

Received: 2015.10.15
Accepted: 2016.11.18
Published: 2017.06.08

Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów

Adipose tissue – morphological and biochemical characteristic of different depots

Eugenia Murawska-Ciałowicz

Katedra Fizjologii i Biochemii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Tkanka tłuszczowa to nie tylko tkanka magazynująca tłuszcz i pełniąca rolę ochronną. To ważny narząd endokryny, będący zarówno miejscem powstawania, jak i scalania sygnałów wysyłanych z różnych tkanek. Tkanka jest zróżnicowana morfologicznie i czynnościowo, co jest głównie wynikiem jej umiejscowienia i rozmiaru depozytów, a także płci czy wieku. Dzięki zjawisku plastyczności komórki tkanki mają zdolność transformacji i zmiany swojej struktury i metabolizmu, zależnie od stanu fizjologicznego organizmu i warunków, na jakie jest on ekspozycyjny. Tkanka tłuszczowa to narząd pełniący wiele istotnych funkcji fizjologicznych dlatego jej nadmiar w organizmie wywołuje stany patologiczne obserwowane w wielu narządach i układach.

Słowa kluczowe:

tkanka tłuszczowa • BAT • lipogeneza • lipoliza • adipocyty

Summary

Adipose tissue is an organ that performs a lot of significant physiological functions, which is why its excess in the body results in pathological states in many of its organs and systems. Adipose tissue is not only a tissue which stores fat and plays a protective role. It is an important endocrine organ where signals sent from different tissues are generated and integrated. Adipose tissue is both morphologically and physiologically differentiated. However, due to their plasticity, adipocytes can undergo a transformation and change their structure and metabolism depending on the physiological state of the organism and the conditions to which it is exposed.

Keywords:

white adipose tissue • brown adipose tissue • obesity • lipogenesis • lipolysis • adipocytes

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1239875>

DOI:

10.5604/01.3001.0010.3829

Word count:

8928

Tables:

4

Figures:

2

References:

100

Adres autorki:

dr hab. Eugenia Murawska-Ciałowicz, prof. nadzw., Katedra Fizjologii i Biochemii Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu, al. I. J. Paderewskiego 35, 51-612 Wrocław; e-mail: eugenia.murawska-cialowicz@awf.wroc.pl

WSTĘP

Epidemia XXI w., jaką jest otyłość spowodowała, że naukowcy w ostatnich latach zaczęli poświęcać więcej uwagi tkance tłuszczowej (TT). Zwiększone zainteresowanie zbiegło się również z odkryciem w 1994 r. leptyny – ważnego hormonu tkanki, pełniącego istotną rolę w organizmie człowieka. Jeszcze niedawno tkanka tłuszczowa była uważana za miejsce magazynowania energii. Obecnie wiadomo, że jest to bardzo ważny dla organizmu organ pełniący wiele funkcji regulacyjnych i scalających. Mimo iż nie spełnia klasycznej definicji tkankę tłuszczową coraz częściej określa się mianem narządu [13]. Biologia tkanki to jeden z „gorących” tematów w naukach biomedycznych, przede wszystkim dlatego, że jest ważnym organem wydzielniczym uczestniczącym w regulacji narządowej [79].

W rozwoju filogenetycznym pojawia się dopiero u stawonogów. Jej rola nabiera znaczenia zwłaszcza u zwierząt stałocieplnych, których organizmy muszą mieć sprawnie działające mechanizmy zapewniające prawidłowy bilans cieplny. Tkanka tłuszczowa jest największym rezerwuarem energii w organizmie dlatego, że ma dużą gęstość energetyczną i jest słabo uwodniona, w przeciwieństwie do glikogenu czy białek. Aby zgromadzić taką samą ilość energii co tłuszcz, białka w połączeniu z wodą musiałyby mieć masę 5-krotnie większą, masa glikogenu musiałaby być większa 8-12-krotnie. Przyjmując, że dorosły człowiek o masie ciała 70 kg ma około 15 kg tłuszczu, musiałby mieć około 150 kg glikogenu w połączeniu z wodą, aby ilość zgromadzonej w nim energii odpowiadała energii zawartej w podanej masie tłuszczu. W świecie zwierząt gromadzenie energii w tłuszczu jest najlepszym sposobem jej przechowywania. Stwierdzono, że organizm dorosłego człowieka, zawierający 15 kg tłuszczu ma ponad 440 MJ (110 000 kcal) energii, którą może wydatkować w ilości około 8,37 MJ (2000 kcal/dzień) przez 2 miesiące [22].

Prawidłowy odsetek tłuszczu wynosi 12-20% u mężczyzn i 20-30% u kobiet, choć jest dużo niższy u osób aktywnych fizycznie. Przeważająca jego część jest umiejscowiona w tkance podskórnej. Za wartość krytyczną przyjmuje się 25% u mężczyzn i 33% u kobiet. Tkanka tłuszczowa charakteryzuje się największą plastycznością. Może zmieniać masę zależnie od różnych czynników, np. środowiska zewnętrznego, pod wpływem wysiłku fizycznego czy błędów żywieniowych.

Tkanka pełni trzy zasadnicze funkcje: izolacyjną, amortyzującą – chroni narządy przed urazami mechanicznymi i energetyczną. Jest również bardzo dobrym źródłem wody metabolicznej. Ze 100 g tłuszczu uzyskuje się 109 g wody, podczas gdy 60 g wody ze 100 g węglowodanów i 44 g wody ze 100 g białka. Jest również ważnym magazynem energii, uruchamianym w czasie zwiększonego zapotrzebowania energetycznego organizmu. Znajduje się tuż pod skórą i wokół większych narządów w sposób naturalny osłania je przed urazami mechanicznymi.

Główną masą tkanki tłuszczowej są komórki zwane adipocytami, choć są obecne w niej również preadipocyty, fibroblasty, leukocyty, monocyty, makrofagi, komórki śródbłonka oraz subpopulacje komórek macierzystych określanych jak komórki SVF (stromal vascular fraction). Wszystkie komórki odgrywają rolę w fizjologii i patofizjologii tej tkanki [69].

Endokrynną rolę tkanki tłuszczowej dostrzeżono z chwilą odkrycia leptyny i ustalenia jej wpływu na ośrodek łaknienia znajdujący się w podwzgórzu. Wiadomo, że tkanka tłuszczowa to bardzo aktywny organ wydzielający wiele różnych substancji o charakterze hormonów, które oprócz funkcji ogólnoustrojowych regulują procesy łaknienia i sytości. Wpływają na śródbłonek naczyń krwionośnych uczestnicząc w procesach zachodzących w układzie krążenia (dotyczy to zwłaszcza hemostazy). Poza hormonami adipocyty wydzielają wiele peptydów i cytokin wpływających na procesy immunologiczne [49].

Zaburzenia regulacyjnej roli tkanki doprowadzają do rozwoju procesów patologicznych, takich jak otyłość, cukrzyca, choroby serca, naczyń krwionośnych, zespół metaboliczny, zespół policystycznych jajników [49,79].

ADIPOGENEZA

Tkanka tłuszczowa może się rozrastać na dwa sposoby: w procesie hipertrofii (zwiększenie rozmiaru komórek) oraz hiperplazji (zwiększenie liczby komórek). Adipogeneza to hiperplazja komórkowa, proces różnicowania i rozwoju komórek tkanki tłuszczowej – adipocytów z komórek pierwotnych. Wiedza na temat adipogenezy jest oparta głównie na badaniach *in vitro*, prowadzonych przez ostatnie 20 lat. Mimo ważności problemu jest jednak mało poznany. To proces polegający na powstawaniu nowych adipocytów z niezróżnicowanych komórek macierzystych. Komórki o cechach multipotencjalnych mogą się rozwijać w kierunku komórek mezenchymalnych (tłuszczowych, mięśniowych, kostnych i chrzęstnych), a także komórek śródbłonka i linii glejowej. Adipogeneza jest procesem dość skomplikowanym, wieloetapowym, polegającym na nabywaniu przez komórki niezróżnicowane, cech immunofenotypowych charakterystycznych dla adipocyta. Ze względu na wspólne pochodzenie, część markerów powierzchniowych adipocyta można znaleźć na powierzchni preadipocytów, komórek endothelium i fibroblastów.

Mechanizmy regulujące morfogenezę nie są szczegółowo poznane. Wiadomo, że proces pozostaje pod wpływem czynników pobudzających i hamujących. Proces wieloetapowej adipogenezy polega na przekształceniu komórek wrzecionowatych (fibroblastów) w sferyczne. Zmianie ich cytoszkieletu i funkcji, wypełnianiu ich wnętrza lipidami w postaci rozproszonych kropelek zlewających się z czasem w jedną większą kroplę, nabywaniu cech genotypowych charakterystycznych dla adipocytów, do których należą m.in. ekspresja odpowiednich

genów. Wynikiem jest synteza markerów charakterystycznych dla dojrzałej komórki adipocytarnej. Markerami takimi są PPARy, lipaza lipoproteinowa (LPL) oraz wiele innych substancji, np.: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, omentyna. Zmienia się również charakter macierzy zewnątrzkomórkowej. Stwierdzono, że funkcjonalna morfogeneza adipocytów wymaga zmiany ekspresji około 300 różnych białek. Część z nich odbywa się na poziomie ekspresji genowej poprzez serie molekularnych modyfikacji angażujących kilka rodzin czynników, często o przeciwnym wpływie na proces różnicowania. Ekspresja genów poddawana jest również kontrolnemu działaniu wielu czynników, najczęściej na poziomie transkrypcji [69,79].

W razie nadmiernej kumulacji tłuszczu w komórce (w stanach patologicznych), gdy komórka osiągnie krytyczną objętość, ulega apoptozie, a dalsze gromadzenie triglicerydów jest możliwe tylko po zmobilizowaniu nowych komórek z obecnych w tkance preadipocytów. Świadczy to o zdolności tkanki tłuszczowej do przebudowy.

Do analizy procesu różnicowania się adipocytów w badaniach eksperymentalnych używane są różne preadipocytarne linie komórkowe oraz modele pierwotnych kultur komórek prekursorowych naczyń pochodzenia adipocytarnego. Najbardziej znaną linią komórkową preadipocytów jest linia 3T3-L oraz 3T3-F442A.

W rozwoju zarodkowym do wykształcania się adipocytów dochodzi w chwili proliferacji komórek zarodkowych. Prekursorami adipocytów są multipotencjalne komórki mezenchymalne, które mogą ulec różnicowaniu w mioblasty, osteoblasty, chondrocyty oraz adipocyty. Stają się preadipocytami, gdy tracą zdolność różnicowania się w pozostałe typy komórek.

Proliferacja preadipocytów *in vivo*, przekształcanie tkanki tłuszczowej oraz regulacja rozmiarów adipocytów pozostają pod wpływem czynników auto-, para- i endokrynych.

Preadipocyty należą do wielopotencjalnych mezenchymalnych komórek pnia, zdolnych do różnicowania się w adipocyty, komórki mięśniowe, chondrocyty i in., co czyni je komórkami, które można wykorzystać jako komórki macierzyste do regeneracji np. tkanki kostnej [29,90]. Niedawne badania wskazują, że preadipocyty mogą się różnicować w kierunku makrofagów [36], komórek endothelium, kardiomiocytów [57], a to stwarza nowe możliwości w terapii komórkowej.

TKANKA TŁUSZCZOWA W ONTOGENEZIE

W ontogenezie adipocyty pojawiają się już u 14-tygodniowego płodu, rodzimy się z około 30 mln adipocytów. Tuż po urodzeniu tkanka tłuszczowa stanowi około 13% masy ciała, a pod koniec 9. miesiąca życia 25-28% i jest umiejscowiona głównie podskórnie. Dal-

sze fizjologiczne powiększanie jej masy obserwuje się w okresie dojrzewania. Przy czym we wczesnym okresie życia masa tkanki zwiększa się w wyniku powiększenia objętości adipocytów, natomiast w okresie dojrzewania zwiększenia ich liczby [25,69]. Przekarmianie dzieci zwiększa liczbę adipocytów, które z wiekiem i w wyniku złej diety powiększają się. Wiadomo, że wysoki odsetek tkanki tłuszczowej w okresie niemowlęcym służy przede wszystkim ochronie organizmu przed utratą energii. Nie wyklucza to jednak istnienia innych, odmiennych hipotez. Zgodnie z jedną z nich duży mózg noworodka wymaga dużego energetycznego zaplecza. U noworodków mózg zużywa 50-60% wydatkowanej energii (u dorosłego człowieka około 20% energii spożywkowej). Stąd duża zawartość tłuszczu u niemowląt może stanowić rodzaj adaptacji związanej z procesem encefalizacji. W wyniku przerwania ciągłej dostawy pokarmu, jak to się dzieje w okresie płodowym, organizm noworodka kumuluje tłuszcz, co jest rodzajem zabezpieczenia przed utratą energii w chwili zmiany odżywiania. W dalszym okresie niemowlęcym przy przejściu ze sterylnego mleka matki na pokarm stały duża zawartość tłuszczu ma zabezpieczać i chronić organizm przed infekcjami, a koszt energetyczny jest dość wysoki. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że choroby infekcyjne u dobrze odżywionych niemowląt czy małych dzieci, mają lżejszy przebieg i mniejsze ryzyko śmierci [53]. Zatem można przypuszczać, że tłuszcz we wczesnym okresie życia stanowi zaplecze energetyczne, ale również ułatwia przetrwanie.

RODZAJE TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Do niedawna w organizmie człowieka stwierdzano obecność dwóch rodzajów adipocytów – białych, budujących białą tkankę tłuszczową (WAT, white adipose tissue), określaną też żółtą oraz brunatnych (brązowych), budujących brunatną tkankę tłuszczową (BAT, brown adipose tissue). Ich morfologia jest zróżnicowana głównie ze względu na pełnione funkcje fizjologiczne, a zawartość zależy od czynników genetycznych, metabolicznych i środowiskowych [13,25]. Wyróżnia się również adipocyty beżowe (beige), powstające w wyniku transdiferencjacji adipocytów uważane za postać pośrednią między komórkami białej i brązowej tkanki. Z najnowszych badań zespołu Cinti wynika, że oprócz białych i brązowych istnieje trzeci rodzaj adipocytów określanych mianem różowych (pink) [10]. Powstają z podskórnej tkanki tłuszczowej u kobiet w czasie ciąży i w okresie laktacji. Mimo pełnienia różnej funkcji fizjologicznej wszystkie trzy rodzaje adipocytów charakteryzują się zdolnością endokrynną [10], choć proporcje i rodzaj wydzielanych hormonów jest różny [25].

