

Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Nowym Sączu

Renata Francik

**Tkanka tłuszczowa i jej metabolizm.
Cukrzyca typu 2 a zaburzenia w syntezie
i aktywności wisfatyny, leptyny oraz greliny**

Nowy Sącz 2018

Redaktor Naukowy
dr n. farm. Renata Francik

Redaktor Wydania
dr hab. n. med. Ryszard Gajdosz, prof. nadzw.

Recenzja
dr. hab. Mirosław Krośniak

Redaktor Techniczny
dr Tamara Bolanowska-Bobrek

© Copyright by Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Nowym Sączu
Nowy Sącz 2018

ISBN 978-83-65575-34-0

Wydawca
Wydawnictwo Naukowe Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Nowym Sączu
ul. Staszica 1, 33-300 Nowy Sącz
tel. 18 443 45 45, e-mail: briw@pwsz-ns.edu.pl

Adres Redakcji
Nowy Sącz 33-300, ul. Staszica 1
tel. +48 18 443 45 45, e-mail: tbolanowska@pwsz-ns.edu.pl

Druk
Wydawnictwo i drukarnia NOVA SANDEC s.c.
Mariusz Kałyniuk, Roman Kałyniuk
33-300 Nowy Sącz, ul. Lwowska 143
tel. 18 547 45 45, e-mail: biuro@novasandec.pl

Spis treści

Wstęp	5
Wykaz skrótów	7
Wprowadzenie	9
1. Tkanka tłuszczowa i jej znaczenie	11
1.1. Proces wytwarzania adipocytów – adipogeneza	16
1.2. Funkcja endokrynną tkanki tłuszczowej.....	17
2. Tkanka tłuszczowa – proces lipogenezy i lipolizy	21
2.1. Lipogeneza.....	21
2.2. β -oksydacja kwasów tłuszczowych (β -oksydacja Knoopa)	23
2.3. Lipoliza	25
2.4. Frakcje lipoproteinowe	25
2.5. Lipoliza wewnątrzkomórkowa	32
3. Enzymy regulatorowe przemiany lipidowej	35
3.1. Lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase, LPL)	35
3.2. Lipaza wątrobowa (hepatic lipase, HL).....	35
3.3. Lipaza lizosomalna (lysosomal acid lipase, LAL)	36
3.4. Lipaza hormonozależna (Hormone-sensitive lipase/cholesterol esterace, HSL).....	36
3.5. Lipaza triglicerydowa (ATGL).....	37
4. Znaczenie adipocytokin w przemianie lipidowej	38
4.1. Funkcja i rola leptyny jako hormonalnego wyznacznika otyłości	39
4.2. Funkcja i rola adiponektyny hormonu regulatorowego przemiany węglowodanowo-lipidowej.....	41
4.3. Funkcja i rola wisfatyny	43
4.4. Funkcje i znaczenie rezystyny	44
5. Funkcje i znaczenie greliny, enterohormonu pobudzającego ośrodek głodu	45
6. Otyłość a metabolizm węglowodanowo-lipidowy	48
7. Zespół metaboliczny	53
8. Cukrzyca typu 2 a zaburzenia w metabolizmie lipidowym	54
Bibliografia	57

Wstęp

Niniejsza monografia przeznaczona jest dla Czytelnika, który interesuje się współczesnymi badaniami biochemicznymi, dotyczącymi tkanki tłuszczowej, otyłości czy też przemian metabolicznych substancji lipidowych, a zwłaszcza kwasów tłuszczowych i triacylogliceroli.

Zagadnienia zawarte w tej monografii opracowano na podstawie przeglądu publikacji naukowych, dotyczących przemian metabolicznych lipidowych i zaburzeń w funkcjonowaniu enzymów regulujących te procesy. Materiał opracowania został podzielony na rozdziały, w których omówiono procesy wchłaniania związków lipidowych pochodzących z pożywienia oraz przemianę lipidową tkanki tłuszczowej w zakresie triacylogliceroli i kwasów tłuszczowych, jak również przedstawiono związek otyłości z cukrzycą typu 2.

Zaburzenia w metabolizmie triacylogliceroli są – jak wiadomo – przyczyną kilku współistniejących ze sobą schorzeń. Istotne jest więc poznanie metabolizmu związków lipidowych. Zebrane w monografii dane dotyczące przemian lipidowych mogą być pomocne w wyjaśnieniu przyczyn zaburzeń w metabolizmie triacylogliceroli i kwasów tłuszczowych, a także wykazaniu ich powiązania z przemianą węglowodanową. Mogą również pomóc w wyjaśnieniu znaczenia wprowadzenia profilaktyki w zakresie chorób wywołanych zaburzeniami metabolicznymi związków lipidowych.

W pracy zamieszczono też schematy, które stanowią przejrzystą formę podsumowania wiadomości. Zostały one opracowane dla ułatwienia zrozumienia roli enzymów omawianych szlaków przemian metabolicznych.

Przedstawiona praca może być użyteczną pomocą w szerszym poznaniu tych przemian ze względu na wyczerpujące opracowanie zagadnień.

Wykaz skrótów

ACAT (acyl-CoA: cholesterol acyltransferase) – acylotransferaza acylo-CoA:cholesterol
ACP (acyl carrier protein) – białkowy nośnik grup acylowych
ADPN (adiponectin) – adiponektyna
Apo (apolipoprotein) – apolipoproteina
AR (androgen receptor) – receptor androgenów
ASP (acylating stimulation protein) – białko stymulujące acylację
AT1 (angiotensin receptor 1) – receptor angiotensyny II
ATGL (adipose triglyceride lipase) – lipaza trójglicerydowa
ATGL (adipose triglyceride lipase) – lipaza trójglicerydowa
ATP (adenosine triphosphate) – adenozyntrifosforan
BAT (brown adipose tissue) – tkanka tłuszczowa brunatna, tkanka tłuszczowa brunatna
BMI (body mass index) – wskaźnik otyłości
CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) – transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę
CE (cholesterol esters) – estry cholesterolu
CETP (cholesteryl ester transfer protein) – białko przenoszące estry cholesterolu
CPT I (carnitine palmitoyltransferase I) – transferaza palmitynianu karnityny
CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne
DAG (diacylglycerol) – diacyloglicerol
(FAD (flavin adenine dinucleotide) – nukleotyd flawino-adeninowy
FC (free cholesterol) – wolny cholesterol
FFA (free fatty acids) – wolne kwasy tłuszczowe
GHSR (Growth hormone secretagogue receptor) – receptor hormonu wzrostu; receptor grelinowy
GKSR (glucocorticoid receptor) – receptor glikokortykosteroidów
GLUT (glucose transporter) – transporter glukozy
HDL (high density lipoprotein) – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HL (hepatic lipase) – lipaza wątrobowa
HMW (high molecular weight) – adiponektyna o dużej masie cząsteczkowej
HSL (hormone-sensitive lipase) – lipaza hormonowrażliwa
IDL (intermediate density lipoprotein) – lipoproteiny o pośredniej gęstości
LAL (lysosomal acid lipase) – lipaza lizosomalna
LCAT (lecithin: cholesterol acyltransferase) – acylotransferaza lecytyno-cholesterolowa
LDL (low density lipoprotein) – lipoproteiny o niskiej gęstości
LDLR (low density lipoprotein receptor) – receptor frakcji LDL
LPL (lipoprotein lipase) – lipaza lipoproteinowa
LRP (LDL receptor-related protein) – białko pokrewne do receptora LDL
MAG (monoacylglycerol) – monoacyloglicerol
MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) – czynnik chemotaktyczny monocytów 1
MTP (microsomal triglyceride transfer protein) – mikrosomalne białko przenoszące triacyloglicerole
NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) – dinukleotyd nikotynamidoadeninowy (postać utleniona)
NPY (neuropeptide Y) – neuroprzekaźnik Y
PAI-1 (plasminogen-activator inhibitor-1) – inhibitor aktywatora plazminogenu

PL (phospholipids) – fosfolipidy
PLTP (phospholipid transfer protein) – białka transportujące fosfolipidy
PPAR- γ (peroxysome proliferator activated receptor γ) – receptor γ aktywowany proliferatorami peroksysomów
RAA (*renin–angiotensin–aldosterone system*) – układ renina–angiotensyna–aldosteron
SCAT (subcutaneous adipose tissue) – tkanka tłuszczowa podskórna
SREBP (sterol regulatory element binding protein) – białko wiążące sterolowy element regulatorowy
SVF (stromal vascular fraction) – komórki macierzyste
TAG (triacylglycerol) – triacyloglicerol
TF (tissue factor) – czynnik tkankowy
TNF- α (tumor necrosis factor- α) – czynnik martwicy nowotworów α
UCP-1 (uncoupling protein-1) – termogenina
VAT (visceral adipocyte tissue) – tkanka trzewna
VEGF (vascular endothelial growth factor) – naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu
VLDL (very-low-density lipoprotein) – lipoproteiny o bardzo małej gęstości
WAT (white adipose tissue) – tkanka tłuszczowa biała
WHO (World Health Organisation) – Światowa Organizacja Zdrowia
ZM (metabolic syndrome) – zespół metaboliczny
11 β HSD1 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, HSD11B1) – dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1; reduktaza kortyzolu
17 β HSD (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase, HSD17B) – dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa

Wprowadzenie

Prawidłowe funkcjonowanie organizmu człowieka wymaga m.in. utrzymania równowagi pomiędzy ilością dostarczonej do organizmu energii w postaci składników odżywczych a energią zużytkowaną przez ten organizm. W sytuacjach przewlekłych, w których nadmiar energii przewyższa zapotrzebowanie na nią, dochodzi do jej magazynowania w postaci tkanki tłuszczowej. Długotrwały dodatni bilans energetyczny jest jedną z przyczyn rozwoju otyłości, która jest obecnie poważnym światowym problemem zdrowia publicznego, osiagającym poziom pandemii. Przyjmowanie pokarmu i bilans energetyczny organizmu są kontrolowane przez układ nerwowy i hormonalny. Istotną rolę w tym mechanizmie odgrywa podwzgórze, ponieważ w jego bocznej części znajduje się ośrodek głodu, a w środkowej części ośrodek sytości. Przy nadmiernej aktywności ośrodka głodu wyzwalane są mechanizmy poszukiwania pokarmu, co prowadzić może do otyłości. Natomiast pobudzenie ośrodka sytości hamuje przyjmowanie pokarmu. W przypadku uszkodzenia tego ośrodka może wystąpić jadłowstręt. Zarówno w otyłości, jak i przy jadłowstręcie występują zaburzenia w zakresie funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego. Prawidłowa aktywność ośrodka głodu oraz sytości jest regulowana przez neuromediatory, co umożliwia utrzymanie zrównoważonego bilansu energetycznego.

Otyłość, insulinooporność i cukrzyca typu 2 stanowią coraz poważniejszy problem zdrowotny, a częstość występowania i rozpowszechnienie tych chorób wzrasta na całym świecie. Otyłość jest chorobą przewlekłą i przez dziesięciolecia różne podejścia dietetyczne oraz behawioralne nie zapobiegły jej rozprzestrzenianiu. Aktualnie gwałtownie zwiększa się występowanie otyłości w krajach rozwiniętych i rozwijających się, co wykazano niemal w każdym kraju świata. Częstość występowania otyłości w Europie w zależności od kraju określa się na 10-20% u mężczyzn i 10-25% u kobiet. W Polsce stwierdzano otyłość u ok. 30% kobiet i 20% mężczyzn.

