitt szerveink egyre komplexebb működését ismerjük meg. Így a hasi zsírszövetet kizárólag raktárként tartottuk számon, de kiderült, hogy benne számos olyan hormontermészettű anyag termelődik, melyek többsége részt vesz az alacsony fokozatú gyulladási folyamatban, befolyásolva az organizmus számos életfontos funkcióját.

Az erek belfelületét „kibélelő” endotél hártóréteg sokáig csak az ereket védő, „bélés” szerepet tulajdonítottak, mára kiderült, hogy az endotélben olyan anyagok termelődnek, melyek az erek tágasságát, a véralvadást és számos egyéb biológiai hatást is közvetítenek.

Változott a felfogás az eddig statikusnak, „állandónak” tartott csontrendszerrel, felépítése, lebontása bonyolult hormonhatások következménye (pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy, ösztrogén stb.).

A bélrendszerben jelenlevő baktériumok egy részéről kiderült, hogy hatásukra rövid szénláncú zsírsavak képződnek, melyek csökkentik az inzulinrezisztenciát, előnyösen befolyásolják a szénhidrát-anyagcserét.

2. A szervezet legnagyobb kiterjedésű energiát felhasználó szerve a vázizomzat. A testedzésnek, az izommunkának jótékony hatá-

sa az energiaegyensúlyra, az anyagcserére, az elhízás megelőzésére régóta ismert, de pontosabb mechanizmusa csak az utóbbi időben kezdett tisztázódni. Kiderült, hogy az izomzat nagykiterjedésű endokrin szerv, mely összehúzódásai során hormonhatású peptideket termel, juttat a keringésbe, és ez által kapcsolatot teremt más, anyagcserével és energiaforgalommal kapcsolatos szisztémákkal (zsírszövet, máj, agy, β-sejtek), előnyösen befolyásolja a glukóz-homeosztázist és az inzulinérzékenységet.

3. Az ismertetett, többnyire kísérleti stádiumban lévő kutatások főként három területen látszanak ígéretesnek. Ezek a területek:

a.) A barna zsírszövet terápiás alkalmazása obezitásban, metabolikus szindrómában és T₂DM-ben, ami a felesleges kalóriák hőtermelés útján való eliminálásán alapszik. Az elhízás kezelésében eddig alkalmazott terápiás stratégiák nem bizonyultak hatásosnak, mivel az emberi szervezet veleszületetten rezisztens a testsúlyvesztéssel szemben. A korábbi terápiás próbálkozások, melyek a szimpatikus idegrendszer stimulálásán alapultak, ártalmas mellékhatásokkal jártak, mert nem voltak szervspecifikusak. Az emberi BAT aktivációja megnöveli az energiafelhasználást, és elősegíti a testsúlyvesztést, javul a lipid- és glukóz-homeosztázis. Bár a BAT által végbemenő termogenezis szoros centrális szimpatikus idegi kontroll alatt áll, jobb kezelési eredményhez vezet, mert specifikusan serkenti a BAT-ot, ami elhízottakban súlyvesztést eredményez.

b.) Az egyik újonnan felfedezett miokin, az irisin a fehér zsírszövetben jelenlévő bézs

precursor zsírsejtekben „barnásítást” indít meg, és az így létrejött bézs zsírszövet a továbbiakban a BAT előnyös anyagcsere-hatásaival rendelkezik, így az irisin perspektivusan terápiás opció lehet az ún. inaktivitás-betegségekben.

c.) A miosztatin szerepe ellentmondásos, nem világos, hogy az izomzat miért expresszál magára az izomzatra és az anyagcserére is káros anyagot, ugyanakkor a miosztatin gátlása terápiásan felhasználható lehet.

4. Mindezek a kutatási eredmények további tisztázásra várnak, kérdés, hogy mi derül ki a további sok száz miokin (IL-6, IL-8, IL-15, follisztatin stb.) szerepéről, és hogy a kísérleti eredmények miként vonatkoztathatóak emberre. Az azonban biztos, hogy az exercise szerepéről máris sokkal többet tudunk, és hogy az inaktivitási betegségek kezelésében az izomtevékenységnek tudományosan megalapozottan is fontos szerepe van. Még nem tudhatjuk, hogy a jövőben a fentiek értelmében miből lesz gyógyszer és miből nem, de az biztos, hogy a testmozgás lehetősége prevenció és gyógyulás céljából mindenkinek rendelkezésére áll. Az új összefüggések üzenete egy mondatba sűrítve: a rendszeres testmozgás növeli az élettartamot és jobbítja az életminőséget, csökkenti az elhízás, metabolikus betegségek, kardiovaszkuláris szövődmények előfordulási gyakoriságát, *ezért mozogni kell!* (Halmos – Suba, 2014)