Główną rolą białych adipocytów jest magazynowanie triglicerydów podczas zwiększonej dostawy energii i korzystanie z nich podczas okresów zwiększonego wydatku energetycznego. Rolą brązowych adipocytów jest wytwarzanie ciepła, a różowych mleka. Dojrzałe adipocyty wykazują takie zdolności dzięki odpowied-

nim enzymom i białkom regulujących procesy lipolizy i lipogenezy. W komórkach tłuszczowych oba procesy pozostają pod wyraźnym wpływem czynników nerwowych, hormonalnych (auto-, para- hemokrynych) oraz innych czynników zaangażowanych w metabolizm energetyczny. Zdolność ta rozwija się już na poziomie rozwoju embrionalnego [21,22].

BRUNATNA TKANKA TŁUSZCZOWA

Określenia brunatna tkanka tłuszczowa po raz pierwszy użył Hammar w 1895 r. [94]; taki kolor nadają komórkom cytochromy znajdujące się w licznie występujących mitochondriach. Zainteresowanie naukowców tą tkanką było znikome, bowiem uważano, że w organizmie dorosłego człowieka nie występuje. Jednak dzięki współczesnej technice badawczej udowodniono, że BAT jednak występuje, jej umiejscowienie jest podobne do obserwowanego we wczesnym okresie rozwojowym, a wielkość depozytów zależy od płci, pory roku, zawartości WAT, poziomu aktywności fizycznej [16,63,64]. Zainteresowanie tkanką wzrosło znacznie w ostatnich latach ze względu na możliwość wykorzystania jej potencjału w leczeniu otyłości. Tkanka ta to rodzaj tkanki łącznej o dużym znaczeniu zwłaszcza dla małych ssaków i zwierząt zapadających w sen zimowy.

Jest to wyspecjalizowany rodzaj tkanki tłuszczowej obecnej jedynie u ssaków, a jej głównym zadaniem jest utrzymanie stałej temperatury ciała i rozpraszanie nadmiarów energii dostarczanej z pożywieniem. U człowieka pojawia się około siódmego miesiąca życia płodowego. W dojrzałej postaci występuje w okresie noworodkowym. Największe jej skupiska są w okolicach tętnic szyjnych, podobojczykowych, dole pachowym, śródpiersiu, między łopatkami. Do niedawna sądzono, że u człowieka występuje w postaci niewielkich skupisk. Takie wnioski wysuwano na podstawie badań jej aktywności termogenicznej w okolicy nadnerczowej, która w przeszłości była najwygodniejszym miejscem do badań BAT. Obecnie dzięki metodzie FDG PET ($2[^{18}\text{F}]$ -fluoro-2-desoxy-glucose positron emission tomography) wiadomo, że obszar ten jest stosunkowo ubogi w tkankę brunatną w przeciwieństwie do zasobów umiejscowionych w wyższych partiach ciała. Metoda wykorzystuje FDG mającą właściwości dezoksyglukozy, dzięki czemu jest pochłaniana przez komórki tkanek, w których wychwyt glukozy odbywa się dzięki transporterom glukozy niezależnym od jonów sodu – głównie przez transporter GLUT-1 (glucose transporter – 1) i GLUT-4 – występujących w komórkach tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych czy serca oraz GLUT-3, transporter charakterystyczny dla komórek rakowych. Związek jest następnie fosforylowany przez heksokinazę do FDG-6-fosforanu, który nie może być już metabolizowany, substancja nie opuszcza zbyt szybko komórki i może być wykryta pozytonowym tomografem emisyjnym (PET) [16,63,64]. Dzięki tej metodzie wiadomo obecnie, że umiejscowienie brunatnej tkanki tłuszczowej u osób dorosłych wykazuje dużą zgodność

z umiejscowieniem stwierdzanym u noworodków. Najwięcej jest jej w okolicy karku i nadbojczykowej, co jest zaskakujące, ponieważ wcześniej to umiejscowienie nie było wymieniane przez naukowców. Uważa się, że tkanka powiększa się u chorych z zespołem Cushinga. Stwierdzono również występowanie jej wzdłuż rdzenia kręgowego, w śródpiersiu (zwłaszcza w okolicy przyaortalnej), dookoła serca (w okolicy koniuszka serca), a rzadziej podprzeponowo w okolicy nadnerczowej [50].

Morfologia tkanki brunatnej różni się od tkanki białej, co wynika z jej fizjologicznego przystosowania. Adipocyty budujące BAT są dużo mniejsze od adipocytów WAT. Ich rozmiar waha się w zakresie 20-40 μm , jądro położone jest centralnie. Tkanka brunatna jest wielopęcherzykowa, co znaczy, że tłuszcz jest magazynowany we wnętrzu komórki w postaci wielu pęcherzyków. Charakterystyczne są liczne mitochondria o bardzo dobrze rozwiniętych grzebieniach. Są gęsto upakowane na całej szerokości mitochondriów, są dużo większe od mitochondriów adipocytów białych. Mitochondria BAT zawierają liczne cytochromy nadające tkance zabarwienie. Pod względem zawartości cytochromów mitochondria BAT dorównują kardiomiocytom. Komórki BAT występują w skupiskach zwanych zrazikami, które łączą się tworząc większe struktury – zrazy. Oba typy skupisk są otoczone włóknistą tkanką łączną, w której przebiegają naczynia krwionośne – żyłne i tętnicze, bezmielnowe włókna nerwowe [9,13,25].

BAT jest bogato unaczyniona i unerwiona, każda komórka kontaktuje się co najmniej z jednym naczyniem włosowatym. Do naczyń dochodzą liczne włókna nerwowe o różnych rozmiarach. Cieńsze nerwy o mniejszej zawartości mieliny zawierają dużą liczbę włókien noradrenergicznych. Grubsze, mające więcej mieliny zawierają włókna zgodne immunologicznie z neuropeptydem Y, substancją P i peptydem zależnym od genu kalcytoniny (CGRP – calcitonin gene-related peptide), zwykle występujących w nerwach czuciowych. Badania immunohistochemiczne potwierdzają również istnienie cholinergicznym włókien nerwowych należących do układu parasympatycznego [9].

W dojrzałych adipocytach występują wszystkie typy receptorów adrenergicznych odpowiadających za odbiór różnych sygnałów i aktywację różnych szlaków komórkowych. Wyróżnia się obecność receptorów adrenergicznych obu typów: α i β i ich wszystkich podtypów $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$. Najistotniejszym i najczęściej badanym jest szlak stymulacji termogenezy przez receptory β -adrenergiczne, zwłaszcza β_3 obecny właściwie tylko w tkance tłuszczowej, zwłaszcza brunatnej [9,15,61,64]. Charakterystyczną cechą komórek tkanki brunatnej jest obecność w mitochondrium komórek białka rozprzegającego UCP-1 (uncoupling protein-1) zwanego termogeniną, którego zadaniem jest rozpraszanie energii w postaci ciepła. Oddziela ono procesy wytwarzania ciepła od kumulacji energii w ATP. Dlatego wytworzona energia w większym stopniu jest wykorzystywana na potrzeby cieplne organi-

zmu. Białko to jest więc regulatorem termogenezy, decydującym o ilości wydatkowanej energii w postaci ciepła.

UCP-1 ma masę 32 Da, należy do grupy rozpręgaczy fosforylacji oksydacyjnej [9,61,94]. Znajduje się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej adipocytów BAT, tworząc rodzaj kanału protonowego, przepuszczalnego dla jonów wodorowych. Rozpręga gradient elektrochemiczny powstający po wewnętrznej błonie mitochondrium podczas procesu wewnątrzkomórkowego oddychania. Odgrywa istotną rolę w eliminacji ciepła z organizmu w procesie tzw. termogenezy bezdrzeniowej [5,12,59,93]. Przejście protonów z przestrzeni międzymbłonowej mitochondrium do macierzy przez ten kanał nie powoduje powstania ATP, jak w procesie fosforylacji oksydacyjnej, lecz wytworzenie energii cieplnej. Komórki zawierające termogeninę wytwarzają więcej energii cieplnej kosztem obniżenia wytwarzania ATP [28,63,64,79]. W ten sposób energia nie jest kumulowana w ATP, lecz ulega rozproszeniu w postaci ciepła. Pod wpływem noradrenaliny uwalnianej z zakończeń włókien nerwowych układu sympatycznego dochodzi do stymulacji receptorów β_2 i β_3 adrenergicznych. W wyniku ich pobudzenia w adipocytach następuje synteza białka UCP-1, rozszerzenie kapilar otaczających adipocyty, zwiększenie podaży tlenu. Wytworzone ciepło jest pobierane przez krew i przenieszone do tkanek. U człowieka receptor β_3 -adrenergiczny występuje właściwie w tkance tłuszczowej brunatnej. Niewielką ekspresję obserwuje się w pęcherzyku żółciowym, przewodzie pokarmowym i lewym przedsionku serca [94].

Znane są co najmniej trzy postaci UCP: w tkance brunatnej występuje UCP-1, UCP-2 w komórkach wszystkich tkanek człowieka, UCP-3 głównie w mięśniach szkieletowych, będąc ważnym mediatorem termogenezy [25,63,64,79,94]. Termogeneza i wydatkowanie energii przez UCP-1 pozostaje pod istotnym wpływem układu nerwowego.

Badania prowadzone u otyłych pacjentów wykazały istotnie niższą ekspresję mRNA UCP-1 w tkance tłuszczowej w porównaniu z grupą kontrolną. Niska ekspresja mRNA UCP-1 korelowała z mutacją receptora β_3 , co zmniejszało u nich aktywność lipolityczną [87]. Badania prowadzone u otyłych myszy *db/db* eksponowanych na niską temperaturę, wykazały uszkodzoną funkcję białek UPC oraz słabszą odpowiedź lipolityczną, niższą ekspresję mRNA lipazy lipoproteinowej w WAT i mniejszy wzrost stężenia kwasów tłuszczowych w porównaniu z grupą kontrolną [47].

Sygnałem do aktywacji BAT jest temperatura zewnętrzna poniżej tzw. termoobojętności; u człowieka wynosi 20-22°C. Dzięki takiej specjalizacji wytwarzanie ciepła jest tak duże, że temperatura krwi opuszczającej BAT może być wyższa od docierającej o kilka stopni. Dzięki temu wytworzone w jej obrębie ciepło błyskawicznie jest rozprowadzane po całym organizmie. W wyniku ekspozycji na zimno objętość przepływającej krwi przez tkankę brunatną może ulec zwiększeniu nawet 100-krotnie [25,28,82,94]. Wzrost depozytu tkanki brunatnej

w okolicy szyjnej stwierdzono u robotników pracujących w niskich temperaturach [9]. U noworodka BAT zwykle stanowi około 1% masy ciała (20-40 g), a jej pojemność tlenowa jest 10 razy większa niż mięśni szkieletowych o odpowiadającej jej masie.

Komórki wielopęcherzykowe mogą się przekształcać w komórki jednopęcherzykowe zachowując cechy komórek tkanki brunatnej [28,61]. Możliwa jest też sytuacja odwrotna, podczas ekspozycji na zimno zawartość tkanki brunatnej powiększa się. Pojawia się wówczas w miejscach charakterystycznych dla okresu noworodkowego. Wbrew starym opiniom, że BAT u dorosłego człowieka nie występuje i jej rola jest ściśle ograniczona do termogenezy, istnieją dowody, że w białej tkance znajdują się komórki BAT i w BAT komórki białej tkanki, co świadczy o możliwości transdiferencji obu rodzajów tkanki [13,48,63,64]. Mimo różnic morfologicznych i czynnościowych nie obserwuje się zasadniczych rozgraniczeń topograficznych. Potwierdzeniem może być pojawianie się białej tkanki tłuszczowej w miejscach, gdzie występowała tkanka brunatna i odwrotnie [9]. Zgodnie z najnowszymi danymi komórki WAT nabywając właściwości BAT mają mniej intensywne zabarwienie i są nazywane komórkami beżowymi (beige). Komórki tkanki brunatnej wywodzą się z innej (Myf 5), niż białe adipocyty, linii komórek prekursorowych – z linii miocytarnej, tej samej, z której wywodzą się miocyty mięśni szkieletowych [73]. Głodzenie i restrykcje żywieniowe modyfikujące tkankę świadczą o jej plastyczności. Komórki tkanki brunatnej ulegają wówczas kurczeniu, zatrzymując tylko część energii na potrzeby termogenezy. Losy całkowicie skurczonych komórek nie są dokładnie poznane, prawdopodobnie ulegają apoptozie [13]. Aktywacja BAT do wytwarzania energii pod wpływem zimna odbywa się za pośrednictwem układu współczulnego. Aktywność tkanki brunatnej jest regulowana szybkością przepływu krwi. Stwierdzono, że NO potęguje termogenezę bezdrzeniową przez wpływ na szybkość przepływu [62].

Tkanka brunatna wykazuje także ekspresję czynników transkrypcyjnych regulujących aktywność enzymów związanych z β -oksydacją lipidów, np. PPAR- α . Tutaj są również syntetyzowane czynniki stymulujące proces angiogenezy, np. VEGF, HIF-1, IL-8, a także NO [79]. Stymulacja układu współczulnego i aktywacja PPARy sprzyja transdiferencjacji tkanki tłuszczowej białej w brunatną [51,61]. Pod wpływem nadmiernej podaży tłuszczów i węglowodanów nasila się termogeneza poposiłkowa. W mechanizmie tym odgrywają rolę zarówno struktury ośrodkowe, jak również leptyna. Rolę scalającą i koordynującą ten proces pełni jądro brzuszno-przysrodkowe podwzgórza (VON – hypothalamic ventromedial nucleus). W czasie posiłku dochodzi do aktywacji receptorów struktur ośrodkowych, pobudzenia układu współczulnego i nasilenia termogenezy. Zaburzenia funkcji tkanki brunatnej mogą doprowadzić do otyłości. Skutkiem negatywnym jest niewrażliwienie się receptorów β -adrenergicznych, upośledzenie termogenezy i gromadzenia tkanki tłuszczowej [13,69].

POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY BAT

Sugeruje się ważną rolę brunatnej tkanki w utrzymaniu prawidłowej masy ciała, w niej zachodzi tzw. termogeneza poposiłkowa, która pozwala na rozproszenie energii w postaci ciepła. Niestety u osób otyłych obserwuje się zaburzenia w wytwarzaniu UCP-1 oraz ograniczenie termogenezy. Jest to wynikiem bardzo zredukowanego depozytu BAT i/lub upośledzenia jego funkcji. Dotyczy to zwłaszcza obniżonej wrażliwości receptorów β -adrenergicznych. Termogeneza i lipoliza, a także transport glukozy do adipocytów BAT są intensyfikowane przez układ sympatyczny, a konkretnie noradrenalinę działającą na receptory β_3 . Uwzględniając to BAT często jest określana mianem „dobrej” w przeciwieństwie do białej tkanki – „złej”. Największą liczbę receptorów β_3 stwierdzono w wewnątrzbrzuszej i okołonerkowej tkance tłuszczowej, którą cechuje duża aktywność metaboliczna. Stwierdzono, że prawie 40% populacji ludzkiej posiada mutację genu kodującego ekspresję receptora β_3 . W wyniku recesywnego dziedziczenia jego mutacji obserwuje się upośledzenie termogenezy oraz rozwój otyłości brzusznej i cukrzycy typu 2 [50,63,64,70,72,73,75]. Ekspozycja na ciepło może się przyczyniać do redukcji połączeń układu sympatycznego z BAT, ograniczając wytwarzanie ciepła przez adipocyty brunatne. Morfologicznie przypomina to transformację brunatnych komórek tłuszczowych w komórki podobne do adipocytów białych [28,63,64]. Podczas transformacji obserwuje się zmniejszenie ekspresji genu UCP-1 i wzrost ekspresji genu leptyny. Adipocyty brunatne tracą zdolność wytwarzania ciepła, a nabywają właściwości fizjologiczne charakterystyczne dla komórek tkanki białej [13]. Udowodniono, że białe adipocyty pod wpływem stymulacji adrenergicznej wykazują ekspresję UCP-1, podczas gdy ekspozycja na zimno i leki adrenergiczne powodują redukcję leptynemii i transformację białych adipocytów w brązowe [22,25,32,60,71]. Powinno to znaleźć praktyczne zastosowanie w leczeniu osób otyłych. W nabywaniu cech brunatnych adipocytów przez adipocyty WAT (transdyferencjacja) niezbędne są czynniki wspierające działanie UCP-1, np. koaktywator 1 α receptora aktywowanego proliferacją peroksysomów (PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 alpha) [78,96]. Wykazano [6], że brązowienie adipocytów WAT, z towarzyszącym wzrostem UCP-1, jest stymulowane również przez iryzyneę, hormon wydzielany przez komórki mięśni szkieletowych, a także adipocyty. Iryzyna nazywana jest hormonem wysiłku, gdyż jej stężenie w czasie wysiłku fizycznego ulega znacznemu podwyższeniu. Będąc fragmentem fibronektyny III (FNDC5 – fibronectin type III domain-containing protein 5), jest uwalniana z tego połączenia, m.in. pod wpływem powstającego PGC-1 α , jednego z najistotniejszych czynników regulujących metabolizm energetyczny komórki [5,59,65,91].

W czasie wysiłku głównym czynnikiem inicjującym ciąg wspomnianych reakcji jest hipoksja, podczas hipoksji spada stężenie ATP (\downarrow ATP/AMP). Warunki te stymulują

kinazę AMP (AMPK), powodując zwiększoną sekrecję PGC-1 α i wzrost ekspresji fibronektyny III. Wzrostowi sekrecji PGC-1 α towarzyszy biogeneza mitochondriów, wzrasta zależny od insuliny wychwyt glukozy, a także nasila się tworzenie nowych połączeń nerwowo-mięśniowych, dochodzi również do stymulacji angiogenezy [6,65]. PGC-1 α odgrywa, jak się wydaje, główną rolę w utrzymaniu węglowodanowej, lipidowej i energetycznej homeostazy organizmu [82].

Badania eksperymentalne myszy potwierdzają, że potrzeby energetyczne zwierząt utrzymywanych w warunkach termoneutralnych ulegają redukcji. W temperaturze 28 °C zawartość WAT prawie się nie zmienia, podczas długotrwałego głodzenia powoduje kurczenie się jej zasobów, a ekspozycja na temperaturę 10 °C powoduje redukcję białych adipocytów [13,22,25,71]. Ekspozycja na zimno uaktywnia układ sympatyczny i pobudza BAT w wyniku uwolnienia noradrenaliny. Zmiany zachodzące w tkance brunatnej pod wpływem zimna są obserwowane już w ciągu kilku godzin, w postaci zwiększenia liczby mitochondriów i ekspresją UCP-1 [48,63,64]. W przeciągu kilku dni następuje reorganizacja tkanki polegająca głównie na pojawianiu się nowych odgałęzień naczyń krwionośnych, włókien nerwowych i zwiększeniu wrażliwości noradrenergicznych włókien mięśniowych zarówno w BAT, jak i WAT. Zwiększa się stężenie noradrenaliny w tkance w wyniku powiększania zasobów tkanki brunatnej w różnych miejscach [9]. Mimo pewnych podobieństw BAT z białą tkanką tłuszczową, różni je jedna zasadnicza cecha: rolę brunatnej tkanki jest rozpraszanie energii, podczas gdy białej jej gromadzenie.

BIAŁA TKANKA TŁUSZCZOWA

Wielkość adipocytów białej tkanki waha się 20-200 μ m, a liczba 10^9 - 10^{10} [24]. Rolą białych adipocytów jest przede wszystkim kumulowanie energii w postaci kropli tłuszczu, wypełniającej wnętrze komórki. Dlatego tkanka ta jest nazywana jednopęcherzykową. Aby pełnić swoją funkcję adipocyty WAT mogą zmieniać średnicę prawie 20-krotnie [21,22]. Cytoplazma z jądrem i organellami występuje peryferyjnie tworząc rodzaj pierścienia. Przestrzeń między komórkami tłuszczowymi wypełnia substancja podstawowa zawierająca różne komórki: leukocyty, makrofagi, fibroblasty, limfocyty preadipocyty, komórki zrębu naczyń. W niej przebiegają również naczynia krwionośne oraz włókna nerwowe adrenergiczne układające się wzdłuż naczyń krwionośnych. Zakończenia włókien nerwowych docierają do błony komórkowej każdego adipocyta. Tłuszcz tworzy 60-85% masy tkanki tłuszczowej, 90-99% to triglicerydy (TAG), reszta to kwasy tłuszczowe (FA), diglicerydy, monoglicerydy, cholesterol, fosfolipidy [30,42]. Wśród kwasów tłuszczowych wyróżnia się kilka podstawowych: mirstynowy, palmitynowy, stearynowy, oleinowy i linoleinowy. Ich wzajemne proporcje zależą głównie od diety. Pozostałe składniki tkanki to woda (5-30%) i białka

(2-3%). Biała tkanka tłuszczowa nie jest tak bogato unaczyniona jak brązowa, jednak każdy adipocyt kontaktuje się co najmniej z jedną kapilarą. Komunikacja zapewnia metabolizm zachodzący w pierścieniu cytoplazmatycznym dookoła kropli tłuszczu.

Tkanka jest bardzo plastyczna, w porównaniu do innych tkanek organizmu charakteryzuje się bardzo dużą zdolnością zmiany rozmiaru, jak i składu, zależnie od stanu energetycznego organizmu. Powiększanie masy tkanki tłuszczowej w sytuacji nadmiernego dostarczenia energii odbywa się zarówno w procesie hipertrofii, jak i hiperplazji. Rekrutacji nowych komórek towarzyszy zawsze rozwój nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza). Usieciowanie tkanki tłuszczowej i przepuszczalność ściany naczyń krwionośnych jest większa niż w mięśniach szkieletowych [52]. Średni przepływ krwi przez tkankę tłuszczową może się wahać w zakresie 3-30 ml/min/100 g, podczas gdy w mięśniach szkieletowych w czasie spoczynku 1,5 ml/min/100 g (oczywiście znacznie wzrasta, nawet 20-krotnie w czasie wysiłku fizycznego, zwłaszcza długotrwałego). W tkance tłuszczowej również dochodzi do zmiany przepływu krwi. Stwierdzono, że po posiłku u szczupłych osób w podskórnej tkance tłuszczowej okolic brzusznych przepływ może wzrastać nawet 4-krotnie. Wzrasta stopniowo także podczas snu, odzwierciedlając wydłużanie się czasu głodzenia. Stwierdzono, że wydłużanie nocnego okresu głodzenia do 14 h, czy nawet 22 h nie zwiększa przepływu krwi przez tkankę, natomiast głodzenie do 72 h powoduje dalszy wzrost przepływu prawie 1,5-krotnie. Jest to skutek w miarę stałej podstawowej perfuzji (20-30 pl/min) i dużej różnicy w liczbie komórek na jednostkę masy. Zarówno odkładanie tłuszczu, jak i jego rozkład są zależne od przepływu krwi przez tkankę [66].

RECEPTORY ADIPOCYTÓW

Główną rolą białej tkanki tłuszczowej jest kumulowanie i uwalnianie substratów energetycznych, ale również wydzielanie wielu substancji o charakterze hormonów zwanych adipokinami (adipocytokinami), działającymi auto-, para- i endokrynnie (hemokrynnie). Adipocyty komunikują się z innymi narządami przez wydzielane adipokiny, ale także odbierają sygnały z innych tkanek. Odbiór informacji jest możliwy dzięki ekspresji na ich powierzchni licznych receptorów. Odbiór sygnałów i wydzielanie adipokin powoduje, że biała tkanka tłuszczowa jest miejscem integracji i komunikacji z układem dokrewnym, nerwowym, mięśniowym, immunologicznym, krwionośnym, rozrodczym. Dotychczas wykryto obecność następujących receptorów [22,66,70]:

- hormonów: insuliny, glukagonu, GH, TSH, gastryny, cholecystokininy-B (CCK-B), peptydu glukagonopodobnego (GLP-1 glukagon like peptide-1), GIP, NPY-Y1, ANP, EGF, PDGF, FGF, TGF-β,
- angiotensyny II (AT1 i AT2),

- jądrowe: T3, glikokortykoidów, witaminy D androgenów, estrogenów, progesteronu, PPARy, RAR/RXR,
- cytokin IL-6, TNF-α, leptyny,
- katecholamin: β1, β2, β3, α1, α2
- adiponektyny,
- rezystynny,
- ASP,
- adenozyne,
- prostaglandyn (zwłaszcza PGE₂),
- lipoprotein: VLDL, LDL, HDL,
- nikotynowe, muskarynowe.

Zależnie od anatomicznego umiejscowienia depozyty tkanki różnią się aktywnością metaboliczną. Tkanka podskórna jest mniej aktywna metabolicznie niż wisceralna, co oznacza, że nie tylko wielkość depozytów, ale także ich rozmieszczenie ma znaczenie zdrowotne.

METABOLIZM WAT

Większość tłuszczu, bo ponad 95%, jest zgromadzone w tkance tłuszczowej i przechowywane w postaci triglicerydów. Niewielkie ilości znajdują się w wątrobie i mięśniach. Około 0,1% lipidów organizmu występuje we krwi. Metabolizm tkanki tłuszczowej pozostaje pod wpływem czynników hormonalnych (głównie insuliny i katecholamin), czynników działających autokrynnie i parakrynnie, stanu odżywiania (spożycie pokarmu, głodzenie), czynników stresogennych, wysiłku fizycznego.

Większość energii przechowywanej w postaci TAG pochodzi ze spożywanego pokarmu. Przedostają się do krążenia w postaci chylomikronów. W tkance tłuszczowej zachodzą dwa zasadnicze procesy metaboliczne – lipogeneza i akumulacja triglicerydów oraz lipoliza, czyli degradacja TAG do kwasów tłuszczowych (FA) i glicerolu. Kwasy tłuszczowe opuszczając adipocyty krążą we krwi w połączeniu z albuminami jako wolne kwasy tłuszczowe. Mogą być ponownie wykorzystane przez adipocyty w reakcji reestryfikacji TAG, w procesach oksydacyjnych (wątroba, mięśnie) oraz do syntezy TAG i wytworzenia VLDL (wątroba). Tkanka tłuszczowa odpowiada za utrzymanie stałego stężenia kwasów tłuszczowych we krwi, podobnie jak wątroba i mięśnie szkieletowe odpowiadają za utrzymanie stałego poziomu glukozy [41,79].

LIPOGENEZA

Zwiększanie zawartości lipidów w adipocytach może się odbywać na dwa sposoby: w wyniku przetransportowania TAG z krążenia, w postaci lipoprotein hydroli-

zowanych przez lipazę lipoproteinową (LPL) do wolnych kwasów tłuszczowych przenoszonych do komórki dzięki rodzinie białek wiążących FA. Tak się dzieje po spożyciu pokarmu. Drugi sposób to synteza z nielipidowych substratów, głównie węglowodanów. Najważniejszym substratem jest glukoza dostająca się do komórek przez transportery GLUT-1 i GLUT-4. Proces jest określane mianem lipogenezy *de novo* (DNL) [14,33]. Insulina promuje translokację GLUT-4 z wnętrza komórki w kierunku błony komórkowej, zmienia tor przez fosforylację seryny, w którym uczestniczy kinaza fosfatydyloinozytolu-3 (PI-3 phosphatidylinositol-3 kinase). Jest to główny etap w sygnałnej regulacji transportu glukozy przez insulinę. Przypuszcza się, że komórki adipocytarne zwiększając rozmiar wydzielają więcej substancji aktywnych, które mogą zaburzać sygnały insuliny i w ten sposób wzbudzać oporność na insulinę [29].