Otyłość zwiększa m.in. ryzyko rozwoju nadciśnienia, cukrzycy czy zaburzeń metabolizmu lipidów. Ryzyko wystąpienia chorób związanych z otyłością zależy od stopnia otyłości, czasu jej trwania i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (Zahorska-Markiewicz, 2004). Powoduje ona brak równowagi w ekspresji i wydzielaniu niektórych cytokin, co przyczynia się do rozwoju zaburzeń metabolicznych (ZM) i sercowo-naczyniowych.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozwijają się powoli i zazwyczaj mija kilkanaście lub kilkadziesiąt miesięcy zanim zostaną one wykryte. Cukrzyca typu 2 jest przewlekłą, w dużej mierze możliwą do uniknięcia, chorobą, która może prowadzić do zaburzeń układu krążenia, ślepoty, niewydolności nerek, utraty kończyn zwłaszcza dolnych, a nawet życia. Rozpowszechnienie tej choroby na świecie ocenia się na 9,2% wśród kobiet powyżej 25. roku życia i 9,8% wśród mężczyzn w tym samym wieku. Największa liczba chorych z cukrzycą zamieszkuje region Zachodniego Pacyfiku (67 mln osób) oraz Europę (53 mln ludzi). Szacuje się, że do roku 2030 liczba chorych na cukrzycę na całym świecie przekroczy 552 mln (www.euro.who.int, dostęp: 03.03.2018). Obszarami o największej częstości występowania cukrzycy są Ameryka Północna (9,2%) i Europa (8,4%). W regionie europejskim ok. 60 mln ludzi cierpi na cukrzycę, a rozpowszechnienie zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, dotykając już 10-15% populacji w niektórych państwach członkowskich UE (www.mz.gov.pl, dostęp: 03.03.2018).

W Polsce jest ok. 3 mln osób chorych na cukrzycę, w tym co czwarta osoba po 60. roku życia (Wittek, Sokalski, Grzeszczak, Strojek, 2009; Drzewoski, Saryusz-Wolska, Czupryniak, 2001). Jest to ok. 8-9% populacji polskiej, z czego 9 na 10 przypadków to cukrzyca typu 2 (Sieradzki i in., 2016; Kamińska i in., 2010). W kraju nie wszystkie przypadki tej choroby (zarówno cukrzyca typu 1, jak i typu 2) są zdiagnozowane oraz leczone. Przypadki niezdiagnozowane i nieleczone to od 600 tys. do 1 mln osób. Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), zawartych w raporcie na temat cukrzycy, wynika, że w Polsce mamy epidemię nie tylko cukrzycy typu 2, ale również cukrzycy typu 1. Zapadalność na cukrzycę typu 1 w ciągu ostatnich 25 lat wzrosła 4-5-krotnie.

Na całym świecie wysoki poziom glukozy we krwi zabija ok. 3,4 mln osób rocznie. Prawie 80% tych zgonów ma miejsce w krajach o niskim oraz średnim dochodzie, a niemal połowa to osoby w wieku poniżej 70 lat. Według WHO liczba zgonów spowodowanych cukrzycą podwoi się w latach 2005-2030. W Polsce cukrzyca powoduje 2% wszystkich zgonów. 50% osób z cukrzycą umiera na choroby układu krążenia (głównie choroby serca i udar), a 10-20% z powodu niewydolności nerek.

Cukrzyca jest nie tylko ciężarem dla osób żyjących z tą chorobą, ale także obciąża gospodarkę i systemy zdrowotne poszczególnych krajów. WHO przewiduje, że do 2030 roku cukrzyca stanie się 7. najczęstszą przyczyną zgonów na świecie.

W leczeniu chorób cywilizacyjnych, a w tym zespołu metabolicznego czy cukrzycy typu 2, istotne jest zredukowanie masy ciała i tkanki tłuszczowej, przede wszystkim w rejonie brzucha. Powszechnie uważa się, że nadwaga i otyłość bardzo silnie sprzyjają wystąpieniu cukrzycy typu 2.

Dieta niskoenergetyczna (hypoenergetic, low-fat diet), dieta niskotłuszczowa jest powszechnie stosowana w terapii medycznej dla osób z nadmierną otyłością. W celu wywołania różnych odpowiedzi fizjologicznych w organizmie, z których niektóre mogą pomagać utracie masy przez regulację apetytu, zmniejszenie przyjmowania pokarmu i zwiększenie termogenezy stosowane są diety zawierające zwiększone ilości tłuszczu wielonienasyconych. Polecane są także produkty o niskim indeksie glikemicznym. Jednym z nich jest fruktoza, która jest słodsza od glukozy i ma niską wartość energetyczną. Chętnie jest wprowadzana do produktów dla diabetyków, gdyż nie powoduje tak szybkiego wzrostu stężenia cukru we krwi jak glukoza. Jest wchłaniana w jelicie cienkim dwukrotnie wolniej niż glukoza. Fruktoza pobudza w tkance wątrobowej szlaki metaboliczne, prowadzące do powstania kwasów tłuszczowych i wydzielania lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL). Stosowanie w diecie fruktozy powoduje zatem zwiększenie poziomu triacylogliceroli we krwi, co prowadzi do powstawania dyslipidemii. Fruktoza stosowana w diecie w dużych ilościach może powodować oporność na insulinę w tkance wątrobowej i mięśniach szkieletowych, a także sprzyjać zwiększonej masie tkanki tłuszczowej. Prawdopodobnie kumulowanie tłuszczów w wątrobie, któremu towarzyszy podwyższone stężenie enzymów wątrobowych, jest związane z opornością insulinową.

W ostatnich latach zwraca się uwagę na wpływ związków wanadu na przemiany metaboliczne związane zarówno z procesami katabolicznymi, jak też anabolicznymi zachodzącymi w każdej komórce takich tkanek jak wątroba, mięśnie, nerka, tkanka tłuszczowa.

1. Tkanka tłuszczowa i jej znaczenie

Dokładne zbadanie funkcji tkanki tłuszczowej jest szczególnie istotne w XXI wieku, przy wciąż narastającej częstotliwości występowania otyłości. Tkanka ta jest odmianą tkanki łącznej, w skład której wchodzi elementy morfotyczne (adipocyty) i istota międzykomórkowa. Tkanka tłuszczowa nie jest jednorodna pod względem morfologicznym. Jest ona rozmieszczona w organizmie żywym w sposób zróżnicowany (tkanka tłuszczowa podskórna – SCAT, tkanka trzewna – VAT). Ze względu na różnorodność i specyfikę wprowadzono także podział na tkankę tłuszczową białą (WAT – white adipose tissue), brunatną (BAT – brown adipose tissue) oraz beżową (tkanka brite), z których każda posiada unikalne cechy metaboliczne (Froy, Garaulet, 2018). Zarówno tkanka WAT, jak i BAT jest dynamiczną tkanką tłuszczową, która odgrywa istotną rolę w utrzymaniu równowagi energetycznej w ustroju (Nascimento, Ribeiro, Oyama, 2009). Barwa tkanki tłuszczowej zależy od obecności barwników z grupy karotenoidów zwanych lipochromami. Tkanka WAT ma zdolność magazynowania energii w postaci triacylogliceroli (TAG), natomiast tkanka BAT wytwarza ciepło, które jest rozpraszane po całym organizmie. Tkanka beżowa została stosunkowo niedawno opisana jako rodzaj tkanki tłuszczowej, której komórki o charakterze adipocytów tkanki BAT rozmieszczone są w obszarach tkanki WAT.

Komórki tkanki WAT zostały zidentyfikowane w tkance podskórnej, otrzewnej oraz w torebkach narządów. Komórki tkanki BAT zlokalizowano z kolei u noworodków w okolicach kręgosłupa, śródpiersia i nerek. U dorosłych występuje ona w małych ilościach w okolicy nadnerczy, w torebce nerkowej, w pobliżu aorty i w śródpiersiu.

Ilość tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka ulega znacznym zmianom w zależności od wieku. U noworodków stanowi ona 10-15% masy ciała, a u rocznego dziecka ok. 35%. W okresie pokwitania u chłopców tkanka tłuszczowa stanowi 9-12% masy ciała, a z kolei u dziewcząt 14-18%. Zawartość tkanki tłuszczowej w ciele osób dorosłych jest zależna również od płci. U mężczyzn o prawidłowej masie ciała stanowi 18%, u kobiet jest większa i wynosi 28%. Ilość tkanki tłuszczowej, jaką może zgromadzić organizm, jest nieograniczona. U osób otyłych stanowi ona często ponad 50% masy ciała (Dodson, Jiang, Du, Hausman, 2013; Fürstenberg, Lachowicz, Stachoń, 2010; Szalecki, Janas, 2009).

Tkanka tłuszczowa jest rozproszona po całym ciele, w 70-80% stanowi ją tkanka SCAT. Jest ona warstwą izolującą, ograniczającą utratę ciepła z organizmu. Pozostała część to tkanka VAT, pozaotrzewnowa okolic wątroby, trzustki, mięśni szkieletowych, narządów płciowych depozytów gruczołów sutkowych. Istnieje szereg różnic anatomicznych, fizjologicznych oraz prognostycznych między tkanką tłuszczową obecną w obszarach podskórnych a trzewną tkanką tłuszczową znajdującą się w jamie brzusznej. Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej uważane jest za najważniejszy wskaźnik zaburzeń metabolicznych i kardiologicznych wykazujących korelację z BMI (body mass index – wskaźnik otyłości) (Szalecki, Janas, 2009; Wajchenberg, 2000).

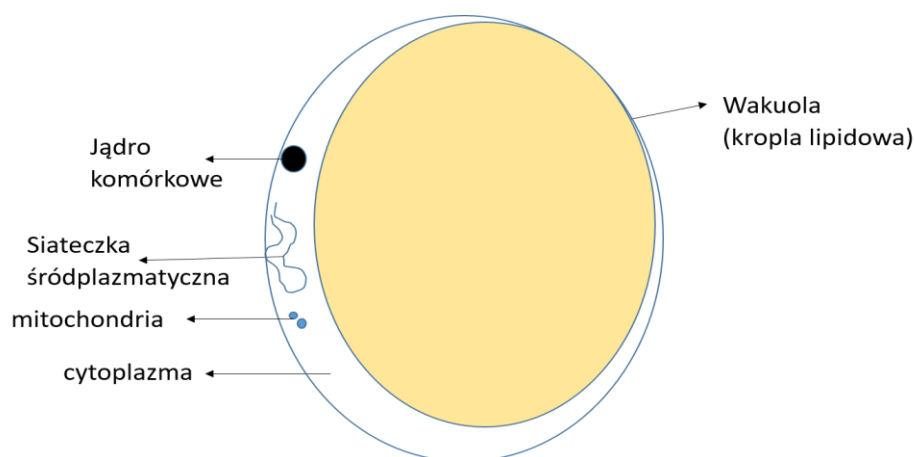
Trzewna tkanka tłuszczowa (VAT) jest mocno ukrwiona i unerwiona, charakteryzuje się większą aktywnością metaboliczną niż podskórna. A nadmiar tej tkanki może być postrzegany jako źródło zwiększonego ryzyka powikłań metabolicznych. Jak wykazują badania tkanka VAT jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych. Tkanka ta pełni nie tylko funkcje ochronne dla narządów wewnętrznych, które otacza, ale także endokrynną, a wydzielane przez nią substancje mają istotne znaczenie dla funkcjonowania narządów, przy których ona występuje (Ginalska-Malinowska, 2008; Szalecki, Janas, 2009). Komórki tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej (SCAT) występują już u 14-tygodniowego płodu. Z chwilą porodu tkanka tłuszczowa u noworodka stanowi 13% jego masy ciała, a pod koniec 1. roku życia dziecka już 28%.