Kulcsszavak: *inaktivitási betegségek, izomösszehúzódás, inzulinrezisztencia, miokinek, irisin, miosztatin, bézs zsírszövet, barnásítás*

IRODALOM

- Boström, Pontus – Wu J. – Jedrychowski M. P. et al. (2012): A PGC1 α -dependent Myokine That Drives Brown-fat-like Development of White Fat Aand Thermogenesis. *Nature*. 481, 7382, 463–468. DOI: 10.1038/nature10777 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522098/>
- Breitbart, Astrid – Messier, M. A. – Molkenkin, D. J. et al. (2011): Myostatin from the Heart: Local and Systemic Actions in Cardiac Failure and Muscle Wasting. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 300, H1937–1982. DOI: 10.1152/ajpheart.00200.2011 • <http://ajpheart.physiology.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=21421824>
- Giralt, Marta – Villarroya, Francesc (2013): White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions? *Endocrinology*. 154, 9, 2992–3000. DOI: 10.1210/en.2013-1403 <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/en.2013-1403>
- Guo, Tingqing – Jou, W. – Chanturiya, T. et al. (2009): Myostatin Inhibition in Muscle, but Not Adipose Tissue, Decreases Fat Mass and Improves Insulin Sensitivity. *PLOS One*. 4, 3, e4937. DOI: 10.1371/journal.pone.0004937 • <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004937>
- Halmos Tamás – Suba Ilona (2014): A vázizomzat szekretoros működésének szerepe az anyagcserében és az energiaforgalomban. *Orvosi Hetilap*. 155, 37, 1469–1477. DOI: 10.1556/OH.2014.29959
- Handschin, Christoph – Spiegelman, Bruce M. (2008): The Role of Exercise and PGC1 α in Inflammation and Chronic Disease. *Nature*. 454, 463–469. DOI: 10.1038/nature07206 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2587487/>
- Huh, Joo Young – Panagiotou, G. – Mougios, V. et al. (2012): FNDC5 and Irisin in Humans: I. Predictors of Circulating Concentrations in Serum and Plasma and II. mRNA Expression and Circulating Concentrations in Response to Weight Loss and Exercise. *Metabolism*. 61, 12, 1725–1738. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002 • [http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(12\)00332-0/fulltext](http://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(12)00332-0/fulltext)
- Keller, Charlotte – Steensberg, A. – Hansen, A. K. et al. (2005): The Effect of Exercise, Training, Glycogen Availability on IL-6 Receptor Expression in Human Skeletal Muscle. *Journal of Applied Physiology*. 99, 2075–2079. DOI: 10.1152/jappphysiol.00590.2005 • <http://jap.physiology.org/content/99/6/2075>
- Pedersen, Bente Klarlund (2011): Muscles and Their Myokines. *Journal of Experimental Biology*. 214, 337–346. DOI: 10.1242/jeb.048074 • <http://jeb.biologists.org/content/214/2/337.full.pdf+html>
- Pedersen, Bente K. – Febbraio, Mark A. (2012): Muscles, Exercise and Obesity: Skeletal Muscle as a Secretory Organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 3, 8, 8, 457–465. DOI:10.1038/nrendo.2012.49
- Pischon, Tobias – Boeing, H. – Hoffmann, K. et al. (2008): General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *The New England Journal of Medicine*. 359, 2105–2120. DOI: 10.1056/NEJMoa0801891 • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0801891#t=articleTop>
- Spiegelman, Bruce M. (2013): Banting Lecture 2012: Regulation of Adipogenesis: Toward New Therapeutics for Metabolic Disease. *Diabetes*. 62, 6, 1774–1782. DOI: 10.2337/db12-1665 • <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/62/6/1774.full.pdf+html>
- Stanford, Kristin I. – Middelbeek, R. J. – Townsend, K. L. et al. (2013): Brown Adipose Tissue Regulates Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity. *The Journal of Clinical Investigation*. 123, 1, 215–223. DOI:10.1172/JCI62308 • <http://www.jci.org/articles/view/62308>
- You, Tongjian – Arsenis, N. C. – Disanzo, B. L. et al. (2013): Effects of Exercise Training on Chronic Inflammation in Obesity: Current Evidence and Potential Mechanisms. *Sports Medicine*. 43, 4, 243–256. DOI: 10.1007/s40279-013-0023-3