Lipogeneza odbywa się w dwóch miejscach – wątrobie i tkance tłuszczowej, aktywność tego procesu w tkance tłuszczowej jest stosunkowo niewielka. Jej tempo ulega zwiększeniu przy nadmiernej podaży pokarmu, zwłaszcza gdy spożywany jest pokarm bogaty w węglowodany. Niektórzy autorzy uważają, że dieta bogata w węglowodany stymuluje lipogenezę, ale tylko w tkance tłuszczowej, co mogłoby wyjaśnić zwiększanie masy tej tkanki u osób pozostających na diecie bogatej w węglowodany, o wysokim indeksie glikemicznym [18]. Lipogeneza wątrobowa jest dużo mniejszym źródłem syntezy i sekrecji kwasów tłuszczowych i triglicerydów. Jej wydajność to około 1 g/dzień, w stosunku do dziennej porcji TAG dostępnych drogą pokarmową – około 80 g/dzień, spożywanej przez mieszkańców krajów zachodnich [46]. Jej wydajność ulega zwiększeniu 2-4 razy w stanach patologicznych: u osób z hipertriglicerydemią, chorujących na cukrzycę typu 2, otyłych i spożywających pokarmy bogate w węglowodany. Lipogeneza wątrobowa wciąż jednak pozostaje mniejszym źródłem TAG niż droga pokarmowa [3].

Kwasy tłuszczowe powstałe w wątrobie służą do syntezy TAG i w tej postaci są wbudowywane w VLDL, skąd mogą zostać wchłonięte i zmagazynowane w tkance tłuszczowej. Najważniejszym enzymem tego procesu jest syntaza kwasów tłuszczowych (FAS – fatty acid synthase) oraz karboksylaza-1 acetylokoenzymu A (ACC1 – acetyl coenzyme A carboxylase-1). Regulacja DNL pozostaje pod wpływem hormonów (insuliny, glukagonu), czynników pokarmowych (węglowodany i wielonienasycone FA (PUFA – polyunsaturated fatty acids)). U człowieka proces jest stosunkowo słabo poznany, lepiej u gryzoni. Insulina i glukoza stymulują DNL, glukagon i PUFA hamują, regulując lipogenezę również na poziomie genowym. Insulinę i PUFA wykorzystują w tym celu substancje pośrednie – SREBP-1c (sterol responsive element binding protein 1c) oraz CHREBP (carbohydrate responsive element binding protein) [34,42,62].

Insulina intensyfikuje również syntezę kwasów tłuszczowych. W niektórych badaniach dowiedziono, że u osób

spożywających dużą ilość węglowodanów, ani aktywność DNL, ani ekspresja genów lipogenezy (FAS, ACC-1, SREBP-1c) nie ulegają zwiększeniu w tkance tłuszczowej, podczas gdy w wątrobie obserwuje się 2-3-krotny wzrost [18]. Natomiast u pacjentów spożywających duże ilości tłuszczu, wątrobowa DNL jest zmniejszona, bez zmian ekspresji genów stymulujących lipogenezę w tkance tłuszczowej [46]. Regulacja DNL w adipocytach wciąż pozostaje nierozpoznanym procesem, szczególnie w stanach patologicznych [42].

WYCHWYT KWASÓW TŁUSZCZOWYCH I SYNTEZA TAG

Kwasy tłuszczowe wykorzystywane przez adipocyty do syntezy TAG pochodzą przeważnie z krwi, gdzie występują w postaci niezestryfikowanej (wolne kwasy tłuszczowe), w połączeniu z albuminami lub jako TAG będące elementem struktury bogatych w triglicerydy lipoprotein, przede wszystkim chylomikronów i VLDL. Kwasy tłuszczowe zawarte w triglicerydach lipoprotein są uwalniane w wyniku hydrolizy TAG pod wpływem lipazy lipoproteinowej. Aktywność enzymu jest stymulowana przez insulinę i zwiększa się podczas spożywania pokarmu, zwłaszcza bogatego w węglowodany. Wychwyt kwasów tłuszczowych zależy również częściowo od obecności na komórkach receptora VLDL, którego ekspresję stwierdza się na powierzchni adipocytów. Receptor wykazuje powinowactwo do lipoprotein bogatych w apolipoproteiny E. Wśród nich znajdują się chylomikrony i ich remnanty oraz VLDL. Receptor VLDL przyłączając bogate w TAG lipoproteiny przemieszcza je w bliskie sąsiedztwo LPL. Niezależnie od pochodzenia FA muszą pokonać błonę komórkową. Ze względu na ich dużą masę, szczególnie długołańcuchowe kwasy, wykorzystują system białek transportowych. Należą do nich białko CD36, FATPs (fatty acid transport proteins), FABPpm – (fatty acid binding protein plasma membrane), FAT, aP2 i in.) [40,42,61].

We wnętrzu komórki kwasy tłuszczowe są przekształcane w postać aktywną – FA – acetyloCoA przez syntetazę acetyloCoA, a glicerol, drugi składnik TAG w glicero-3 – fosforan (G3P). Glicero-3-fosforan może powstawać w procesie glikolizy lub glicerogenezy, krótszej wersji glukoneogenezy. Źródłem pierwszego procesu jest glukoza przekształcana w fosforan dihydroksyacetonu, źródłem drugiego są substraty glikogenne, np. pirogronian, mleczan. Proporcja glicerol-3-fosforanu wytwarzanego z glikolizy i glicerogenezy zależy od stanu odżywiania (spożywania pokarmu, głodzenia) [9]. Dzieje się tak, bo aktywność glicerokinazy w tkance tłuszczowej jest stosunkowo niewielka.

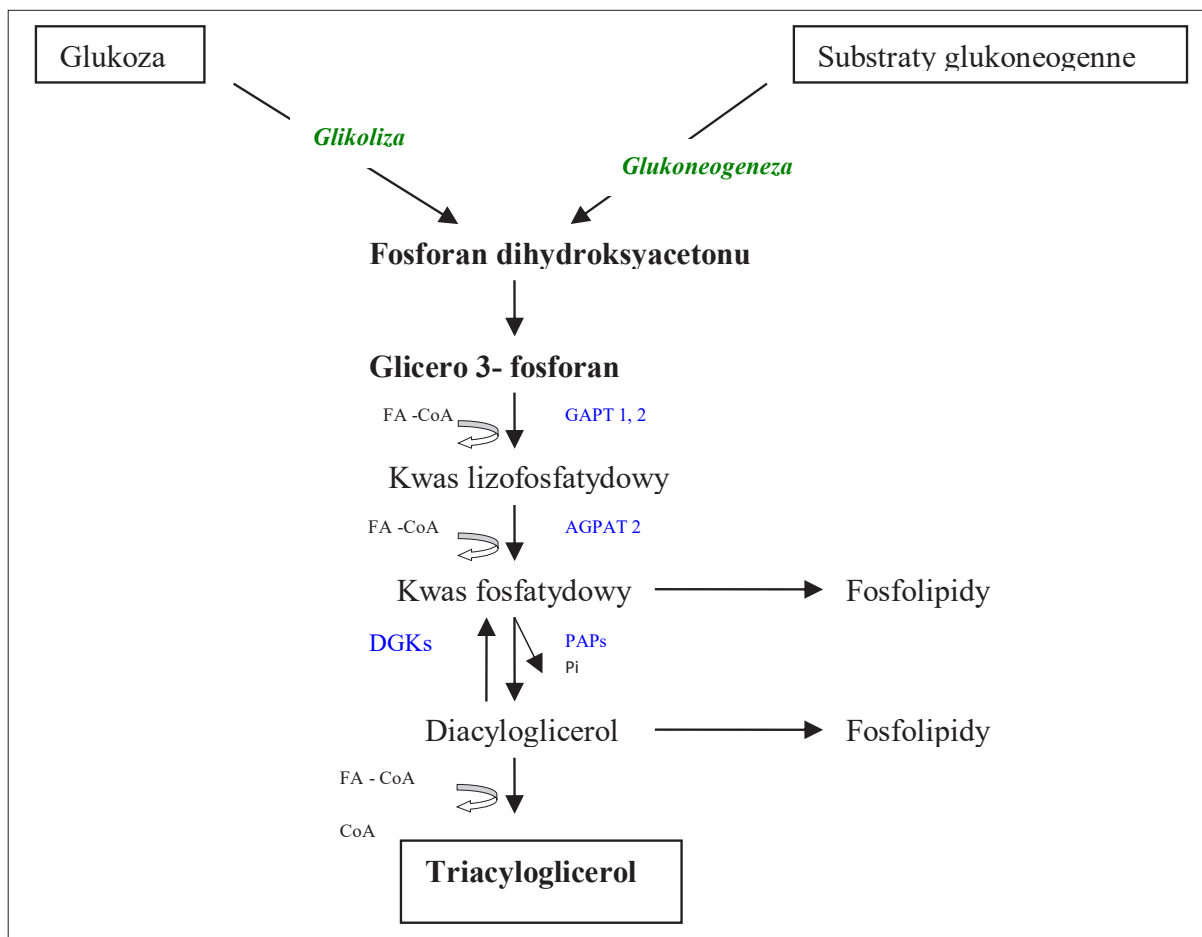
Funkcję regulującą i kontrolną tego etapu pełni cytosolowa postać karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK-C cytosol phosphoenol pyruvate carboxykinase). Aktywność PEPCK-C i jej ekspresja ulegają zwiększeniu przez PUFA i proliferatory peroksydomów aktywowane przez agonistów receptora γ (thiazolidinediones), a hamowane przez glikokortykoidy [7].

Tempo estryfikacji kwasów tłuszczowych dostarczanych przez DNL i krążące lipidy jest kontrolowane przez ilość G3P w komórce. Badania przeprowadzone u zwierząt, którym usunięto gen kodujący PEPCK-C lub zwiększono jego ekspresję w komórkach tkanki tłuszczowej, potwierdzają ważność glicerologenezy i PEPCK-C w metabolizmie TAG, które są syntezowane w mikrosomach komórkowych, gdzie znajdują się odpowiednie enzymy uczestniczące w syntezie. Powstające w procesie syntezy produkty pośrednie są wykorzystywane do syntezy fosfolipidów oraz jako czynniki sygnałne.

Synteza TAG to seria estryfikacji alkoholowych grup G3P przez różne enzymy: acetylotransferazy G3P (GPATs – glicerol-3-phosphate acyltransferases), acetylotransferazy 1-acyloG3P (AGPATs – 1-acylglycerol-3-phosphate acyltransferases), acylotransferazy diacyloglicerolu (DGATs – diacylglycerol acyltransferases). Enzymy te zawierają różne izoformy i są kodowane przez różne geny: *GAPT1*, *GAPT2*, *AGAPT2*, *DGAT1*, *DGAT2*. Swoistość substratowa tych izoform nie jest jeszcze dokładnie poznana. Wiadomo, że ekspresja *DGAT1* i *DGAT2* jest stymulowana przez insulinę i glukozę, zatem obie substancje zwiększają syntezę TAG. Białka stymulujące acylację również stymulują syntezę TAG [42,79,80].

LIPOLIZA I UWALNIANIE KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Lipoliza to proces odwrotny do lipogenezy, polegający na stałej hydrolizie TAG do diglicerydów (DAG) i monoglicerydów (MAG). Końcowe produkty procesu to trzy cząsteczki kwasów tłuszczowych oraz jedna cząsteczka glicerolu. Zazwyczaj hydroliza jest całkowita, ale mogą się kumulować niewielkie ilości DAG i MAG (około 10%). Ponieważ aktywność glicerokinazy w tkance tłuszczowej jest bardzo mała powstały glicerol jest uwalniany do krwi i wykorzystywany przez inne tkanki. Uwalnianie glicerolu częściowo zależy od akwaporyny (AQPap) w tkance tłuszczowej. Jest to białko tworzące kanały w błonie komórkowej, należące do rodziny, których funkcją jest tworzenie kanałów wodnych [61,74]. Ich ekspresja ulega zwiększeniu np. podczas głodzenia i redukcji masy ciała; tiazolidinediony stymulują ich ekspresję. Akwaporyny znajdują się w komórkach różnych tkanek, np. AQP3 obecne jest w nerce, AQP 9 w wątrobie. Delecja genu kodującego AQPap wywołuje u myszy brak wzrostu stężenia glicerolu we krwi, w odpowiedzi na stymulację β-adrenergiczną, także podczas głodzenia, co może prowadzić do otyłości [31]. U pacjentów homozygotycznych mutacja nie musi powodować wzrostu masy ciała, stężenie glicerolu również może pozostawać w normie, ale



Ryc. 1. Tor syntezy triglicerydów w adipocytach [3,45]

nie wzrasta po wysiłku fizycznym. Wskazuje to, że istnieje jeszcze inny, oprócz AQPap, mechanizm regulujący uwalnianie glicerolu z komórki.

FA powstałe po hydrolizie TAG mogą być uwolnione do krwi lub ulec reestryfikacji do TAG bez pojawiania się we krwi. Mechanizm odpowiedzialny za transport kwasów tłuszczowych uwalnianych podczas hydrolizy triglicerydów w kierunku błony komórkowej jest wciąż poznawany. Prawdopodobnie uczestniczy w tym białko aP2 tworząc kompleks z enzymem lipazą hormonozależną (HSL – hormone-sensitive lipase). Brak białka powoduje u myszy zmniejszone uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej [33].

LIPAZA HORMONOZALEŻNA

Lipaza hormonozależna jest białkiem o masie 88 kDa, zbudowanym z 775 aminokwasów. Jej gen jest umiejscowiony w chromosomie 19 i kodowany przez 9 eksonów. Jej obecność oprócz białej tkanki tłuszczowej stwierdzono w brunatnej tkance tłuszczowej, komórkach steroidogennych, mięśniach szkieletowych, sercu, komórkach β gruczołów mlecznych. Dotychczas była uważana za najważniejszy enzym hydrolizujący TAG. Jest proteazą serynową hydrolizującą TAG i DAG oraz estry cholesterolu. W komórkach ludzkich adipocytów wykazuje szczególnie powinowactwo do DAG [9,33,34,96]. Aktywność HSL jest regulowana przez katecholaminy i insulinę przez aktywację toru wewnątrzkomórkowego cAMP – kinaza proteinowa A (PKA). Aktywność HSL jest kontrolowana również przez inne mechanizmy, a także inne lipazy uczestniczące w hydrolizie TAG. Katecholaminy stymulują lipolizę i aktywują HSL w wyniku pobudzenia receptorów β1, β2, β3, a hamują przez receptory α. W warunkach fizjologicznych w organizmie człowieka przewagę zyskuje lipoliza [38,42]. Jednak zależnie od rodzaju depozytu tłuszczowego i jego umiejscowienia obserwuje się różnicowanie ekspresji receptorów α- i β-adrenergicznych. Stwierdza się regionalne różnice w odpowiedzi tkanki tłuszczowej na stymulację katecholaminami.