We wszystkich rodzajach tkanki tłuszczowej podstawową jednostką budulcową jest adipocyt (rysunek 1), w skład którego wchodzi kropla lipidowa (zajmuje ona prawie 80% objętości całej komórki), zawieszona w cytoplazmie komórkowej, w której znajdują się pozostałe organella komórkowe. W tkance tłuszczowej białej (WAT) występują adipocyty jednopęcherzykowe z kroplą lipidową otoczoną siecią filamentów pośrednich (obwodowa warstwa cytoplazmy z jądrem i organellami). Ich średnica wynosi ok. 100 μm . Tkanka BAT zbudowana jest z adipocytów wielopęcherzykowych o średnicy ok. 20–40 μm . Adipocyty tej tkanki zawierają liczne drobne krople lipidowe, centralnie położone jądro komórkowe i większą liczbę mitochondriów niż adipocyty WAT. Adipocyty u kobiet są większe niż u mężczyzn. Tkanka BAT u kobiet zwykle skoncentrowana jest w okolicy pośladków i ud. U mężczyzn typowym miejscem koncentracji adipocytów tkanki tłuszczowej BAT jest jama brzuszna.

Rolą adipocytów tkanki WAT jest przede wszystkim kumulowanie energii w postaci kropli tłuszczu, wypełniającej wnętrze komórki. Mogą one zmieniać średnicę prawie 20-krotnie (Lafontan, 2014; Lange, 2004). Adipocyty tkanki WAT pełnią również rolę buforową w stosunku do kwasów tłuszczowych (FFA), chroniąc tkanki obwodowe przed ich nadmiarem (Fischer-Posovszky, Wabitsch, 2004). Adipocyty regulują równowagę między magazynowaniem TAG a uwalnianiem FFA. W przypadku braku zdolności do zwiększania objętości adipocytu, inne tkanki zaczynają gromadzić FFA. Dochodzi wówczas do litotoksycznego działania kwasów tłuszczowych. To ektopowe odkładanie tłuszczu powoduje zaburzenia metaboliczne, co zwykle prowadzi do insulinooporności. Fizjologiczne procesy zachodzące w tkance WAT to metabolizm lipidów, metabolizm glukozy i funkcja wydzielnicza (Avram, Avram, James, 2005). Tkanka WAT uczestniczy też w metabolizmie hormonów steroidowych (Skowrońska, Fichna, Fichna, 2005).

Pomiędzy adipocytami znajdują się multipotencjalne komórki macierzyste (komórki SVF – stromal vascular fraction), preadipocyty, fibroblasty oraz komórki epithelialne (Fürstenberg, Lachowicz, Stachoń, 2010; Cichocki, Litwin, Mirecka, 2009). Komórki SVF obecne są również w tkance mięśniowej, kostnej i we krwi. Posiadają one właściwości multipotencjalne, mogą zatem ulegać przemianom w kierunku tkanek mezenchymalnych (tłuszczowej, kostnej, chrzęstnej oraz mięśniowej), mogą również różnicować się w kierunku śródbłonna i linii glicyjowej (www.pulsmed.com.pl, dostęp: 22.09.2018). Na rysunku 2 przedstawiono schemat przekształcania prekursorów mezenchymalnych w adipocyty.

Komórki SVF w tkance tłuszczowej wydzielają również cytokiny o właściwościach hematopoetycznych i prozapalnych (Kilroy i in., 2007). Podjęto pracę nad zastosowaniem komórek SVF jako alternatywę dla dotychczasowych metod leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów (Michalek i in., 2015; Pak i in., 2017). W tkance tłuszczowej, oprócz adipocytów, komórek SFV, występują także wrzecionowate preadipocyty, fibroblasty, leukocyty, makrofagi i komórki endotelialne. Ilość leukocytów i makrofagów zwiększa się wraz z rozrostem tkanki tłuszczowej w ciele (Siemińska, 2007; Jasińska, Pietruczuk, 2010). W tkance tłuszczowej można też odnaleźć nacieki z makrofagów, których liczba również zostaje zwiększona wraz z rozrostem tkanki tłuszczowej (Pawłowska, Witkowski, Bryl, 2009). Schemat budowy adipocytu przedstawiono na rysunku 1, z uwzględnieniem jego składników.



Rysunek 1. Schemt budowy adipocytu tkanki WAT.

Źródło: opracowanie własne.

Wewnątrz adipocytów znajdują się wakuole (zwane również kroplami lipidowymi), zawierające zmagazynowane lipidy w postaci triacylogliceroli. Kropla lipidowa składa się z rdzenia TAG, otoczonego monowarstwą fosfolipidów oraz specyficznych białek, takich jak perilipiny (perilipina1) czy białka lipazy trójglicerydowej (ATGL) i lipazy hormonowrażliwej (HSL). Perilipiny wiążą się z powierzchnią kropelek lipidów. Fosforylacja perylipiny jest niezbędna do metabolizmu TAG. Wykazano, że perilipina 1 jest głównym białkiem płaszcza lipidowego dojrzałych adipocytów i uczestniczy w regulacji lipolizy (Girousse, Langin, 2011; Zechner i in., 2012). Obecność wakuoli powoduje przemieszczenie na obwód adipocytu cytoplazmy i jądra, powodując ich spłaszczenie. Pozostałe organella komórkowe, a wśród nich głównie siateczka śródplazmatyczna i mitochondria, rozmieszczone są na obwodzie komórki (Merkel, Heeren, 2011).

Adipocyty wykazują skłonność do grupowania się w tkance łącznej podskórnej. Powstają wówczas płaciki tłuszczowe, które otoczone są siatką włókien tkanki łącznej właściwej. Pomiedzy zgrupowanymi adipocytami znajdują się komórki nerwowe, komórki układu odpornościowego oraz sieć naczyń krwionośnych, która transportuje tlen i substancje odżywcze. Płaciki tłuszczowe występują w tłuszczowej tkance podskórnej położonej w okolicy brzucha, pośladków i bioder. Wykazano jednak różnicę w odpowiedzi adipocytów na działanie amin katecholowych. Adipocyty tkanki tłuszczowej znajdującej się w obrębie jamy brzusznej mają zwiększoną wrażliwość na obecność amin katecholowych, natomiast komórki tkanki tłuszczowej pochodzące z okolicy pośladkowo-udowej są mało wrażliwe na działanie lipolityczne układu adrenergicznego.

Tkanka trzewna (VAT) jest bardziej wrażliwa na redukcję w porównaniu z tkanką podskórną, gdyż adipocyty tej tkanki mają zwiększoną wrażliwość lipolityczną (Murawska-Ciałowicz, 2017). Hormony uwalniane przez adipocyty tkanki VAT trafiają do żyły wrotnej, skąd bezpośrednio transportowane są do wątroby. Hormony wydzielane przez tkankę tłuszczową VAT regulują czynność metaboliczną tkanki wątrobowej. Natomiast hormony wytwarzane przez adipocyty tkanki tłuszczowej podskórnej (SCAT) przekazywane są do krążenia ogólnego (Skowrońska, Fichna, Fichna, 2005). Adipocyty tkanki SCAT wykazują większą zdolność do wychwytywania krążących wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów. Zatem adipocyty regulują równowagę pomiędzy magazynowaniem TAG a uwalnianiem FFA. W przypadku gdy nie może zwiększać się objętość adipocytu, inne tkanki muszą rozpocząć gromadzenie kwasów tłuszczowych (FFA). Dochodzi wówczas do litotoksycznego działania tych związków, bowiem następuje odkładanie tłuszczu w tkance. To ektopowe odkładanie tłuszczu powoduje zaburzenia metaboliczne, co zwykle prowadzi do insulinooporności.

W komórkach tkanki SCAT występuje także podwyższone stężenie leptyny i adiponektyny, w porównaniu do adipocytów tkanki trzewnej. W błonie komórkowej adipocytów tej tkanki znajduje się zwiększona ilość receptorów dla glikokortykosteroidów (GKSR), androgenów (AR), angiotensyny II (AT1) i adrenaliny. W błonie komórkowej adipocytów tkanki VAT występują receptory glukozowe charakteryzujące się zwiększoną zdolnością wiązania cząsteczek glukozy niż w przypadku receptorów tkanki SCAT. Również w adipocytach tkanki VAT aktywniej zachodzą procesy tworzenia wolnych kwasów tłuszczowych (FFA).

Tkanka tłuszczowa brunatna (BAT) w znaczącej ilości występuje praktycznie tylko u niemowląt, pojawia się pod koniec życia płodowego i funkcjonuje w pierwszych dniach/miesiącach po urodzeniu. U dorosłych BAT występuje w okolicy okołonerkowej, wzdłuż naczyń szyjnych i w otoczeniu serca. Różnorodne rozmieszczenie tkanki BAT sprawia, że komórki ją tworzące różnią się pomiędzy sobą strukturą, funkcją, ekspresją genów, aktywnością metaboliczną i endokrynną. Odnotowuje się całkowity brak tkanki BAT lub zmniejszoną jej ilość u ludzi otyłych (Zdrojewicz, Rojek, 2009; Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010). Zwrócono uwagę na fakt utrzymywania stałej masy ciała przez niektórych ludzi mimo dodatniego bilansu energetycznego, co wyjaśniano działaniem metabolicznym tej tkanki BAT (Worobiec, Stępień, 2001).

Tkankę BAT tworzą komórki o mniejszych rozmiarach (20-40 μ m) z dużą ilością mitochondriów, znacznie upakowanych, z wyraźnymi grzebieniami mitochondrialnymi, które zawierają w wewnętrznej błonie cytoplazmatycznej białko UCP-1 (uncoupling protein-1), czyli termogeninę. Białko UCP-1 jest cząsteczką charakterystyczną dla komórek tkanki BAT, a jego aktywność jest regulowana ilością nukleotydu-adenozynotrifosforanu (ATP) w cytozolu adipocytów oraz kwasami tłuszczowymi uwalnianymi z TAG kropli lipidowej. Cząsteczki ATP ograniczają aktywność UCP-1, natomiast kwasy tłuszczowe aktywują to białko. Brunatka tkanka tłuszczowa zawiera nieznaczne ilości enzymu syntazy ATP. Powoduje to, że ograniczony zostaje proces fosforylacji oksydacyjnej, w którym powstaje ATP. Zgodnie z chemiosmotyczną hipotezą Petera Mitchella, enzym syntaza ATP umożliwia przekształcenie energii zawartej w elektrochemicznym gradiencie protonów, wytworzonym podczas przenoszenia elektronów przez kompleksy łańcucha oddechowego, w chemiczną energię komórkową, czyli ATP. Zwiększona aktywność termogeniny powoduje rozprzęganie łańcucha oddechowego. Następuje wówczas uwolnienie nagromadzonej energii w postaci ciepła. Ma to wpływ na zmniejszenie szybkości lipogenezy. Dodatkowo przy aktywnym UCP-1 następuje wzrost termogenezy (Cinti, 2006). W przypadku wzmożonej aktywności adipocytów BAT następuje wydzielanie do organizmu energii w postaci ciepła (Worobiec, Stępień, 2001; Avram, Avram, James, 2005). Wyróżnia to tkankę BAT spośród innych tkanek, w których gradient elektrochemiczny protonów służy do wytwarzania ATP.

Adipocyty BAT aktywowane są przez noradrenalinę, neuropeptyd Y i substancję P, jak też w okresach nadmiernej podaży węglowodanów i tłuszczów (Cinti, 2006; Siemińska, 2007). Noradrenalina uwalniana z zakończeń synaptycznych włókien nerwowych stanowi główny stymulator wewnątrzkomórkowej lipolizy tym typie tkanki (Kotwas, Mazurek, Wrońska, Kmiec, 2008).

Tkanka BAT w porównaniu z tkanką WAT charakteryzuje się bogatszym unerwieniem współczulnym. Stymulacja układu współczulnego i aktywacja białek PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor γ zwanych receptorami jądrowymi) sprzyjają przekształcaniu się tkanki tłuszczowej białej w brunatną, bowiem biorą one udział w różnicowaniu i dojrzewaniu adipocytów (Ginalska-Malinowska, 2008). Receptory PPAR- γ znajdują się w tkance tłuszczowej, a także w enterocytach i komórkach układu immunologicznego.

Fizjologicznymi ligandami dla PPAR- γ są pochodne kwasu arachidonowego (Chinetti i in., 2001; Willson, Lambert, Kleiwer, 2001; Tugwood, Aldridge, Lambe, Macdonald, Woodyatt, 1999). W adipocytach PPAR- γ regulują transkrypcję genów lipazy lipoproteinowej, karboksylazy fosfoenolopirogronianowej i białka apo A-II wiążącego kwasy tłuszczowe (Keller i in., 1993; Reddy, Hashimoto, 2001). Rola receptora PPAR- γ została lepiej poznana przy badaniu mechanizmu działania leków z grupy tiazolidinedionów (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010). Tiazolidinediony są stosunkowo nową grupą leków przeciwcukrzycowych, które zwiększają wrażliwość na insulinę takich tkanek jak tkanka wątrobowa, tłuszczowa i mięśniowa poprzez wiązanie się z receptorem PPAR- γ . W efekcie poprawiają one obwodowe zużycie glukozy. Receptor PPAR- γ kontroluje różnicowanie adipocytów, magazynowanie tłuszczów i wrażliwość na insulinę.

W czasie głodzenia następuje zanik tkanki BAT, przy czym zjawisko to jest odwracalne pod wpływem diety wysokokalorycznej. U kobiet karmiących również odnotowano atrofię tkanki BAT (Siemińska, 2007). Opisane zostały także przypadki, gdzie obserwowano zwiększenie zawartości tkanki BAT jak hibernoma – guz BAT, najczęściej łagodny, zlokalizowany np. na udach oraz phaeochromocytoma – guz chromochłonny, wydzielający katecholaminy, które powodują rozrost tkanki BAT. Z tego typu zjawiskiem spotykamy się także u osób pracujących w skrajnie niskiej temperaturze (Hori i in., 2001). Wykazano również, że zawartość tkanki BAT u kobiet jest większa niż u mężczyzn (Cypess i in., 2009). W badaniach z udziałem zwierząt zaobserwowano, że u szczurów hodowanych w warunkach obniżonej temperatury dochodziło do zwiększenia ilości tkanki BAT i wzmożonej termogenezy (Zdrojewicz, Rojek, 2009).

Komórki obu typów tkanki tłuszczowej (WAT i BAT) wykazują dużą plastyczność, która jest związana z występującymi w niej receptorami β_3 – adrenergicznymi (Jefimow, 2007). Podawanie agonistów tych receptorów powoduje przekształcenie dojrzałych białych adipocytów w brunatne (np. pod wpływem noradrenaliny). Obniżenie stopnia unerwienia współczulnego wywołuje odwrotną reakcję. Ułatwia to przekształcanie adipocytów tkanki BAT w adipocyty tkanki WAT. Prawdopodobnie w ten sposób następuje obniżenie ekspresji genu UCP – 1. Przekształcanie adipocytów tkanki BAT w adipocyty tkanki WAT następuje również w miarę starzenia się organizmu (Jefimow, 2007).

Badania prowadzone na myszach i szczurach wykazały związek między ilością adipocytów tkanki BAT a rozwojem otyłości u zwierząt (Avram, Avram, James, 2005). Osobniki pozbawione adipocytów BAT miały o ok. 70% wyższą masę ciała w porównaniu z grupą kontrolną. W przypadku adipocytów BAT obserwowano przy wzmożonej aktywności UCP-1 wydzielanie do organizmu dużej ilości energii w postaci ciepła (Worobiec, Stępień, 2001; Avram, Avram, James, 2005).

Nie ma jednoznacznych wyników badań, które pozwoliłyby odpowiedzieć na pytanie, czy tkanka BAT może chronić człowieka przed otyłością. Mechanizmy, za pomocą których akumulacja i anatomiczne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej mogą być związane z rozwojem insulinooporności, są przedmiotem intensywnych badań. Zauważono związek pomiędzy aktywnością tkanki BAT a redukcją insulinooporności. Inne badania takiego wpływu nie potwierdzają. Przeprowadzone zostały także badania dotyczące wpływu hormonu wydzielanego m.in. przez mięśnie szkieletowe w czasie aktywności fizycznej (izyryny) na indukcję procesu konwersji adipocytów tkanki WAT w adipocyty BAT. Przypuszcza się jednak, że upośledzenie termogenezy w tkance tłuszczowej brunatnej może być jednym z mechanizmów wzrostu masy ciała (Worobiec, Stępień, 2001). Istnieją przesłanki, że tkanka BAT jest głównym miejscem wychwytu i metabolizmu glukozy i w tym działaniu przewyższa nawet mózg (Zdrojewicz, Rojek, 2009).

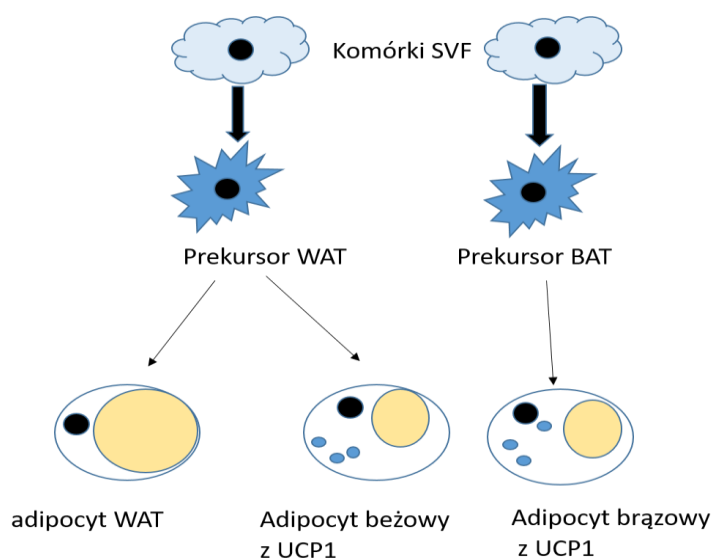
Biała tkanka tłuszczowa wykazuje kilka ważnych funkcji fizjologicznych, a w tym gromadzenie glukozy poposiłkowej w formie triglicerydów i wydzielanie czynników sygnałowych regulujących apetyt i homeostazę energetyczną.

Ilości i skład tłuszczu w pożywieniu ma złożony i wielokierunkowy wpływ na tkankę tłuszczową. Przykładowo, podczas metabolizmu ze 100 g tłuszczu pokarmowego uzyskiwanych jest 109 g wody, podczas gdy ze 100 g węglowodanów powstaje 60 g wody, a ze 100 g białka tylko 44 g wody (Murawska-Ciałowicz, 2017). W zależności od rodzaju kwasów tłuszczowych dostarczonych z pożywieniem obserwowano odmienne ich działanie na proces adipogenezy. Wykazano, że stosowanie diet bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe powodowało hiperplazję tkanki tłuszczowej, zaś obecność w diecie jednonienasyconych oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych nie wpływała na wzrost ilości adipocytów. Udowodniono również, że rodzaj spożywanych kwasów tłuszczowych wpływa nie tylko na ilość komórek tłuszczowych, ale też na ich rozmiary (Fürstenberg, Lachowicz, Stachoń, 2010).

Kwasy tłuszczowe pożywienia pośredniczą zatem w gromadzeniu tłuszczu w organizmie człowieka, a także biorą udział w regulacji różnicowania i dojrzewania adipocytów. Wykazano także ich wpływ na czynności metaboliczne adipocytów, wewnątrzwydzielniczej i termogenicznej (Al-Hasani, Joost, 2005; Madsen, Petersem, Kristiansen, 2005; Nascimento, Ribeiro, Oyama, 2009).

1.1. Proces wytwarzania adipocytów – adipogeneza

Wzrost masy tkanki tłuszczowej w organizmie jest spowodowany głównie przez dwa mechanizmy a) rozrost adipocytów akumulujących krople tłuszczu (wzrost hipertroficzny) oraz b) powstawaniem preadipocytów z komórek macierzystych SVF tkanki tłuszczowej (wzrost hiperplastyczny). Adipogeneza jest połączeniem dwóch ściśle regulowanych procesów: proliferacji preadipocytów i różnicowania adipocytów. Wiedza dotycząca adipogenezy jest niewystarczająco poznana. Pewne mechanizmy i regulatory poznano dzięki badaniom *in vitro*. Adipogeneza jest procesem wieloetapowym, polegającym na nabywaniu przez komórki o cechach multipotencjalnych, cech mezenchymalnych charakterystycznych dla adipocytów. Powstawanie nowych komórek tkanki tłuszczowej z komórek SVF przedstawiono na rysunku 2.



Rysunek 2. Przekształcanie komórek macierzystych w adipocyty tkanki tłuszczowej. UCP 1 oznacza białko uncoupling protein-1.

Źródło: opracowanie własne.

1.2. Funkcja endokrynną tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa uważana jest za swoisty organ endokrynną, syntetyzujący liczne biologicznie czynne bioaktywne peptydy, określane jako „adipokiny”, które działają miejscowo i dystalnie poprzez działanie autokrynną, parakrynną oraz endokrynną (Mazur, Matusik, Małecka-Tendera, 2010; Tchkonja i in., 2010). Wydzielane przez adipocyty substancje czynne można podzielić na dwie grupy: (1) enzymy steroidogenezy, które mają wpływ na metabolizm hormonów steroidowych, biorące udział w ich aktywacji, konwersji i inaktywacji, a także (2) białka wywołujące efekty metaboliczne przez wpływ na inne komórki i tkanki (adipocytokiny) (Jasińska, Pietruczuk, 2010; Ginalska-Malinowska, 2008).

Adipocytokiny zwane są również adipohormonami, dla podkreślenia ich hormonalnej i metabolicznej funkcji tych białek (Baranowska, Bik, 2010). Do adipocytokin wytwarzanych przez adipocyty należą:

- adiposyna/ASP (proteaza seryny), białko uczestniczące w aktywacji układu dopełniacza;
- leptyna, biorąca udział w metabolizmie węglowodanów, lipidów, w procesach odpornościowych;
- adiponektyna wpływa na przemianę węglowodanów i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, pośrednio oddziałując na wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę, ma bezpośrednie wazoprotekcyjne i antymiażdżycowe działanie na śródbłonek naczyń;
- rezystyna odgrywa szczególną rolę w procesach zapalnych i odpornościowych;
- wisfatyna działa synergicznie z adiponektyną,
- apelina uczestniczy w homeostazie wodnej ustroju i procesie angiogenezy,
- chemeryna jest czynnikiem stymulującym różnicowanie i dojrzewanie adipocytów.

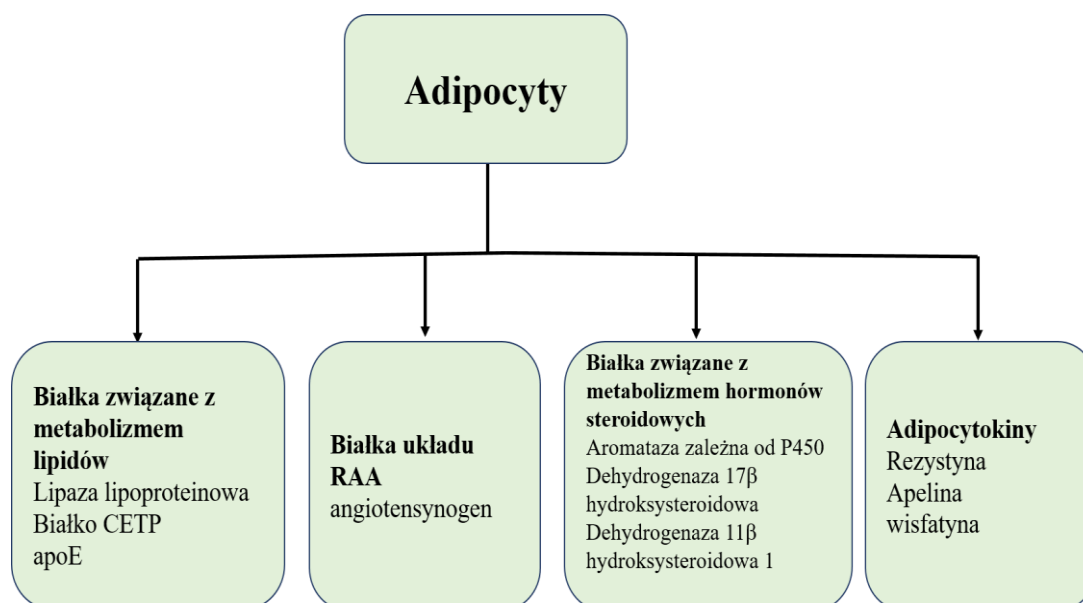
Białko ASP (acylating stimulation protein) jest wydzielane w okresie poposiłkowym, gdyż odgrywa rolę w utrzymaniu odpowiedniego poziomu wychwytu TAG z osocza. Działa ono poprzez zwiększenie aktywności acylotransferazy diacyloglicerolu oraz zwiększenie transportu glukozy do komórki poprzez receptory transportujące glukozę (GLUT – glucose transporter).