W tkance tłuszczowej obserwuje się największą ekspresję receptora β3, jego aktywacja uaktywnia tor cykazy adenylanowej stymulującej białka Gs. Aktywacja cykazy powoduje wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia cAMP, który zwiększa aktywność kinazy proteinowej A, zależnej od cAMP, aktywującej HSL przez jej fosforylację w trzech miejscach cząsteczki, w których występuje seryna – w pozycji 563, 659 i 660. Fosforylacja HSL powoduje wzrost aktywności hydrolitycznej enzymu i jego translokację z cytosolu komórki na powierzchnię kropli tłuszczu, a to wywołuje hydrolizę TAG. Do fosforylacji HSL może dochodzić również pod wpływem innych kinaz. Receptory białka G mogą aktywować szlak kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK – mitogen activated protein kinase) uruchamiając zewnątrzkomórkowy szlak regulowany przez kinazy ERK 1/2 (extracellular signal regulated kinase) włączające tor wewnątrzkomórkowy: PMA->PKC->/MAPK. Inną kinazą prowadzącą

do fosforylacji HSL jest kinaza aktywowana przez cAMP (AMPK – AMP kinase), a także kinazę zależną od cyklicznego GMP (GMPK – GMP kinase). Fosforylacja HSL przez AMPK przeciwdziała jej fosforylacji przez PKA, utrudniając lipolizę. Fosforylacja HSL przez tor AMPK wpływa antylipolitycznie charakterystycznie dla insuliny [34].

Stężenie cAMP w komórce, a zatem tempo lipolizy może być również regulowane przez fosfodiesterazę III (PDE-3) hamującą przekształcanie cAMP do 5' AMP [9,19,34,42,56,61].

HSL jest obecna również w innych tkankach, takich jak: nadnercza, jajniki, jądra, BAT, wyspy trzustki, serce, mięśnie szkieletowe. Oprócz mobilizacji kwasów tłuszczowych enzym odgrywa rolę w hydrolizie estrów cholesterolu w tkankach steroidogennych wytwarzających steroidy [39,42,92].

Badania prowadzone w ostatnich latach, na myszach pozbawionych HSL wyraźnie wskazywały na istnienie innych lipaz, bowiem zwierzęta, których adipocyty nie miały HSL kumulowały DAG, a hydroliza TAG przebiegała prawidłowo. Myszy też nie cierpiały na otyłość. Charakteryzowały się podstawowym poziomem lipolizy i odpowiedzią na stymulację β-adrenergiczną [34,54,55,99,100]. Wynika z tego, że hydroliza TAG odbywa się pod wpływem innych lipaz, a HSL pełni rolę preferencyjną w hydrolizie DAG.

DESNUTRINA ORAZ PERYLIPINA

Lipaza uczestnicząca w hydrolizie TAG (zwana też lipazą tkanki tłuszczowej; ATGL – adipose triglyceride lipase) lub desnutriną [34,100], występuje w WAT, BAT, komórkach serca, mięśni szkieletowych, jąder. Hydrolizuje swoiście TAG, wykazując niewielką aktywność w stosunku do DAG i żadną lub bardzo słabą w stosunku do estrów cholesterolu. Jej aktywność zwiększa się podczas głodzenia i działania glikokortykoidów, a zmniejsza po spożyciu pokarmu. HSL jest enzymem limitującym w stosunku do DAG. HSL hydrolizuje TAG, DAG oraz MAG w stosunku 1:10:1 [34]. Aktywacja HSL to wieloetapowy proces zwany również kaskadą lipolityczną (ryc.1). W procesie uczestniczy również białko zwane perylipiną o masie około 60 kDa, zaliczane do fosfoprotein. Perylipina występuje w adipocytach WAT i BAT, komórkach steroidogennych. Uczestniczy w regulacji lipolizy za pośrednictwem PKA. Stymuluje fosforylację HSL i ułatwia jej translokację z cytosolu komórki na powierzchnię kropli tłuszczu, gdzie dochodzi do hydrolizy TAG. Perylipina ulega fosforylacji w odpowiedzi na wewnątrzkomórkowy wzrost stężenia cAMP [58]. Jej rola w otyłości jest niewyjaśniona. Stwierdzono zarówno wzrost, jak i spadek jej stężenia [37,58,88].

REGULACJA LIPOLIZY

Tempo podstawowej aktywności lipolitycznej ustalone w badaniach *in vitro* w komórkach, na które nie działały

żadne czynniki stymulujące i hamujące wynosi 0,3-1 mmol glicerolu/h/g tkanki tłuszczowej. Stwierdzono również istnienie zależności między podstawowym tempem lipolizy a rozmiarem komórek tkanki tłuszczowej [19,38,79].

Aktywność metaboliczna tkanki tłuszczowej podlega regulacji hormonalnej, nerwowej i wpływowi innych czynników fizjologicznych, takich jak: starzenie się, stan odżywienia (głodzenie, spożywanie pokarmu), wysiłek fizyczny, stres, które modulują uwalnianie TAG z tkanki tłuszczowej. U człowieka najważniejszymi hormonami regulującymi lipolizę są katecholaminy i insulina.

W stanach patologicznych, np. otyłości, cukrzycy czy dyslipidemii dochodzi do zaburzeń przede wszystkim w tkance tłuszczowej, bowiem wytwarzanie kwasów tłuszczowych wpływa na regulację homeostazy glukoza/insulina, metabolizm lipoprotein i czynników naczyniowych wywołując nietolerancję glukozy.

STYMULACJA LIPOLIZY

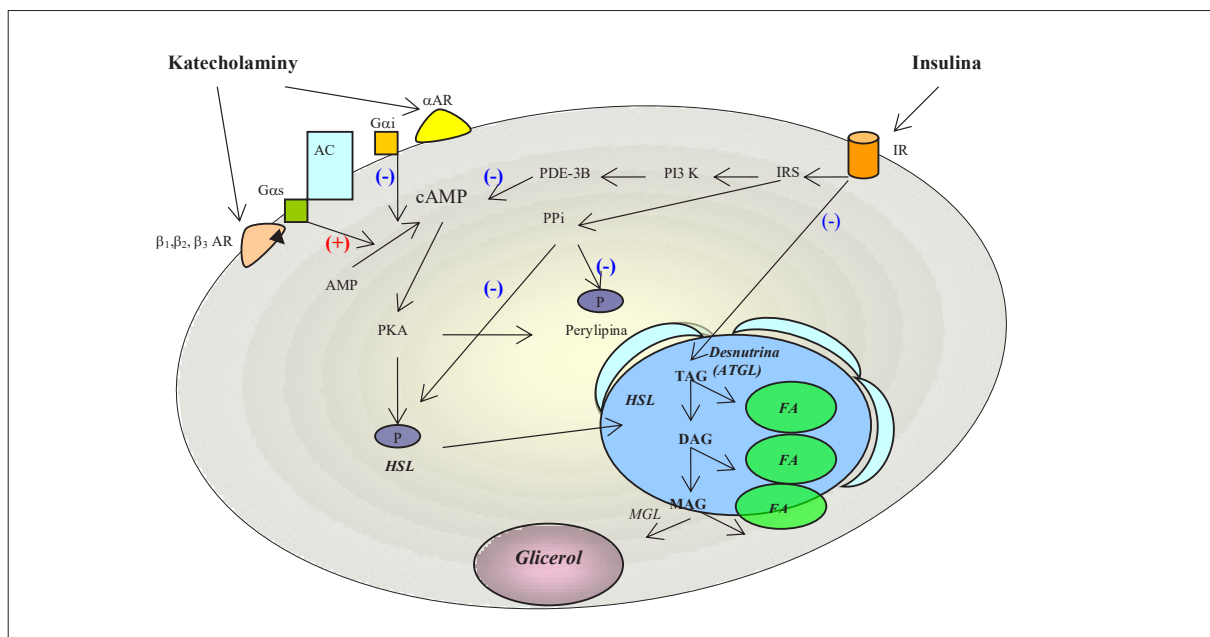
Katecholaminy regulują lipolizę w wyniku stymulacji receptorów β -adrenergicznych, zwłaszcza receptor β_3 występujący głównie w tkance tłuszczowej brzusznej. Duże nagromadzenie receptorów w tym miejscu wyjaśnia większą aktywność metaboliczną tego depozytu w otyłości brzusznej. Receptor β_3 odgrywa mniejszą rolę w stymulacji lipolizy w tkance podskórnej. Hormonami, które mogą stymulować lipolizę, ale w dużo mniejszym stopniu niż katecholaminy są ACH, TSH, glukagon, cholecystokina, glikokortykoidy, GH. Dwa ostatnie hormony potęgują działanie katecholamin. Lipoliza jest również regulowana przez żeńskie hormony płciowe i testosteron. Rola testosteronu jest szczególnie istotna w otyłości typu brzusznej [3].

HAMOWANIE LIPOLIZY

Hormonem o najsilniejszym działaniu antylipolitycznym jest insulina. Jest to hormon o działaniu anabolicznym, zwiększa wychwyt glukozy i kwasów tłuszczowych, stymulując aktywację LPL. Hamuje lipolizę i stymuluje syntezę kwasów tłuszczowych *de novo*.

W wewnątrzkomórkowym mechanizmie insuliny można dostrzec wielokierunkowość jej działania. Pierwszy etap polega na połączeniu się insuliny ze swoistym receptorem na powierzchni komórki, receptorem IR (insulin receptor). Połączenie to aktywuje kilka torów wewnątrzkomórkowych:

- autofosforylację kinazy tyrozynowej, a następnie fosforylację kilku wewnątrzkomórkowych substratów receptora insulinowego,
- wpływa na wybrane (swoiste etapy kaskady lipolitycznej),
- stymulację podtypu 3 fosfodiesterazy (PDE-3) obniżając stężenia cAMP. PDE-3 może być stymulowana przez receptor insulinowy, na różnych wewnątrzkomórkowych etapach fosforylacji, prowadząc do:
- aktywację fosfatydyloinozytokinazy - PIK-3,
- defosforylację HSL - może następować w wyniku aktywacji fosfatazy proteinowej za pośrednictwem insuliny,
- hamowanie cykazy adenylanowej i internalizacji receptorów β w adipocytach. Mechanizm może wyjaśniać oporność na katecholaminy wywołaną insuliną [19,34,36].



Ryc. 2. Regulacja lipolizy w adipocytach – kaskada lipolityczna [1,3,20,36,45,83]

Lipoliza może być również hamowana przez inne czynniki, np.

– Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (IGF-1 insulin-like growth factor) prawdopodobnie przez wpływ na tor PIK-3/PDE-3, podobnie jak insulina.

– Adenozyne wytwarzaną przez tkankę tłuszczową, która nawet w niewielkich stężeniach hamuje HSL. Działa przez własny receptor A i hamuje cyklazę adenylanową poprzez białko Gi zarówno auto- jak i parakrynie [17].

– Prostaglandyny E1 i E2 (PGE1, PGE2) działają podobnie do adenozyne hamują lipolizę i cyklazę adenylanową poprzez białko Gi. Badania ostatnich lat potwierdzają istnienie swoistej dla adipocytów fosfolipazy A2 (AdPLA – adipose-specific phospholipase A2) o silnej ekspresji tylko w adipocytach. Uwalnia kwasy tłuszczowe z pozycji n-2 fosfolipidów dostarczając substratów do syntezy eikozanoidów. W tkance tłuszczowej PGE2 jest prostaglandyną wytwarzaną w największej ilości. PGE2 łączy się z receptorem EP3 sprzęgniętym z białkiem Gi, którego ekspresja w tkance tłuszczowej jest 10 razy większa niż innych receptorów EP. Spadek aktywności AdPLA obniża stężenie PGE2 i zmniejsza skutki hamowania cyklazy adenylanowej, wzrost stężenia cAMP i aktywację lipolizy przez PKA. AdPLA ulega aktywacji w wyniku spożywania pokarmu i pod wpływem insuliny, co sugeruje regulację auto-

i parakrynną PGE2 przez AdPLA i że mechanizm jest niezależnym mechanizmem koordynującym supresję lipolizy w odpowiedzi na bodźce anaboliczne [1].

– Neuropeptyd Y i YY – hamują cyklazę adenylanową poprzez białko Gi [9,98].

– Ciała ketonowe, acetoaceton, β -hydroksymaślan, mleczan – hamują lipolizę osłabiając wpływ komórkowy kwasów tłuszczowych [79,84].

Spożycie pokarmu wpływa stymulująco na aktywność LPL, podczas gdy aktywność HSL maleje, ma to bezpośredni związek ze wzrostem stężenia insuliny. Po nocnym okresie głodu tempo lipolizy ulega wyraźnie przyspieszeniu, spada stężenie insuliny i ujawnia się lipolityczne działanie katecholamin.

Magazynowanie i tempo syntezy TAG w tkance tłuszczowej są stymulowane także przez białko zwane białkiem stymulującym acylację (ASP – acylation stimulating protein). Działa w dwojaki sposób: aktywuje acylotransferazę diacyloglicerolu uczestniczącą w regulacji ostatniego etapu syntezy TAG oraz zwiększa transport glukozy do komórki intensyfikując translokację transporterów GLUT [23,95]. Białko ASP jest wytwarzane szczególnie w okresie poposiłkowym i odpowiada za utrzymanie odpowiedniego poziomu wychwyty TAG z osocza.