Biologicznie aktywnymi białkami syntezowanymi w adipocytach (rysunek 3, 4; tabela 1) są (1) **cytokiny i białka związane z cytokinami** (cytokinerelated proteins), takie jak czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , tumor necrosis factor α), interleukina 6 (IL-6, interleukin 6), leptyna, a także (2) **białka związane z układem krzepnięcia**: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor 1), czynnik tkankowy (TF, tissue factor) oraz (3) **składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza**: adiposyna (complement factor D), adiponektyna, białko ASP.

Adipocyty są również miejscem powstawania (4) **białek związanych z układem odpornościowym**, tj. czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1, monocyte chemotactic protein 1), oraz (5) **białek związane z metabolizmem i transportem lipidów** m.in. białko transportujące estry cholesterolu (CETP-cholesterol ester transfer protein), lipaza lipoproteinowa (LPL-lipoproteine lipase), lipaza trójglicerydowa (ATGL-adipose triglyceride lipase), a także apolipoproteina E (apoE).

Białko CETP będące hydrofobową glikoproteiną, syntetyzowane jest także w wątrobie. W osoczu występuje ono głównie w powiązaniu z frakcją lipoproteinową HDL. Bierze ono udział w transporcie estrów cholesterolu, TAG, a nawet fosfolipidów między cząstkami różnych frakcji lipoproteinowych.

W adipocytach powstają także (6) **enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych**, takie jak aromataza zależna od cytochromu P450, dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa (17 β HSD), dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1 (11 β HSD1). Wytwarzane przez adipocyty tkanki SCAT hormony są przekazywane bezpośrednio do krążenia ogólnego (Skowrońska, Fichna, Fichna, 2005). Funkcją aromatazy jest kontrola konwersji androgenów w estrogeny: androstendionu do estronu i testosteronu do estradiolu. Dehydrogenaza 17 β -HSD odpowiada za przekształcanie słabych androgenów oraz estrogenów w silniejsze metabolity, tj. androstendionu do testosteronu i estronu do estradiolu. Stwierdzono, że stosunek aktywności enzymów 17 β -HSD/aromataza dodatnio koreluje z otyłością brzusznią (Meseguer, Puche, Cabero, 2002). Dehydrogenaza 11 β HSD1 jest enzymem mikrosomalnym, zależnym od NADPH powstającym w adipocytach. Dehydrogenaza 11 β HSD1 redukuje nieaktywny kortyzon do kortyzolu, co prowadzi do lokalnego wzrostu aktywności glikokortykoidów i wywołuje insulinooporność. Ekspresja tej dehydrogenazy wpływa także na wzrost ciśnienia krwi w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej (Skowrońska, Fichna, Fichna, 2005). W adipocytach syntezowane są również hormony czynne takie jak: apelina, rezystyna czy wisfatyna. W dojrzałych adipocytach ekspresji ulegają także składniki układu RAA – angiotensynogen, renina, konwertaza angiotensynowa oraz receptor angiotensyny I. Wykazano, że układ ten odgrywa istotną rolę w regulacji przepływu krwi w tkance tłuszczowej. Wydzielanie angiotensynogenu przez adipocyty stymulowane jest przez prostacyklinę i glikokortykosteroidy. Angiotensynogen uważany jest za marker różnicowania się komórek tłuszczowych. W czasie adipogenezy jego stężenie zwiększa się (głównie w czasie różnicowania się preadipocytów).



Rysunek 3. Rodzaje białek syntezowanych w adipocytach.

Źródło: opracowanie własne.

Białka wydzielane przez adipocyty mogą działać jako cząsteczki sygnałowe. Adipocytokiny działają w autokryny lub też parakryny sposób i kontrolują różne funkcje metaboliczne. W ostatnim czasie przeprowadzone zostały badania dotyczące roli adipocytokin w fizjologii i patofizjologii. Zwrócono uwagę, że takie adipocytokiny jak adiponektyna, uczestniczą w utrzymaniu homeostazy metabolicznej. Inne natomiast adipocytokiny mogą przyczyniać się do rozwoju insulinooporności w okresach nadmiernie spożywanego pokarmu. Istnieją dowody, że takie adipocytokiny jak leptyna, adiponektyna i TNF- α biorą udział w rozwoju otyłości.

Cząsteczki tych białek mogą działać miejscowo lub dystalnie w celu zmiany wrażliwości na insulinę w narządach regulowanych przez insulinę, takich jak mięśnie i wątroba, lub mogą działać poprzez szlaki neuroendokrynne, autonomiczne lub immunologiczne. Biorąc pod uwagę sposób oddziaływania adipocytokin można przypuszczać, że oporność na insulinę jest stanem zapalnym.

Zintegrowane i skoordynowane funkcje adipocytokin wymagają czujników energii zarówno na poziomie pojedynczej komórki, jak też sygnałów dośrodkowych i eferentnych pochodzenia neuronalnego i endokrynnego. W błonach komórek tkanki tłuszczowej potwierdzono obecność wielu białek receptorowych, poprzez które układ dokrewny, nerwowy czy odpornościowy może oddziaływać na adipocyty. Potwierdzona została obecność receptorów m.in. dla insuliny, glukagonu, hormonu wzrostu (GH), tyreotropiny (TSH), gastryny/cholecystokininy-B, peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), dla katecholamin (β -1, β -2, β -3, α -1, α -2), a także dla cytokin (leptyny, IL-6, TNF- α).

Tabela 1

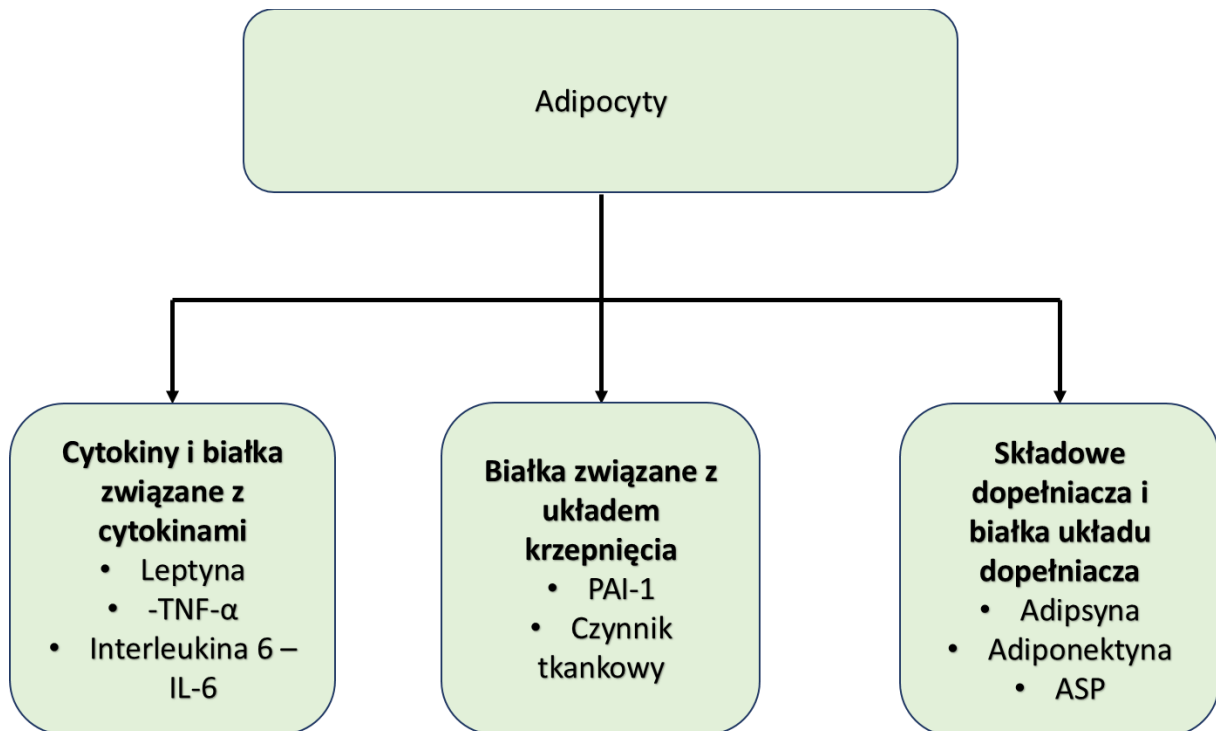
Ligandy receptorów hormonalnych w adipocytach

Ligandy receptorowe dla	Efekt biologiczny
Leptyny	nasilenie lipolizy i procesu utleniania kwasów tłuszczowych
Hormonu wzrostu (growth hormone GH)	nasilenie lipolizy
Glukokortykosteroidów	nasilenie lipolizy
Glukagonu	nasilenie lipolizy
Katecholamin	nasilenie lipolizy
T3- tyroksyny, T4-trójiodotyroniny	nasilenie lipolizy
Czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor α TNF- α)	nasilenie lipolizy i zwiększenie insulinooporności
Interleukiny 6 (interleukin 6 IL-6)	nasilenie lipolizy i zmniejszenie aktywności lipazy lipoproteinowej
Insuliny	nasilenie lipogenezy i wychwyty glukozy; ograniczenie lipolizy
Angiotensyna II	nasilenie lipogenezy, indukcja insulinooporności
Prostaglandyn	ograniczenie lipolizy
Cholecystokininy	regulacja ekspresji genu dla leptyny
Gastryny	regulacja ekspresji genu dla leptyny
Adiponektyny	nasilenie wrażliwości na insulinę
Insulinopodobnego hormonu wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1 IGF -1)	nasilenie adipogenezy
Hormonów płciowych	regulacja rozwoju adipocytów
Białka pobudzającego acylację (acylation stimulating protein ASP)	nasila syntezę triacylogliceroli
Przedsionkowego peptydu antydiuretyczny (atrial natriuretic peptyde ANP)	regulacja metabolizmu glukozy
Bradykininy	zwiększenie wrażliwości na insulinę

Zródło: opracowanie własne.

Podsumowując, wytworzone przez tkankę tłuszczową adipocytokiny biorą udział w regulacji metabolizmu glukozy oraz lipidów (adiponektyna, leptyna, wisfatyna, rezystyna), w odpowiedziach immunologicznych ustroju (leptyna, adiponektyna, rezystyna, IL-6, TNF- α), w kontroli ciśnienia tętniczego (leptyna, angiotensynogen).

Przy nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej następuje rozregulowanie wytwarzania adipokin, co wiąże się z rozwojem szeregu współistniejących chorób, m.in. choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, czy nadciśnienia tętniczego, określanych łącznie jako zespół metaboliczny. Niektórzy autorzy (Chen i in., 2011; Olszanecka-Glinianowicz, Zahorska-Markiewicz, 2008) popierają tezę, że otyłość jest stanem o cechach choroby zapalnej. W otyłości dochodzi bowiem do rozrostu tkanki tłuszczowej, a gromadzone w adipocytach nadmierne ilości cząsteczek FFA przyczyniają się do powstawania stresu komórkowego. Stan ten prowadzi do aktywacji kinaz indukowanych stresem – JNK i czynników transkrypcyjnych NF κ B. Stwierdzono, że otyłość cechuje się podwyższoną aktywnością kinaz JNK w wątrobie, tkance mięśniowej i w tłuszczowej (Permana, Menge, Reaven, 2006).



Rysunek 4. Synteza białek w adipocytach tkanki tłuszczowej.
Źródło: opracowanie własne.

Substancje produkowane przez adipocyty takie jak leptyna czy adiponektyna zmniejszają oporność insulinową, natomiast kwasy tłuszczowe, TNF- α , IL-6 czy rezystyna działają przeciwnie.

2. Tkanka tłuszczowa – proces lipogenezy i lipolizy

Tkanka tłuszczowa specjalizuje się w magazynowaniu energii w postaci TAG, które gromadzone są w kropli lipidowej. W zależności od stanu, w jakim znajduje się organizm (głodu czy sytości), w tkance tłuszczowej mogą zachodzić dwa przeciwstawne procesy: wychwyty FFA i syntezy TAG (proces lipogenezy) oraz uwalniania FFA podczas rozpadu TAG (proces lipolizy).

2.1. Lipogeneza

Proces lipogenezy obejmuje powstawanie tłuszczu z kwasów tłuszczowych i glicerolu. Synteza ta zachodzi w adipocytach i komórkach wątrobowych. Kwasy tłuszczowe są substratem do reakcji lipogenezy, a także do procesu β -oksydacji, ponieważ stanowią one główne źródło energii dla tkanki mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. Pochodzą one z pożywienia bądź są syntezowane w cytoplazmie komórek wątrobowych, a także tkanki tłuszczowej, nerek, płuc i gruczołu sutkowego. Substratem do produkcji kwasów tłuszczowych jest acetylokoenzym-A (acetylo-CoA) powstały w procesie glikolizy bądź uzyskany z metabolizmu aminokwasów glukogennych. Acetylo-CoA ulega kondensacji ze szczawiooctanem i tworzy się cytrynian, który zostaje przetransportowany przez błonę mitochondrialną do cytoplazmy, gdyż wewnętrzna błona mitochondrialna jest nieprzepuszczalna dla acetylo-CoA.

W cytozolu, w obecności liazy cytrynianowej ATP zależnej, następuje rozpad cytrynianu do acetylo – CoA. Następnie acetylo-CoA, przy udziale karboksylazy acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase – ACC), zostaje przekształcony w malonylo-CoA. Powstały związek, jak również następna cząsteczka acetylo-CoA łączą się z białkowym nośnikiem grup acylowych (acyl carrier protein, ACP). Powstaje wówczas kompleks malonylo-ACP oraz acetylo-ACP, które działaniem syntazy kwasów tłuszczowych (fatty acids synthase – FAS) zostają przekształcone do acetoacetylo-CoA. Acetoacetylo-CoA jest cząsteczką czterowęglową, która poddana dalszym reakcjom kondensacji, redukcji, hydratacji i ponownej redukcji, po pięciu powtórzeniach wszystkich procesów, jest przekształcana w kompleks kwasu palmitynowego z białkiem ACP.

W syntezie kwasów tłuszczowych związkiem redukującym jest NADPH. Pod wpływem enzymu tioesterazy kompleks kwasu palmitynowego z białkiem ACP ulega hydrolizie do palmitynianu i białka ACP. Powstały kwas palmitynowy po przejściu do retikulum endoplazmatycznego może być dalej wydłużany przy udziale enzymów – elongaz lub też przekształcany w nienasycone kwasy tłuszczowe przez desaturazy. Nowo zsyntetyzowane cząsteczki kwasów tłuszczowych nie stanowią substratu do procesu β -oksydacji. Do tego procesu potrzebna jest acetylotransferaza karnityny, która aktywuje cząsteczki kwasu. Enzym ten jest unieczynniany przez malonylo-CoA i dlatego nie może zachodzić proces β -oksydacji z równoczesnym procesem syntezy kwasów tłuszczowych.

W syntezie nienasyconych kwasów tłuszczowych wykorzystywane są enzymy znajdujące się w retikulum endoplazmatycznym. Reakcja ta jest katalizowana przez związany z błoną kompleks trzech enzymów: reduktazy cytochromu b5 zależnej od NADH, cytochromu b5 i desaturazy. Możliwa jest jednak tylko synteza jednonienasyconych kwasów tłuszczowych.

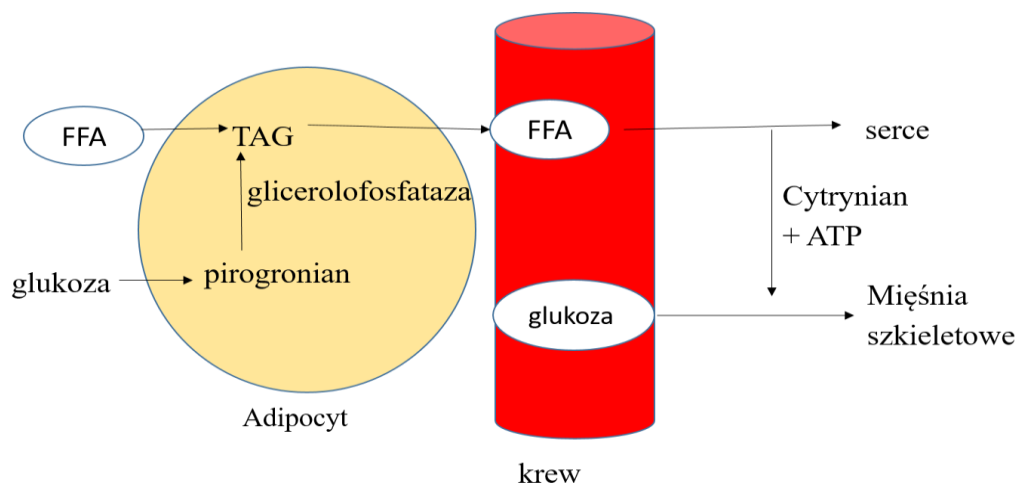
Proces syntezy kwasów tłuszczowych podlega regulacji zarówno krótkoterminowej, jak i długoterminowej. W mechanizmie krótkoterminowym o szybkości syntezy FFA decyduje obecność węglowodanów i energii w dużych ilościach w okresie poposiłkowy oraz zmniejszona ilość lub brak kwasów tłuszczowych. Regulacja długoterminowa związana jest z aktywnością karboksylazy acetylo-CoA, która jest enzymem allosterycznym, aktywowanym przez cytrynian, a hamowanym przez palmitoilo-CoA. Karboksylaza acetylo-CoA może być też regulowana

hormonalnie. Insulina wpływa na wytwarzanie mRNA karboksylazy acetylo-CoA, a także uczestniczy w reakcji defosforylacji tego enzymu, zatem ma wpływ na ilość i aktywność kluczowego enzymu dla syntezy kwasów tłuszczowych. Insulina przyspiesza więc proces lipogenezy poprzez wpływ na karboksylazę acetylo-CoA. Także synteza kwasów tłuszczowych podlega regulacji przez hormony (glukagon, adrenalina i insulina), przy czym glukagon i adrenalina działają odmiennie do insuliny.

Synteza kwasów tłuszczowych zachodzi w okresie sytości, a zwłaszcza w przypadku posiłków bogatych w węglowodany i białka. Z diety bogatej w tłuszcze w wątrobie po posiłkach długołańcuchowe kwasy tłuszczowe hamują aktywność karboksylazy acetylo-CoA. Powoduje to zwiększenie cytoplazmatycznej puli acetylo-CoA, która jest wtedy w większym stopniu wykorzystywana do syntezy cholesterolu.

W okresie poposiłkowym następuje też pobieranie kwasów tłuszczowych powstałych w reakcji hydrolizy frakcji lipoproteinowych przy udziale lipazy LPL pod wpływem insuliny, która pobudza aktywność tego enzymu i stymuluje pobieranie cząsteczek FFA z płynu zewnątrzkomórkowego.

Do wnętrza adipocytu cząsteczki FFA są transportowane przy udziale transportujących białek, do których zaliczono: translokazę kwasów tłuszczowych (FAT/CD36 – fatty acid translocase), białko wiążące kwasy tłuszczowe (FABP_{pm} – plasma membrane associated fatty acid binding protein) oraz białka transportujące kwasy tłuszczowe (FATP1-6 – fatty acid transport protein). W cytoplazmie cząsteczki FFA ulegają estryfikacji, a powstający produkt, TAG, zostaje zdeponowany w kropli lipidowej. Proces ten nazywany jest lipogenezą. Lipogeneza jest procesem anabolicznym, zachodzącym głównie w tkance tłuszczowej i wątrobowej. Synteza TAG w adipocytach odbywa się przy udziale glukozy (rysunek 5).



Rysunek 5. Obieg kwasów tłuszczowych i glukozy pomiędzy tkanką tłuszczową, krwią a tkanką mięśniową (cykl Randle'a).

Źródło: opracowanie własne.

W błonie komórkowej mięśni szkieletowych, mięśniu sercowym i tkance tłuszczowej znajdują się białka receptorowe GLUT 4, które ułatwiają transport glukozy do komórek tych tkanek. Ekspresja genu dla GLUT-4 jest regulowana przez aktywny czynnik transkrypcyjny SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein – białko wiążące sterolowy element regulatorowy), którego aktywność zależy od ilości cząsteczek FFA. W przypadku zahamowania ekspresji genu dla GLUT-4 następuje zmniejszenie wychwytu glukozy. Natomiast ekspresja genu dla SREBP-1 zależna jest od insuliny i przy jej obecności następuje wzrost ilości i aktywności białka SREBP-1.

Kolejnym czynnikiem regulującym lipogenezę jest receptor jądrowy PPAR- γ . Jego aktywacja nasila odkładanie FFA, a to powoduje zwiększenie zużycia glukozy. Zmniejszenie aktywności PPAR- γ powoduje natomiast obniżenie insulinooporności oraz zawartości TAG w tkance tłuszczowej, a także w wątrobie i mięśniach. W tych warunkach (przy zmniejszonej aktywności PPAR- γ) następuje większe zużycie kwasów tłuszczowych do procesu β -oksydacji. Dodatkowo następuje redukcja procesu lipogenezy, co powoduje zmniejszone ryzyko powstawania otyłości. PPAR- γ , poza stymulacją magazynowania lipidów, nasilają syntezę adipocytokin, takich jak adiponektyna. Odmienne wpływają na proces wytwarzania leptyny i rezystyny. Zaobserwowano, że synteza leptyny jest zależna od ilości TAG zgromadzonego w adipocytach. Im większa ilość TAG, tym aktywniej są syntezowane cząsteczki tego białka. Hormon ten działa bezpośrednio na receptory w obrębie podwzgórza. Powoduje to zahamowanie łaknienia i nasilenie procesów wytwarzania energii. Hamujący wpływ leptyny na lipogenezę wykazano w izolowanych ludzkich i szczurzych adipocytach (Elimam, Kamel, Marcus, 2002; Toyoshima i in., 2005).

Zwiększanie zawartości lipidów w adipocytach może odbywać się także z nielipidowych substratów, głównie glukozy, która dostarczana jest do adipocytów przez transportery GLUT-4. Zachodzi wówczas proces lipogenezy *de novo* (Coleman, Lewin, Muoio, 2000). Dieta bogata w węglowodany stymuluje lipogenezę, ale tylko w tkance tłuszczowej, co mogłoby wyjaśniać zwiększanie masy tej tkanki u osób pozostających na diecie bogatej w węglowodany, o wysokim indeksie glikemicznym.