Wysiłek fizyczny powoduje wyraźny wzrost stężenia katecholamin, zatem tempo lipolizy również ulega przyspieszeniu. Wzrost wydzielania katecholamin jest wynikiem pobudzenia osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i wzrostu pobudzenia współczulnego. Zmiany obserwuje się najwyraźniej 30 min po rozpoczęciu wysiłku i są

Tabela 1. Hormony i inne czynniki stymulujące lipolizę [1,9,19,21,46,87,92]

Substancja	Mechanizm działania
Katecholaminy	• Stymulacja receptorów β -adrenergicznych sprzężonych z białkiem Gs uruchamiając kaskadę lipolityczną – główne regulatory lipolizy
TSH	• Stymulacja receptorów łączących się z receptorami sprzężonymi z białkiem Gc
Hormony tarczycy	• Wspieranie efektu wywieranego przez katecholaminy • Zwiększanie ekspresji receptorów b_2 • Hamowanie PDE-3
Hormon wzrostu	• Wspieranie efektu wywieranego przez katecholaminy • Ważny czynnik fizjologiczny w nocnej regulacji dostępności FA
Glukagon, Parathormon, Cholecystykinina	• Stymulacja lipolizy przez receptory wiążące się z białkiem Gs
Glikokortykoidy (Kortyzol)	• Wspieranie katecholamin – krótkotrwały efekt • Wpływ na potranskrypcyjną regulację ekspresji receptorów b_2
Hormony płciowe	• Zaburzenia sekrecji testosteronu mogą odgrywać rolę w otyłości u mężczyzn i w zespole policystycznych jajników

Tabela 2. Hormony i inne czynniki regulujące lipolizę [1,46,85,87,92]

Substancja	Mechanizm działania
Insulina	• Hamowanie lipolizy poprzez stymulację PDE-3
Katecholaminy	• Hamowanie lipolizy przez a_2 receptor
IGF-1	• Stymulacja toru PIK-3/PDE-3 • Mechanizm niepewny
Adenozyne	• Hamowanie cyklazy adenylanowej poprzez białko Gi • Czynnik auto- i parakryny • Prawdopodobny czynnik lipolizy podstawowej
Prostaglandyny E2	• Hamowanie cyklazy adenylanowej przez białko Gi (<i>in vitro</i>)
Neuropeptyd Y	• Słaby efekt hamujący cyklazę adenylanową przez białko Gi
Peptyd YY, kwas nikotynowy	• Hamowanie cyklazy adenylanowej przez białko Gi (<i>in vitro</i>)
Kwas mlekowy	• Pośredniczy w antylipolitycznym efekcie insuliny poprzez receptor sprzężony z białkiem G – receptor GPR81

w dużej mierze wynikiem zwiększonej aktywności HSL i pobudzenia kaskady lipolitycznej [35,39,40,68].

Z badań wynika, że lipolityczna aktywność katecholamin zmienia się z wiekiem. Po urodzeniu aktywność jest mała, po czym rośnie i uzyskuje wysoki poziom około 2 roku życia. Do uzyskania wieku średniego jest raczej stabilna, u osób starszych jej tempo maleje. Mała aktywność lipolityczna po urodzeniu jest związana z odpowiedzią receptorów α_2 , hamujących lipolizę.

Aktywność HSL również maleje z wiekiem, co może tłumaczyć spadek tempa lipolizy i oporność komórek na katecholaminy. Antylipolityczne działanie insuliny również maleje, co może mieć związek ze spadkiem liczby receptorów insulinowych i osłabieniem sygnałów poreceptorowych [54,55,94].

Najważniejszym stanem patologicznym, w którym lipoliza ulega modyfikacji jest otyłość, będąca wynikiem nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie, TAG i dużego stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [35].

METABOLIZM CHOLESTEROLU

Komórki tkanki tłuszczowej, oprócz TAG magazynują również cholesterol (1-5 mg/g tłuszczu całkowitego) [43]. W przeciwieństwie do komórek steroidogennych i piankowatych większość cholesterolu (około 95%) występuje w postaci wolnej (niezestryfikowanej). Występuje w błonie komórkowej oraz jednowarstwowej otoczce fosfolipidowej okalającej kroplę tłuszczu. Synteza cholesterolu w adipocytach jest niewielka, zatem pochodzi głównie z lipoprotein osocza. Adipocyty wykazują ekspresję dwóch receptorów związanych z przemianami cholesterolu. Jeden z nich to receptor wiążący białka związane z lipoproteinami niskiej gęstości (LRP – low density lipoprotein receptor-related protein) oraz receptor zmiatający – SR-BI (scavenger receptor class B type I), działający jako receptor HDL, promujący selektywne pobieranie estrów cholesterolu oraz remnantów VLDL [83].

Receptor LRP ulega translokacji z wnętrza komórki w kierunku błony komórkowej pod wpływem insuliny

i angiotensyny, dzięki czemu jest stymulowane pobieranie cholesterolu przez komórkę z lipoprotein niskiej gęstości. Pośredniczy w tym tor kinazy PI3. Adipocyty wykazują również ekspresję transportera ABCA1 (ATP-binding cassette transporter-1) zwanego CERP (cholesterol efflux regulatory protein) [48]. Dzięki niemu mogą uwalniać cholesterol. Wzrost wypływu *in vitro* obserwuje się tylko podczas długotrwałej stymulacji lipolizy [19,45]. Natomiast wzrost napływu podczas redukcji masy ciała, choć nie wiadomo, w jaki sposób proces jest regulowany. Tkanka tłuszczowa tworzy rodzaj buforu nie tylko dla TAG osocza, ale również dla cholesterolu.

Wzrost rozmiarów adipocytów powoduje modyfikacje wewnątrzkomórkowe, które zwiększają zawartość cholesterolu w otoczce okalające kroplę tłuszczu i zmniejszają jego zawartość w błonie komórkowej. Dochodzi do ekspresji SREBP-2 i represji ABCA1 [20]. Spadek zawartości cholesterolu w błonie komórkowej obniża ekspresję GLUT-4, zmniejszając wychwyt glukozy, a rozwijając oporność insulinową. W wyniku spadku zawartości cholesterolu w błonie komórkowej również wzrasta stężenie TNF- α , IL-6 i angiotensynogenu [44].

Wynika z tego, że cholesterol może być wskaźnikiem ilości tłuszczu przechowywanego w adipocytach i zmian metabolicznych obserwowanych w otyłości [1,43,44].

KLASYFIKACJA DEPOZYTÓW TŁUSZCZOWYCH WAT

Biała tkanka tłuszczowa jest różnie umiejscowiona, z anatomicznego punktu widzenia wyróżnia się jej trzy depozyty: podskórny, brzuszny i międzynażądowy [40]. W badaniach tomograficznych i rezonansu magnetycznego ustalono, że tłuszcz gromadzący się w jamie brzusznej, zależnie od głębokości pokładu, dzieli się na: tłuszcz brzuszny podskórny (abdominal subcutaneous fat) i tłuszcz wewnątrzbrzuszny (intraabdominal fat). Wewnątrzbrzuszny składa się z tłuszczu trzewnego (visceral fat) i wewnątrztrzewnowego (intra-peritoneal fat), na który składa się tłuszcz sieciowy (omental fat), krezkowy (mesenteric fat) i pozaotrzewnowy (retroperitoneal fat). Tłuszcz wewnątrztrzewnowy

Tabela 3. Anatomiczna klasyfikacja depozytów tłuszczowych [92]

Tkanka tłuszczowa	Występowanie	Angielska nazwa
Podskórna (subcutaneous)	Okolica brzuszna	Abdominal subcutaneous adipose tissue
	Okolica pośladkowo-udowa	Gluteo-femoral subcutaneous adipose tissue
	Gruczoły piersiowe	Mammary subcutaneous adipose tissue
Trzewna (visceral)	Wewnątrztrzewnowa sieć	Intra-peritoneal adipose tissue
	krezka	omental adipose tissue
	Pozaotrzewnowe	mesenteric adipose tissue
Międzynażądowa (intraorgan)	Okolowątrobowe	Retroperitoneal adipose tissue
	Międzymięśniowe	Intrahepatic adipose tissue
		Intramuscular adipose tissue

i pozaotrzewnowy stanowią około 61-71% i 29-33% tłuszczu wewnątrzbrzusznego. Z badań pośmiertnych wynika, że tłuszcz pozaotrzewnowy stanowi prawie ¼ masy brzusznej tkanki tłuszczowej i jest jej najmniejszą częścią [92].

RÓŻNICE W ROZMIESZCZENIU I AKTYWNOŚCI WAT

Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej uważa się za najważniejszy wskaźnik zaburzeń metabolicznych i kardiologicznych wykazujących korelację z BMI [87]. Z wielu badań wynika, że nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzący się w wyższych partiach ciała (nazywany lokalizacją lub typem centralnym, brzuszным, anerooidalnym lub męskim), znacznie częściej koreluje z podwyższonym ryzykiem śmierci i chorób (cukrzycy, hiperlipidemii, nadciśnienia, miażdżycy naczyń wieńcowych, mózgowych i obwodowych w przeciwieństwie do jej odkładania w dolnych częściach ciała, zwanej lokalizacją peryferyjną, gynoidalną lub gluteo-femoralną, czyli pośladkowo-udową lub typu żeńskiego).

Do różnicowania typu lokalizacji wykorzystuje się prosty wskaźnik antropometryczny WHR – wskaźnik talia-biodra (wist-to-hip) analizowany najczęściej i wystarczający w badaniach epidemiologicznych, dający użyteczne informacje dotyczące proporcji, ale nie informujący już o głębokości depozytu. Szczególnie trudne do oceny są okolice brzuszne, trudno stwierdzić czy jest to depozyt głęboki (visceralny) czy brzuszny podskórny. Do różnicowania wykorzystuje się głównie TK oraz badania biochemiczne oceniające aktywność metaboliczną analizowanych depozytów (dość zróżnicowana i zależna od wielu czynników). Zwłaszcza płci, wieku, całkowitej zawartości tłuszczu, aktywności enzymów uczestniczących w przemianach lipidów, ekspresji różnych receptorów czy zaburzeń genowych. Czynniki te wpływają na aktywność lipolityczną danego depozytu i w konsekwencji wpływają na gromadzenie się tłuszczu w określonych rejonach ciała i rozwój patologii.

Tkanka podskórna to największy rezerwuuar tłuszczu w organizmie (około 65-70%). Pozostała część to tkanka trzewna, pozaotrzewnowa okolic wątroby, trzustki, mięśni szkieletowych, narządów płciowych depozytów gruczołów sutkowych. U kobiet dominuje tkanka podskórna umiejscowiona przeważnie w okolicy pośladkowo-udowej niż brzusznej, jak u mężczyzn. Negatywny wpływ tkanki trzewnej na stan zdrowia wynika z jej dużej aktywności lipolitycznej i uwalniania dużej ilości kwasów tłuszczowych, zwiększonego wytwarzania glukozy (nasilenia glukoneogenezy), glicerolu, adipokin, redukcji wątrobowego klirensu insuliny, stymulacji wytwarzania VLDL, TAG i apolipoproteiny B. Nadmierne wydzielanie kwasów tłuszczowych powoduje wzrost ich stężenia we krwi i odkładanie m.in. w mięśniach, gdzie zaburzają wewnątrzkomórkowe przekazywanie, interferują z sygnałami insuliny wywołując rozwój lipotoksyczności i insulinooporności [40,81].

Tkanka tłuszczowa jamy brzusznej podskórna i wisceralna wykazują zróżnicowanie czynnościowe i strukturalne. Podskórne adipocyty są duże i mniej aktywne metabolicznie, wisceralne małe i bardziej aktywne. U kobiet i mężczyzn najbardziej aktywne lipolitycznie są depozyty wewnątrzbrzuszne, znajdujące się pod brzuszными rejonami tkanki podskórnej. Lipoliza wzbudzana katecholaminami w trzewnej tkance tłuszczowej jest spowodowana głównie wzrostem ekspresji receptorów β_1 i β_2 i zwiększeniem liczby i aktywności receptorów β_3 , sprzyjając uwalnianiu większej ilości kwasów tłuszczowych. Adipocyty tkanki wisceralnej są również bardziej wrażliwe na wpływy takich hormonów jak GH, glikokortykoidy, androgeny, estrogeny. Najmniejszą aktywnością charakteryzują się peryferyjne pokłady podskórnej tkanki tłuszczowej okolic pośladkowo-udowych [68,76,85,86,87,92].

Regionalne różnice w aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej są wyraźniejsze u kobiet niż u mężczyzn, na co wpływają hormony płciowe stymulujące kumulację tłuszczu w okolicach pośladkowo-udowych [3,68,79].

Regionalne różnice w lipolizie między różnymi depozytami tłuszczu są również wyraźniejsze u ludzi otyłych. U otyłych kobiet i mężczyzn stwierdzono różnice w tkance trzewnej. Mężczyźni mają większe adipocyty w tym depozycie, nie stwierdzono zmian w aktywności β_1 i β_2 oraz w antylipolitycznym działaniu insuliny. Stwierdzono jednak aż 12-krotnie większą wrażliwość receptorów β_3 u mężczyzn i 17-krotnie osłabione działanie antylipolityczne wywierane przez α_2 receptor [9,66,85]. Może to być jedną z głównych przyczyn różnic płciowych obserwowanych w otyłości. Badania epidemiologiczne wskazują, że mężczyźni mają większy obwód w osi strzałkowej, wyższe ciśnienie tętnicze, większe stężenie insuliny, glukozy i TAG, a mniejsze cholesterolu HDL w porównaniu z kobietami [87].

U osób otyłych tkanka wisceralna jest też mniej wrażliwa na działanie insuliny niż podskórna. Mniejsze działanie antylipolityczne insuliny może być wynikiem zarówno spadku powinowactwa do receptora insulinowego, jak również poreceptorowej inhibicji [36,68]. Podobnie prostaglandyny i adenozyne wykazują osłabione działanie antylipolityczne w wyniku spadku ekspresji receptorowej adipocytów [17,68,79]. Aktywność metaboliczna dotyczy również działania LPL, która koreluje z rozmiarem adipocytów, jest większa w tkance podskórnej, niż trzewnej, a u kobiet zwłaszcza w okolicy pośladkowo-udowej. Tkanka wisceralna będąc aktywniejszą metabolicznie wydziela więcej substancji o charakterze hormonów: adiponektynę, rezystynę, wisfatinę IL-6, TNF- α , w przeciwieństwie do podskórnej, która wydziela duże ilości leptyny [69].

Inną ważną różnicą jest ekspresja receptorów. W tkance tłuszczowej trzewnej stwierdzono większą ekspresję receptorów androgenowych i glikokortykoidowych. Testosteron potęguje ekspresję receptorów androgeno-

wych, zwiększa ich liczbą, nasilając lipolizę, ponieważ androgeny hamują aktywność LPL. U kobiet aktywność LPL rośnie z wiekiem; po menopauzie jest istotnie większa [20]. Natomiast glikokortykoidy stymulują LPL, zmniejszają wychwyt glukozy i stymulują syntezę leptyny.