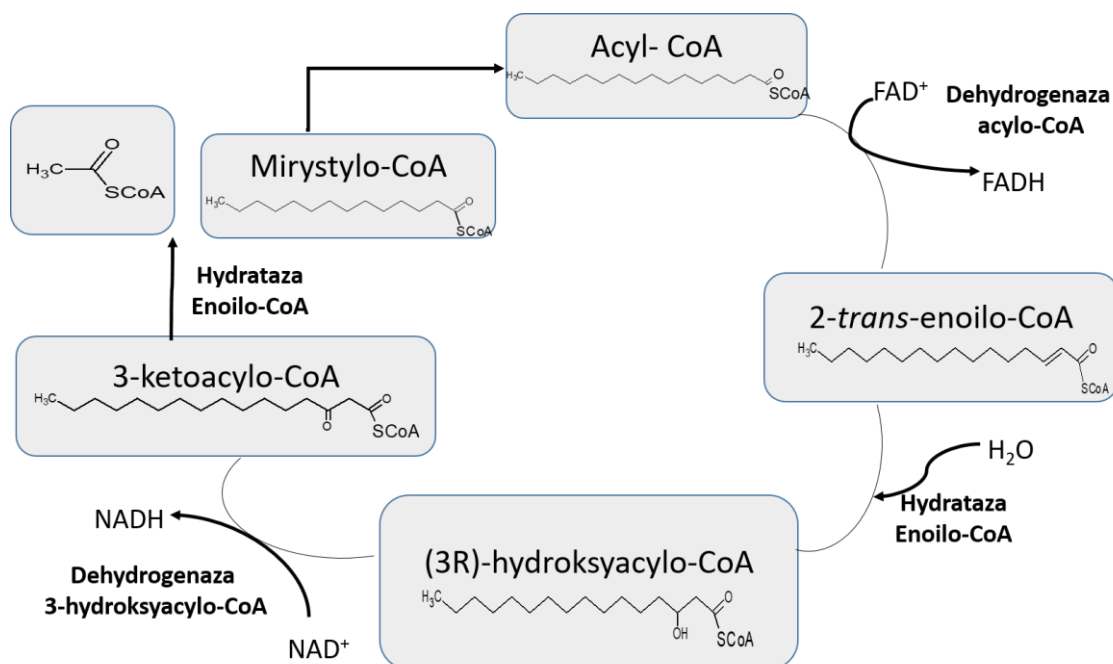
W fazie głodzenia oraz w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na energię tkanka tłuszczowa uwalnia z TAG wolne kwasy tłuszczowe, które są substratem w procesie β -oksydacji dla tkanek takich jak mięśnie szkieletowe, serce oraz wątroba (rysunek 6). Degradacja TAG w adipocytach jest procesem katabolicznym, który oprócz FFA dostarcza glicerolu, substratu koniecznego do procesu glukoneogenezy.

2.2. β -oksydacja kwasów tłuszczowych (β -oksydacja Knoopa)

Kwasy tłuszczowe są cennym materiałem energetycznym zwłaszcza dla komórek tkanki mięśniowej. W procesie utleniania dostarczają one energii niezbędnej do napędzania procesów życiowych komórek. Pozyskiwanie cząsteczek ATP odbywa się w procesie β -oksydacji, w cyklu kwasów trkarboksylowych (cykl Krebsa) i łańcuchu oddechowym. Utlenianie kwasów tłuszczowych rozpoczyna się w cytoplazmie reakcją przekształcania cząsteczek FFA w aktywne metabolity, tj. w acylo-CoA. Reakcja ta wymaga udziału cząsteczek ATP i syntetazy acylo-CoA (tiokinazy), która umiejscowiona jest na zewnętrznej błonie mitochondrialnej. W przypadku długołańcuchowych acylo-CoA następuje ich połączenie z karnityną przy udziale enzymu występującego w zewnętrznej błonie mitochondrialnej – palmitoilotransferazy karnitynowej I (CPT 1- carnitine palmitoyltransferase I). Powstaje wówczas acylokarnityna i CoA. Koenzym A jest zbyt dużą cząsteczką i nie przechodzi przez błonę mitochondrialną. Karnityna (β -hydroksy- γ -trimetyloaminomaślan), występuje głównie w mięśniach i powstaje z połączenia aminokwasów lizyny i metioniny. Synteza karnityny odbywa się w wątrobie i nerkach. Acylowe pochodne niższych kwasów tłuszczowych do reakcji utleniania nie wymagają transportu zależnego od karnityny.

Powstały kompleks acylokarnityny jest transportowany do matrix mitochondrialnego przez translokazę karnitynoacylokarnitynową, która działa jako błonowy przenośnik karnityny. Transport acylokarnityny do wnętrza mitochondriów jest sprzężony z przeniesieniem 1 cząsteczki karnityny na zewnątrz. We wnętrzu mitochondrium acylokarnityna reaguje z CoA przy udziale palmitoilotransferazy karnitynowej II (CPT 2), związanej z wewnętrzną powierzchnią wewnętrznej błony mitochondrialnej. W reakcji tej powstaje acylo-CoA i wolna karnityna (Devlin, 2010).

W β -oksydacji acylowych pochodnych kwasów tłuszczowych występują powtarzające się sekwencje czterech reakcji, takich jak utlenianie (przy udziale FAD), uwodnienie, utlenianie (przy udziale NAD) i tiosiacylowanie (rysunek 6).



Rysunek 6. Proces β -oksydacji kwasu palmitynowego.
Źródło: opracowanie własne.

W macierzy mitochondrialnej, w pobliżu łańcucha oddechowego znajduje się kompleks enzymatyczny zwany oksydazą kwasów tłuszczowych, który katalizuje utlenianie acyl-CoA do acetylo-CoA. Cząsteczka acyl-CoA przetransportowana do wnętrza mitochondrium poddana zostaje reakcji dehydrogenacji przy udziale enzymu dehydrogenazy acyl-CoA (rysunek 6). Powstaje wówczas Δ^2 -*trans*-enoil-CoA. Do aktywowania enzymu dehydrogenazy acyl-CoA potrzebna jest flawoproteina zawierająca FAD jako grupę prostetyczną. Hydrataza Δ^2 -enoil-CoA katalizuje reakcję przyłączania cząsteczki wody do nienasyconego fragmentu acyl-CoA. Powstaje alkoholowa pochodna 3-hydroksyacylo-CoA, która ulega dalszej dehydrogenacji przy udziale dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA. W reakcji tej NAD, a nie FAD, jest koenzymem uczestniczącym w odwodorowaniu. Powstaje cząsteczka 3-ketoacylo-CoA, która działaniem enzymu tiosiacylowania ulega rozpadowi z wytworzeniem acetylo-CoA i krótszego o dwa atomy węgla acylu-CoA. Powstały w reakcji rozszczepienia acyl-CoA ponownie wchodzi w szlak β -oksydacji. W ten sposób długi łańcuch kwasu tłuszczowego może zostać całkowicie rozłożony na acetylo-CoA.

Z oksydacji palmitynianu do CO_2 i H_2O całkowita ilość wytworzonego ATP wynosi 129 cząsteczek (Bańkowski 2009). Sumaryczna reakcja β -oksydacji kwasu palmitynowego jest następująca:



W procesie spalania jednej cząsteczki kwasu palmitynowego (C16:0) następuje 7 obrotów β -oksydacyjnych, w których ostatecznie powstaje 8 cząsteczek acetylo-CoA i 7 cząsteczek FADH₂ i 7 cząsteczek NADH. Każda cząsteczka acetylo-CoA w cyklu Krebsa dostarcza 12 ATP. Z 1 cząsteczki NADH powstają w łańcuchu oddechowym 3 cząsteczki ATP, a z 1 cząsteczki FADH₂ powstają 2 cząsteczki ATP. Do reakcji aktywacji kwasu C16:0 zostały wykorzystane 2 cząsteczki ATP. Ostateczny bilans wynosi więc 129 cząsteczek ATP. Ze 100g kwasu palmitynowego można uzyskać 50.4 mola ATP, co stanowi ponad dwukrotnie większą ilość ATP niż w przypadku utleniania glukozy.

W przypadku kwasów tłuszczowych o nieparzystej liczbie atomów węgla, acylo-CoA ulega rozszczepieniu do propionilo-CoA oraz kilku cząsteczek acetylo-CoA. Propionilo-CoA zostaje przekształcony w bursztynilo-CoA i w tej formie włącza się jako substrat do cyklu Krebsa. W peroksysomach zachodzi zmodyfikowana forma β -oksydacji. Produktami tej przemiany są acetylo-CoA i H₂O₂ (nadtlenek wodoru). Proces ten pomaga w utlenianiu kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu węglowym. W peroksysomach β -oksydacja zachodzi do chwili powstania oktanoilo-CoA, który wraz z acetylo-CoA jest usuwany z peroksysomów w postaci oktanoilo- i acetylokarnityny, a następnie utleniany w mitochondriach do acetylo-CoA.

W obecności tlenu może zachodzić także proces α -oksydacji, która nie wymaga aktywacji kwasów tłuszczowych poprzez CoA. W procesie tym odłączany jest jeden atom węgla od grupy karboksylowej w postaci CO₂ (zachodzi dekarboksylacja kwasu). Proces α -oksydacji nie dostarcza cząsteczek ATP.

Innym rodzajem utleniania kwasów tłuszczowych jest proces ω -oksydacji, który przypomina α -oksydację z tą różnicą, że utlenieniu ulega ostatni atom węgla w cząsteczce kwasu tłuszczowego. Uczestniczą w niej układy hydroksylujące zawierające cytochrom P-450 siateczki śródplazmatycznej i NADP. Reakcja ta zachodzi w warunkach tlenowych i powstają w niej kwasy dikarboksylowe.

2.3. Lipoliza

Proces enzymatycznego rozpadu hydrolitycznego triacylogliceroli przebiegający przy udziale lipaz nazywany jest lipolizą. W przemianie metabolicznej tłuszczu można wyróżnić kilka etapów lipolizy: lipoliza żołądkowo-jelitowa, która odbywa się podczas katabolizmu TAG dostarczonych z diety; lipoliza naczyniowa, w której następuje degradacja TAG związanych z frakcjami lipoproteinowymi we krwi, a także lipoliza wewnątrzkomórkowa, czyli rozpad TAG przechowywanych w wakuoli lipidowej adipocytu do cząsteczek FFA i glicerolu. Powstające w tym procesie cząsteczki kwasów tłuszczowych są potrzebne do prawidłowego funkcjonowania komórek wszystkich tkanek, gdyż są one składnikami błon komórkowych, a także niektórych enzymów i hormonów. Cząsteczki FFA stanowią materiał energetyczny.

2.4. Frakcje lipoproteinowe

W okresie poposiłkowym trawienie lipidów rozpoczyna się w żołądku, przy udziale lipazy żołądkowej wydzielanej przez gruczoły dna żołądka. Lipaza ta reguluje proces hydrolizy triacylogliceroli, w których zawarte są kwasy tłuszczowe o krótkich łańcuchach węglowych. Właściwe trawienie tłuszczów rozpoczyna się dopiero w jelicie cienkim, gdzie do początkowego odcinka jelita (dwunastnicy) doprowadzane są enzymy (lipazy) produkowane przez trzustkę. Przed rozpoczęciem lipolizy w dwunastnicy następuje proces emulgacji z udziałem wydzieliny pęcherzyka żółciowego, a mianowicie żółci. Żółć produkowana jest w tkance wątrobowej, a jej sekrecja z pęcherzyka żółciowego podlega regulacji hormonalnej przy udziale cholecystokininy.

Proces ten polega na rozbiciu dużych cząsteczek tłuszczu na mniejsze. W efekcie tego zwiększona zostaje „powierzchnia tłuszczu” dostępnego dla enzymu lipazy. Podczas rozpadu TAG powstają monoacyloglicerole (MAG) i diacyloglicerole (DAG), wolne kwasy tłuszczowe (FFA) i glicerol.