W tkance tłuszczowej trzewnej pod wpływem 11- β -hydroksysteroidowej dehydrogenazy typu 1 (11 β -HSD – 11 β -hydroksysteroid dehydrogenase type 1) kortyzon jest przekształcany w aktywny kortyzol. Osoby otyłe charakteryzują się podwyższoną aktywnością tego enzymu. Kortyzon zwiększa liczbę receptorów glikokortykoidowych w tkance trzewnej, a to sprzyja gromadzeniu tłuszczu, rozwojowi oporności insulinowej, cukrzycy i zespołowi metabolicznemu [69,79]. Zahamowanie aktywności 11 β -HSD to jeden z wielu celów w leczeniu otyłości.

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ZAWARTOŚĆ BRZUSZNEJ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Zawartość tkanki tłuszczowej brzusznej zwiększa się z wiekiem u obu płci zarówno u osób z prawidłową masą ciała, osób z nadwagą i otyłych. Tendencja jest większa u mężczyzn niż u kobiet [87]. U kobiet zarówno szczupłych, jak i otyłych w okolicy brzusznej dominuje podskórna tkanka tłuszczowa nad trzewną. Takie rozmieszczenie przeważało u młodych kobiet i kobiet w średnim wieku – do 60 r.ż., potem umiejscowienie zmienia się na trzewne. Jest to szczególnie wyraźne u kobiet otyłych, zwłaszcza po menopauzie, kiedy aktywność anerooidalna się zwiększa [26,77]. Stwierdzono również wyraźną korelację między wiekiem a objętością wisceralnej tkanki tłuszczowej. Wskazuje to na sukcesywne powiększanie się tego depozytu z wiekiem. Korelacja taka była obserwowana również u kobiet: od słabej, w okresie premenopauzalnym, do bardzo dużej u pacjentek pomenopauzalnych [77,87]. Z badań wynika, że prawie 7,3% kobiet posiada androoidalny typ rozkładu tkanki tłuszczowej i około 6,5% mężczyzn gynoidalny typ rozkładu [26]. Ponadto u mężczyzn, niezależnie od wieku, tłuszcz gromadzi się w depozycie trzewnym. Tendencja ta wzrasta wyraźnie z wiekiem i BMI. Wraz ze wzrostem masy ciała u obu płci zwiększa się zarówno depozyt podskórny, jak i brzuszny, ale u otyłych mężczyzn podskórna tkanka tłuszczowa w okolicy brzusznej, maleje po 50 r.ż. U kobiet do 60-70 r.ż. rośnie, po czym wyraźnie maleje.

Tkanka tłuszczowa wisceralna jest bardziej wrażliwa na redukcję w porównaniu z tkanką podskórną, ponieważ adipocyty tkanki tłuszczowej sieciowej i kręzkowej, główne komponenty trzewnej tkanki tłuszczowej, wykazują większą aktywność metaboliczną i wrażliwość lipolityczną [3,46,76]. Zamboni i wsp. [97] badając kobiety w okresie premenopauzalnym poddane redukcji masy przez duże ograniczenia energetyczne (pozostające na diecie bardzo nisko energetycznej od 2 tygodni do 3 miesięcy), również stwierdzili, że tkanka tłuszczowa wisceralna ulega większej redukcji niż tkanka tłuszczowa podskórna. Inni autorzy uważają, że wszystkie metody redukują tkankę wisceralną w przeciwieństwie do podskórnej i u mężczyzn jest to skuteczniejsze [9,26,40,68].

AKTYWNOŚĆ LIPOLITYCZNA TKANKI TŁUSZCZOWEJ I AKTYWNOŚĆ LPL

Receptor β_3 jest aktywny przede wszystkim w sieciowej tkance tłuszczowej, ale również w tkance tłuszczowej gruczołów sutkowych i tkance podskórnej [9].

Z badań prowadzonych u mężczyzn pozostających na diecie, w której znakowano TAG wynika, że po spożyciu gromadziło się ich więcej w tkance tłuszczowej sieciowej niż w podskórnej. Nie korelowało to ze wzrostem aktywności LPL, co sugeruje, że oprócz LPL w regulacji pobierania TAG uczestniczą jeszcze inne czynniki. Najważniejszą po LPL rolę odgrywa białko stymulujące acylację (ASP – acylation stimulating protein) – silny stymulator reestryfikacji i syntezy TAG, działający podobnie do insuliny. Przypisuje mu się jedną z głównych ról w inicjowaniu i utrzymaniu stanu otyłości [23,87]. Wykazano zróżnicowanie płciowe i regionalne tego białka. ASP w większym stopniu stymuluje syntezę TAG w tkance podskórnej niż sieciowej, ponieważ depozyt ten ma większą liczbę receptorów łączących się z ASP [23].

Tkanka podskórna charakteryzuje się większym współczynnikiem syntezy TAG, magazynuje ich więcej i jej adipocyty są większe, większa jest też aktywność LPL w adipocytach tego depozytu i mniejsza odpowiedź lipolityczna pod wpływem katecholamin w porównaniu z tkanką tłuszczową sieciową. Ma to również związek z większą lipogenną odpowiedzią w stosunku do ASP w tkance podskórnej [3,5]. Tkanka ma również więcej receptorów insulinowych [23], a relacja insulina/receptor insulinowy to główny, oprócz adenozyna/receptor adenozyne, mechanizm hamujący lipolizę [19,87].

Tkanka tłuszczowa sieci wykazuje większą odpowiedź w stosunku do katecholamin, które prawdopodobnie zmniejszają ekspresję receptorów ASP w tłuszczu [3,68,87]. Stymulacja syntezy TAG pod wpływem ASP jest uzależniona od aktywacji drugiego przekaźnika wewnątrzkomórkowego – toru kinazy proteinowej (PKC) [1,38,42,79]. Tor jest aktywowany fosforylacją tyrozyny, fosfolipazy C i A2, w którym pośredniczy białko G. Stwierdzono zróżnicowanie w powinowactwie receptorowym białka ASP u mężczyzn i kobiet w wieku premenopauzalnym. Reakcje sprzyjające lipogenezie są wyraźniej zaznaczone u kobiet, natomiast u mężczyzn przeważa lipoliza. Tempo lipolizy podstawowej, stymulowanej katecholaminami, liczba receptorów β_1 , β_2 , β_3 jest większa u mężczyzn. Synteza TAG, aktywność LPL, liczba receptorów α_2 są wyraźniej zaznaczone u kobiet [3,5,9,68,86]. Różnice są skutkiem bezpośredniego i pośredniego działania hormonów płciowych. U kobiet przed menopauzą tłuszcz akumuluje się przeważnie w części pośladkowo-udowej. Ferrara i wsp. [20] stwierdzili również, że u kobiet przed menopauzą lipoliza spoczynkowa w tkance tłuszczowej tego obszaru przebiega aktywniej w porównaniu z kobietami po menopauzie mimo podobnej wrażliwości i liczby receptorów β , przede wszystkim jako wynik większej aktywności LPL sprzyjającej większemu odkładaniu się tłuszczu.

TKANKA TŁUSZCZOWA JAKO ORGAN ENDOKRYNNY

W ostatnich latach udowodniono, że tkanka tłuszczowa jest ważnym endokrynnym narządem, syntetyzującym i wydzielającym wiele substancji bioaktywnych o budowie peptydowej i białkowej. Substancje te są podobne strukturalnie do cytokin; dla podkreślenia tego podobieństwa i miejsca, z którego pochodzą zwane są adipokinami.

Adipokiny uczestniczą w utrzymywaniu homeostazy organizmu przez wpływ na wiele procesów biologicznych i fizjologicznych. Wpływają na procesy łaknienia sytości,

regulują równowagę energetyczną ustroju, wpływają na działanie insuliny, regulują metabolizm glukozy i lipidów, uczestniczą w procesie angiogenezy, remodelingu naczyniowym, regulują ciśnienie krwi i procesy krzepnięcia, wpływają na procesy rozrodcze. Wpływają na różnych poziomach, zarówno ośrodkowym, jak i komórkowym. Działają w obrębie tkanki tłuszczowej (działanie autokrynnie i parakrynnie) oraz na odległe narządy i tkanki (działanie hemokrynnie, endokrynnie). Jako tkanka wydzielnicza WAT wykazuje kilka niezwykłych cech. W przeciwieństwie do innych narządów wydzielniczych charakteryzuje się swoistym umiejscowieniem. Nie tworzy jednolitej struktury i konkretnej lokalizacji, mimo

Tabela 4. Substancje wydzielane przez adipocyty [2,11,22,69,85,92]

Grupa związków	Substancja
Cytokiny i czynniki wzrostu	TNF- α – czynnik martwicy nowotworów IL-6 IGF-1 TGF- β
Czynniki uczestniczące w hemostazie	PAI – 1 – inhibitor aktywatora plazminogenu
Czynniki naczynioaktywne	Angiotensynogen/Angiotensyna II Przedsińkowy peptyd natriuretyczny Prostaglandyna I 2
Białka związane z układem dopełniacza i składowe dopełniacza	Factor B Faktor C Factor D – adiposyna
Białka związane z układem immunologicznym	MCP-1 – czynnik chemotaktyczny monocytów
Modulatory metaboliczne	LPL – lipaza lipoproteinowa HSL – lipaza hormonozależna ASP – białko stymulujące acylację Apolipoproteina E Kwasy tłuszczowe Prostaglandyna E2
Hormony steroidowe i inne	Estron Estradiol Testosteron Hormon wzrostu
Enzymy konwertujące hormony płciowe	Aromataza zależna od cytochromy P450 Dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa (17 β HSD) Dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1 (11 β HSD1)
Białka wiążące	IGF – białko wiążące czynnik wzrostu IGF białko wiążące retinol CETP – białko transportujące estry cholesterolu
Adipokiny (adipocytokiny) (hormony tkanki tłuszczowej)	Leptyna Adiponektyna (AdipoQ/apM1/Acrp) Rezystyna Wisfatyna (PBEF) Apelina Omentyna Visfina Iryzyna
Inne	Metalotioneina Agouti – białko Agouti

że wyróżnia się depozyty podskórne i brzuszne. Nie jest wyjaśniona koordynacja hormonalna i nerwowa między poszczególnymi depozytami. Ważne jest również to, że w tkance znajdują się różne rodzaje komórek. Jak wcześniej przedstawiono, znajdują się w niej zarówno dojrzałe adipocyty, jak i preadipocyty, fibroblasty, makrofagi, które w mniejszym bądź większym stopniu uczestniczą w funkcji sekrecyjnej WAT. Ponadto oba rodzaje WAT – podskórna i wisceralna różnią się aktywnością metaboliczną i zdolnością wydzielania adipokin. Zdolność wydzielania adipokin przez inne tkankipodkreśla regulacyjny wpływ

adipokin w stosunku do innych narządów. Stosunkowo niewiele wiadomo natomiast na temat ich biosyntezy i egzocytozy [27].

Wśród około kilkudziesięciu aktywnych substancji wytwarzanych przez adipocyty znajdują się związki o różnej biologicznej roli. Nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej negatywnie wpływa na ich wydzielanie, powodując rozwój wielu zaburzeń fizjologicznych przyczyniających się do pojawiania lub nasilenia objawów chorobowych [2,11,22,69,85].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Ahmadian M., Duncan R.E., Sul H.S.: The skinny on fat: lipolysis and fatty acid utilization in adipocytes. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2009; 20: 424-428
- [2] Bays H.E., González-Campoy J.M., Bray G.A., Kitabchi A.E., Bergman D.A., Schorr A.B., Rodbard H.W., Henry R.R.: Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008; 6: 343-368
- [3] Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J., Berge R.K.: Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J. Obes.*, 2011; 2011: 490650
- [4] Blaak E.: Gender differences in fat metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2001; 4: 499-502
- [5] Boström P., Wu J., Jedrychowski M.P., Korde A., Ye L., Lo J.C., Rasbach K.A., Boström E.A., Choi J.H., Long J.Z., Kajimura S., Zingaretti M.C., Vind B.F., Tu H., Cinti S., Højlund K., Gygi S.P., Spiegelman B.M.: A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012; 481: 463-468
- [6] Brenmoehl J., Albrecht E., Komolka K., Schering L., Langhammer M., Hoeflich A., Maak S.: Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int. J. Biol. Sci.*, 2014; 10: 338-349
- [7] Cadoudal T., Leroyer S., Reis A.F., Tordjman J., Durant S., Fouque F., Collinet M., Quette J., Chauvet G., Beale E., Velho G., Antoine B., Benelli C., Forest C.: Proposed involvement of adipocyte glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase in the metabolic syndrome. *Biochimie*, 2005; 87: 27-32
- [8] Cahill G.F. Jr.: Fuel metabolism in starvation. *Annu. Rev. Nutr.*, 2006; 26: 1-22
- [9] Cannon B., Nedergaard J.: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.*, 2004; 84: 277-359
- [10] Cawthorn W.P., Scheller E.L., MacDougald O.A.: Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J. Lipid Res.*, 2012; 53: 227-246
- [11] Chaldakov G.N., Tonchev A.B., Aloe L.: NGF and BDNF: from nerves to adipose tissue, from neurokinins to metabokines. *Riv. Psichiatri.*, 2009; 44: 79-87
- [12] Choi Y.K., Kim M.K., Bae K.H., Seo H.A., Jeong J.Y., Lee W.K., Kim J.G., Lee I.K., Park K.G.: Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2013; 100: 96-101
- [13] Cinti S.: The adipose organ. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2005; 73: 9-15
- [14] Coleman R.A., Lewin T.M., Muoio D.M.: Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annu. Rev. Nutr.*, 2000; 20: 77-103
- [15] Coman O.A., Paunescu H., Ghita I., Coman L., Badararu A., Fulga I.: Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2009; 50: 169-179
- [16] Cypess A.M., Lehman S., Williams G., Tal I., Rodman D., Goldfine A.B., Kuo F.C., Palmer E.L., Tseng Y.H., Doria A., Kolodny G.M., Kahn C.R.: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1509-1517
- [17] Dhalla A.K., Chisholm J.W., Reaven G.M., Belardinelli L.: A1 adenosine receptor: role in diabetes and obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009; 193: 271-295
- [18] Diraison F., Dusserre E., Vidal H., Sothier M., Beylot M.: Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2002; 282: E46-E51
- [19] Duncan R.E., Ahmadian M., Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Sul H.S.: Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu. Rev. Nutr.*, 2007; 27: 79-101
- [20] Ferrara C.M., Lynch N.A., Nicklas B.J., Ryan A.S., Berman D.M.: Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 4166-4170
- [21] Frühbeck G.: The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents*, 2004; 2: 197-208
- [22] Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Muruzábal J.F., Burrell M.A.: The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001; 280: E827-E847
- [23] Gao Y., Xie X., Cianflone K., Lapointe M., Guan J., Bu-jaer G.W., Chen D., Zhao W.Y., Ma Y.T.: Ethnic differences in acylation stimulating protein (ASP) in Xinjiang Uygur autonomous region, China. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8: 2823-2830
- [24] Gibala M.J., Little J.P., Macdonald M.J., Hawley A.A.: Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J. Physiol.*, 2012; 590: 1077-1084
- [25] Giordano A., Smorlesi A., Frontini A., Barbatelli G., Cinti S.: White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 170: R159-R171
- [26] Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Harris T.B., Katsiaras A., Kritchevsky S.B., Simonsick E.M., Nevitt M., Holvoet P., Newman A.B.: Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 777-783
- [27] Guerre-Millo M.: Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.*, 2004; 30: 13-19
- [28] Harms M., Seale P.: Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.*, 2013; 19: 1252-1263

- [29] Hauner H.: The new concept of adipose tissue function. *Physiol. Behav.*, 2004; 83: 653-658
- [30] Henderson G.C., Fattor J.A., Horning M.A., Faghihnia N., Johnson M.L., Mau T.L., Luke-Zeitoun M., Brooks G.A.: Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. *J. Physiol.*, 2007; 584: 963-981
- [31] Hibuse T., Maeda N., Funahashi T., Yamamoto K., Nagasawa A., Mizunoya W., Kishida K., Inoue K., Kuriyama H., Nakamura T., Fushiki T., Kihara S., Shimomura I.: Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 10993-10998
- [32] Himms-Hagen J., Melnyk A., Zingaretti M.C., Ceresi E., Barbatelli G., Cinti S.: Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2000; 279: C670-C681
- [33] Holm C., Osterlund T., Laurell H., Contreras J.A.: Molecular mechanisms regulating hormone-sensitive lipase and lipolysis. *Annu. Rev. Nutr.*, 2000; 20: 365-393
- [34] Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Duncan R.E., Ahmadian M., Sul H.S.: Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2007; 293: G1-G4
- [35] Jeppesen J., Kiens B.: Regulation and limitations to fatty acid oxidation during exercise. *J. Physiol.*, 2012; 590: 1059-1068
- [36] Johnston A.M., Pirola L., Van Obberghen E.: Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling. *FEBS Lett.*, 2003; 546: 32-36
- [37] Kern P.A., Di Gregorio G., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G.: Perilipin expression in human adipose tissue is elevated with obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1352-1358
- [38] Kolditz C.I., Langin D.: Adipose tissue lipolysis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2010; 13: 377-381
- [39] Lafontan M.: Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diab. Metab.*, 2014; 40: 16-28
- [40] Lange K.H.: Fat metabolism in exercise – with special reference to training and growth hormone administration. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2004; 14: 74-99
- [41] Langin D.: In and out: adipose tissue lipid turnover in obesity and dyslipidemia. *Cell Metab.*, 2011; 14: 569-570
- [42] Large V., Peroni O., Letexier D., Ray H., Beylot M.: Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab.*, 2004; 30: 294-309
- [43] Le Lay S., Ferré P., Dugail I.: Adipocyte cholesterol balance in obesity. *Biochem. Soc. Trans.*, 2004; 32: 103-106
- [44] Le Lay S., Krief S., Farnier C., Lefrère I., Le Liepvre X., Bazin R., Ferré P., Dugail I.: Cholesterol, a cell size-dependent signal that regulates glucose metabolism and gene expression in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 16904-16910
- [45] Le Lay S., Robichon C., Le Liepvre X., Dagher G., Ferre P., Dugail I.: Regulation of ABCA1 expression and cholesterol efflux during adipose differentiation of 3T3-L1 cells. *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 1499-1507
- [46] Letexier D., Pinteur C., Large V., Fréring V., Beylot M.: Comparison of the expression and activity of the lipogenic pathway in human and rat adipose tissue. *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 2127 – 2134
- [47] Masaki T., Yoshimatsu H., Chiba S., Sakata T.: Impaired response of UCP family to cold exposure in diabetic (db/db) mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2000; 279: R1305-R1309
- [48] Matsushita M., Yoneshiro T., Aita S., Kameya T., Sugie H., Saito M.: Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int. J. Obes.*, 2014; 38: 812-817
- [49] Morrison S.F.: Central pathway controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol. Sci.*, 2004; 19: 67-74
- [50] Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B.: Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 293: E444-E452
- [51] Nedergaard J., Petrovic N., Lindgren E.M., Jacobsson A., Cannon B.: PPARγ in the control of brown adipocyte differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1740: 293-304
- [52] Netzer N., Gatterer H., Faulhaber M., Burtscher M., Pramsohler S., Pesta D.: Hypoxia, oxidative stress and fat. *Biomolecules*, 2015; 5: 1143-1150
- [53] Oddy W.H.: Infant feeding and obesity risk in the child. *Breastfeed Rev.*, 2012; 20: 7-12
- [54] Okazaki H., Osuga J., Tamura Y., Yahagi N., Tomita S., Shionoiri F., Iizuka Y., Ohashi K., Harada K., Kimura S., Gotoda T., Shimano H., Yamada N., Ishibashi S.: Lipolysis in the absence of hormone-sensitive lipase: evidence for a common mechanism regulating distinct lipases. *Diabetes*, 2002; 51: 3368-3375
- [55] Osuga J., Ishibashi S., Oka T., Yagyu H., Tozawa R., Fujimoto A., Shionoiri F., Yahagi N., Kraemer F.B., Tsutsumi O., Yamada N.: Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 787-792
- [56] Pénicaud L., Cousin B., Leloup C., Lorsignol A., Casteilla L.: The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. *Nutrition*, 2000; 16: 903-908
- [57] Planat-Benard V., Silvestre J.S., Cousin B., André M., Nibbelink M., Tamarat R., Clergue M., Manneville C., Saillan-Barreau C., Duriez M., Tedgui A., Levy B., Pénicaud L., Casteilla L.: Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, 2004; 109: 656-663
- [58] Qi Y., Takahashi N., Hileman S.M., Patel H.R., Berg A.H., Pajvani U.B., Scherer P.E., Ahima R.S.: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 2004; 10: 524-529
- [59] Roca-Rivada A., Castela C., Senin L.L., Landrove M.O., Baltar J., Belén Crujeiras A., Seoane L.M., Casanueva F.F., Pardo M.: FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*, 2013; 8: e6056
- [60] Rosell M., Kaforou M., Frontini A., Okolo A., Chan Y.W., Nikolopoulou E., Millership S., Fenech M.E., MacIntyre D., Turner J.O., Moore J.D., Blackburn E., Gullick W.J., Cinti S., Montana G., Parker M.G., Christian M.: Brown and white adipose tissues: intrinsic differences in gene expression and response to cold exposure in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2014; 306: E945-E964
- [61] Rutkowski J.M., Stern J.H., Scherer P.E.: The cell biology of fat expansion. *J. Cell Biol.*, 2015; 208: 501-512
- [62] Saha S.K., Kuroshima A.: Nitric oxide and thermogenic function of brown adipose tissue in rats. *Jpn. J. Physiol.*, 2000; 50: 337-342
- [63] Saito M.: Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. *Diabetes Metab. J.*, 2013; 37: 22-29
- [64] Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., Watanabe K., Yoneshiro T., Nio-Kobayashi J., Iwanaga T., Miyagawa M., Kameya T., Nakada K., Kawai Y., Tsujisaki M.: High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effect of cold exposure and adiposity. *Diabetology*, 2009; 58: 1526-1531
- [65] Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P.: Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2012; 23: 459-466
- [66] Schling P., Löffler G.: Cross talk between adipose tissue cells: impact on pathophysiology. *News Physiol. Sci.*, 2002; 17: 99-104
- [67] Seale P., Kajimura S., Yang W., Chin S., Rohas L.M., Uldry M., Tavernier G., Langin D., Spiegelman B.M.: Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.*, 2007; 6: 38-54
- [68] Shi H., Seeley R.J., Clegg D.J. Sexual differences in the control

of energy homeostasis. *Front. Neuroendocrinol.*, 2009;30:396-404

[69] Siemińska L.: Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. *Pol. J. Endocrinol.*, 2007; 58: 330-342

[70] Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.*, 2005; 1: 21-29

[71] Smorlesi A., Frontini A., Giordano A., Cinti S.: The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes. Rev.*, 2012; 13 (Suppl. 2): 83-96

[72] Stawiarka-Pięta B., Paszczela A., Szaflarska-Stojko E.: Patofizjologia otyłości – zaburzenia mechanizmów regulacji łaknienia w aspekcie otyłości. *Ann. Acad. Med. Siles.*, 2007; 61: 77-88

[73] Stern J.H., Scherer P.E.: Adipose tissue biology in 2014. *Advances in our understanding of adipose tissue homeostasis. Nat. Rev. Endocrinol.*, 2015; 11: 71-72

[74] Stroud R.M., Savage D., Miercke L.J., Lee J.K., Khademi S., Harries W.: Selectivity and conductance among the glycerol and water conducting aquaporin family of channels. *FEBS Lett.*, 2003; 555: 79-84

[75] Suchecka-Rachoń K., Rachoń D.: Otyłość – podstawowy element zespołu metabolicznego. *Kardiol. Dzień*, 2007; 3: 120-124

[76] Tchernof A., Bélanger C., Morisset A.S., Richard C., Mailloux J., Laberge P., Dupont P.: Regional differences in adipose tissue metabolism in women. minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes*, 2006; 55: 1353-1360

[77] Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T.: Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2000; 904: 502-506

[78] Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K., Poehlman E.T.: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000; 24: 226-231

[79] Trayhurn P.: Hypoxia and adipocyte physiology: implications for adipose tissue dysfunction in obesity. *Ann. Rev. Nutr.*, 2014; 34: 207-236

[80] Trayhurn P., Bing C.: Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos. Trans. R. Soc. B.*, 2006; 361: 1237-1249

[81] Unger R.H.: Lipotoxic diseases. *Annu. Rev. Med.*, 2002; 53: 319-336

[82] van der Lans A.A., Hoeks J., Brans B., Vijgen G.H., Visser M.G., Vosselman M.J., Hansen J., Jorgensen J.A., Wu J., Mottaghy F.M., Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D.: Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123: 3395-3403

[83] Van Eck M., Hoekstra M., Out R., Bos I.S., Kruijt J.K., Hildebrand R.B., Van Berkel T.J.: Scavenger receptor BI facilitates the metabolism of VLDL lipoproteins *in vivo*. *J. Lipid Res.*, 2008; 49: 136-146

[84] VanTallie T.B., Nufert T.H.: Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nurt. Rev.*, 2003; 61: 327-341

[85] Vernon R.G., Denis R.G., Sorensen A.: Signals of adiposity. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 2001; 21: 197-214

[86] Votruba S.B., Jensen M.D.: Sex differences in abdominal, gluteal, and thigh LPL activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E1823-E1828

[87] Wajchenberg B.L.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev.*, 2000; 21: 697-738

[88] Wang Y., Sullivan S., Trujillo M., Lee M.J., Schneider S.H., Brolin R.E., Kang Y.H., Werber Y., Greenberg A.S., Fried S.K.: Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot. *Obes. Res.*, 2003; 11: 930-936

[89] Wenz T., Rossi S.G., Rotundo R.L., Spiegelman B.M., Moraes C.T.: Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 20405-20410

[90] Winter A., Breit S., Parsch D., Benz K., Steck E., Hauner H., Weber R.M., Ewerbeck V., Richter W.: Cartilage-like gene expression in differentiated human stem cell spheroids: a comparison of bone marrow-derived and adipose tissue-derived stromal cells. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 418-429

[91] Wrann C.D., White J.P., Salogiannis J., Laznik-Bogoslavski D., Wu J., Ma D., Lin J.D., Greenberg M.E., Spiegelman B.M.: Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.*, 2013; 18: 649-659

[92] Wronska A., Kmiec Z.: Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol.*, 2012; 205: 194-208

[93] Wu J., Boström P., Sparks L.M., Ye L., Choi J.H., Giang A.H., Khandekar M., Virtanen K.A., Nuutila P., Schaart G., Huang K., Tu H., van Marken Lichtenbelt W.D., Hoeks J., Enerbäck S., Schrauwen P., Spiegelman B.M.: Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 2012; 150: 366-376

[94] Wyrobiec G., Stępień M.: Mała tkanka – duża siła. Tkanka tłuszczowa brunatna: budowa, występowanie, znaczenie. *Post. Biol. Kom.*, 2001; 28: 395-406

[95] Xia Z., Cianflone K.: Acylation-stimulating protein precursor proteins in adipose tissue in human obesity. *Metabolism*, 2003; 52: 1360-1366

[96] Yeaman S.J.: Hormone-sensitive lipase – new roles for an old enzyme. *Biochem. J.*, 2004; 379: 11-22

[97] Zamboni M., Armellini F., Milani M.P., De Marchi M., Todesco T., Robbi R., Bergamo-Andreis I.A., Bosello O.: Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1992; 16: 495-504

[98] Zhang W., Cline M.A., Gilbert E.R.: Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr. Metab.*, 2014, 11: 27

[99] Zimmermann R., Haemmerle G., Wagner E.M., Strauss J.G., Kratky D., Zechner R.: Decreased fatty acid esterification compensates for the reduced lipolytic activity in hormone-sensitive lipase-deficient white adipose tissue. *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 2089-2099

[100] Zimmermann R., Strauss J.G., Haemmerle G., Schoiswohl G., Birner-Gruenberger R., Riederer M., Lass A., Neuberger G., Eisenhaber F., Hermetter A., Zechner R.: Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*, 2004; 306: 1383-1386

Autorka deklaruje brak potencjalnych konfliktów interesów.