W jelicie cienkim, w okresie poposiłkowym, w obrębie enterocytów większość cholesterolu (FC) ulega estryfikacji, w której zużywane są acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Reakcję katalizuje specyficzna acylotransferaza acylo-CoA: cholesterol (ACAT – acyl-CoA:cholesterol acyltransferase). W organizmie człowieka występują dwa izoenzymy, a mianowicie ACAT1 i ACAT2 (Tabas, 2002). Ich aktywność jest zależna od stężenia cholesterolu w komórce oraz od rodzaju acylo-CoA kwasów tłuszczowych. ACAT1 ma największe powinowactwo do oleilo-CoA, natomiast ACAT2 do palmitoilo-CoA.

Związki lipidowe takie jak TAG, cholesterol (FC) i jego estry (CE) oraz fosfolipidy (PL) gromadzą się w obrębie siateczki śródplazmatycznej. Na rybosomach związanych z tą siateczką następuje nasilenie syntezy apolipoprotein, takich jak apo B-48, które jest białkiem strukturalnym chylomikronów, a także apo A-I, apo A-II i apo A-IV, oraz apo C-I i apo C-II. Powstające apolipoproteiny wiążą się z substancjami lipidowymi w obrębie siateczki śródplazmatycznej w wyniku czego powstaje frakcja chylomikronów. Jednak całkowicie ukształtowane chylomikrony formułowane są w aparacie Golgiego, gdzie gromadzą się w pęcherzykach sekrecyjnych. Ilość powstających cząstek tej frakcji zależy także od białka MTP (MTP – microsomal triglyceride transfer protein), występującego w siateczce śródplazmatycznej enterocytów, jak i hepatocytów. Białko to ułatwia przenoszenie TAG z siateczki śródplazmatycznej do aparatu Golgiego (Sharp i in., 1993; Tietge i in., 1999; Wetterau i in., 1998). Na drodze egzocytozy chylomikrony przedostają się do naczyń limfatycznych, a następnie z chłonką przez przewód piersiowy do układu krwionośnego. W osoczu krwi przyłączają dodatkowe cząsteczki białek apoA-I i A-II z pre- β -HDL oraz apoC-II i apoC-III z HDL₃. Następnie chylomikrony łączą się poprzez białko apoE z powierzchnią naczyń śródłonka. W chylomikronach zawarte są oprócz cholesterolu i jego estrów, cząsteczki TAG zbudowane z takich kwasów tłuszczowych, jak linolowy linolenowy oraz arachidowy. Frakcja chylomikronów ułatwia transport tych substancji lipidowych w okresie poposiłkowym.

W wątrobie, po posiłkach oraz w okresach międzytrawiennych, syntetyzowane są lipoproteiny o bardzo małej gęstości – VLDL (pre- β -lipoproteiny). Zawierają one TAG oraz FC i CE. Cząstki frakcji VLDL w okresach poposiłkowych szczególnie przy diecie bogatej w węglowodany oraz TAG mogą być syntetyzowane w nadmiernej ilości w stosunku do zapotrzebowania komórek na cząsteczki TAG, cholesterol i jego estry czy kwasy tłuszczowe. Apolipoproteiną nadającą strukturę kulistą cząsteczkom tej frakcji jest apoB-100. Cząstki frakcji VLDL zawierają także izoformy apoC, apoA oraz apoE i apo D. Powstałe cząstki VLDL przedostają się do osocza krwi wraz z chylomikronami.

Po przedostaniu się do osocza krwi chylomikrony (zawierające lipidy pokarmowe) oraz cząstki frakcji VLDL (mające lipidy wątrobowe) są degradowane pod wpływem lipazy lipoproteinowej (lipoprotein lipase – LPL), występującej na powierzchni błony plazmatycznej komórek nabłonkowych ścian naczyń włosowatych płuc, mięśni, w tym mięśnia sercowego, kości oraz skóry, a także białej i brunatnej tkanki tłuszczowej. W komórkach wymienionych tkanek enzym ten jest również syntetyzowany. Lipaza lipoproteinowa jest kluczowym enzymem biorącym udział w przekształcaniu frakcji lipoproteinowych osocza krwi. Od aktywności LPL zależy w bardzo istotny sposób transport TAG, CE i FC w osoczu krwi. Szybkość syntezy tego enzymu jest regulowana na poziomie transkrypcji oraz translacji, a także w trakcie zmian potranslacyjnych. Wśród wielu czynników regulujących szybkość powstawania mRNA dla

LPL istotnym są izoformy białka wiążącego sterolowy element regulatorowy (sterol regulatory element binding protein – SREBP), a mianowicie SREBP –1a i SREBP -2, bowiem przyspieszają powstawanie mRNA dla LPL. Z kolei szybkość translacji LPL jest regulowana działaniem kilku hormonów (np. insulina, glukagon), ale także sposobem odżywiania i okresem doby, poposiłkowym bądź międzytrawiennym. Enzym ten należy do grupy esteraz serynowych, o wysokiej specyficzności substratowej, katalizuje bowiem tylko hydrolizę TAG zawartych w chylomikronach oraz frakcji VLDL, przy czym ma większe powinowactwo do dużych cząsteczek tych frakcji lipoproteinowych.

Dla prawidłowego działania LPL na chylomikrony, a także cząstki frakcji VLDL jest konieczny udział frakcji HDL₃. Przy pierwszym kontakcie LPL z wymienionymi frakcjami dochodzi do zmiany ich składu białkowego. Białko apo E przedostaje się z frakcji VLDL do HDL₃. Równocześnie do podfrakcji HDL₃ przechodzą białka apo A-I i apo A-II pochodzące z chylomikronów, bądź cząstek frakcji VLDL. Następnie cząstki podfrakcji HDL₃ oddają chylomikronom białko apoE, zaś chylomikronom i cząstkom VLDL białka apo C-II i apo C-III. Białko apo C-II pełni rolę aktywującą dla LPL i umożliwia ono kontakt substratu z centrum katalitycznym. Białko apo C-III jest inhibitorem dla LPL. Białko to ułatwia przyłączenie chylomikronów oraz cząstek frakcji VLDL bezpośrednio do siarczanu heparanu, bądź siarczanu dermatanu glikokaliksu, przez co ogranicza łączenie się chylomikronów z LPL. Także białko apo D wchodzące w skład podfrakcji HDL₃ przedostaje się do chylomikronów bądź cząstek frakcji VLDL, gdzie wiąże się z FC tych frakcji, a następnie powraca do HDL₃.

Wówczas po degradacji białek apo powstają chylomikrony resztkowe, zawierające białko apoB-48 i apoE, a także niewielką ilość TAG oraz więcej CE i PL niż chylomikrony dojrzałe. Chylomikrony resztkowe dostają się do komórek wątrobowych, za pośrednictwem swoistego receptora „B-100,E” lub LRP (LDL receptor related protein – białko pokrewne do receptora LDL). Dostarczają one do hepatocytów kwasy tłuszczowe (w tym egzogenne), witaminy A, D, E i K, a także inozytol i cholinę. W hepatocytach frakcja ta jest hydrolizowana na dwóch drogach, pod wpływem lipazy wątrobowej lub lizosomalnej esterazy cholesterolowej. Degradacja apolipoprotein tej frakcji zachodzi pod wpływem lizosomalnych enzymów proteolitycznych (Francik, Szafran, 2003; Szafran, 1990).

Konsekwencją działania LPL przy udziale białek HDL₃, jest degradacja VLDL do frakcji lipoproteinowej o pośredniej gęstości (IDL-intermedium density lipoprotein). Wytworzone cząstki frakcji IDL są bogatsze w CE, mogą być wychwytywane przez receptory dla LDL (LDLR) oraz receptory VLDL (VLDLR), które są obecne na hepatocytach, błonie cytoplazmatycznej śródbłonna naczyń kapilarnych oraz naczyń mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego oraz tkanki tłuszczowej. Ułatwiają pobieranie cząstek frakcji VLDL i IDL z płynu śródtkankowego do hepatocytów, co odbywa się za pośrednictwem białka apoB-100. Możliwy jest także transport tej frakcji do komórek wątroby na drodze endocytozy. W osoczu następuje dalsze przekształcenie IDL w LDL (Francik, Szafran, 2003). W tabeli 2 zebrano dane dotyczące białek – apolipoprotein, które uczestniczą w metabolizmie lipidów. Podano ich rozmieszczenie, funkcje, a także stężenia i biologiczny okres połowicznego zaniku (półtrwania).

Końcowym produktem degradacji frakcji VLDL są lipoproteiny o małej gęstości – LDL (β -lipoproteiny). Frakcja LDL jest jedyną transportującą FC, CE (zawiera ok. 70% estrów cholesterolu) i fosfolipidy do tkanek obwodowych, dzięki czemu dostaje się tam 20% osoczowej frakcji LDL, zaś pozostałe 80% wychwytuje wątroba (Turley, Spady, Dietschy, 1995).

W cząstkach frakcji LDL obecna jest apolipoproteina apoB-100, która jest niezbędna do łączenia się z receptorem „B-100,E”. Receptory te występują na błonie plazmatycznej komórek wszystkich tkanek ustroju ze znaczną koncentracją na hepatocytach. Po połączeniu frakcji LDL poprzez białko apoB-100 z receptorem „B-100,E” dochodzi do interakcji z klatryną w wyniku czego powstaje pęcherzyk zawierający kompleks frakcji LDL z receptorem. Po przejściu przez błonę komórkową następuje odłączenie klatryny, która powraca na powierzchnię komórki, a transportowany kompleks pozostaje w cytozolu komórkowym, gdzie jest on otaczany błoną plazmatyczną tworząc endosom. Po odszczepieniu z endosomu białka receptorowego, który również powraca w obręb błony plazmatycznej, jego zawartość jest degradowana przez lizosomy. Inną drogą receptorową dla frakcji LDL jest łączenie cząstek tej frakcji z białkami LDLR. Receptory LDLR obecne są na powierzchni komórek zarówno wątroby jak i tkanek pozawątrobowych. Nasycone kwasy tłuszczowe obecne w TAG frakcji LDL powodują zmniejszenie aktywności tych receptorów. W tych warunkach następuje zwiększenie stężenia LDL w osoczu. Przeciwnie efekty wywierają TAG zawierające wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Wychwył cząstek frakcji LDL odbywa się także na drodze endocytozy.

Tabela 2

Białka apo, ich rozmieszczenie, funkcje, stężenie i okres półtrwania

Apolipo-proteina	Fracje zawierające białko apo	Funkcje białka apo	Stężenie białka w osoczu (mg/dL)	Okres półtrwania w osoczu
ApoA-I	HDL, chylomikrony	Główne białko strukturalne HDL, aktywator LCAT	100-150	ok. 4 dni
ApoA-II	HDL, chylomikrony	Białko strukturalne HDL, inhibitor HL	30-40	ok. 4 dni
ApoA-IV	Chylomikrony, HDL	Ułatwia uwalnianie chylomikronów z jelita, aktywuje LCAT	15	ok. 1 doba
ApoC-I	Chylomikrony, VLDL, HDL, IDL	Aktywuje LCAT, hamuje pobieranie frakcji resztkowych przez hepatocyty	6	ok. 6 godzin
ApoC-II	Chylomikrony, VLDL, HDL, IDL	Aktywuje LPL	4	ok. 6 godzin
ApoC-III	Chylomikrony, VLDL, HDL, IDL	Hamuje LPL	12	ok. 6 godzin
ApoB-48	Chylomikrony, resztkowe chylomikrony	Białko strukturalne chylomikronów	Na czczo brak	Poniżej 1 godziny
ApoB-100	VLDL, IDL, LDL	Białko strukturalne frakcji VLDL, IDL, Ligand receptora „B-100,E”	80-100	ok. 3 dni
ApoD	HDL	Transportuje wolny cholesterol	10	-
ApoE	Chylomikrony, chylomikrony resztkowe, VLDL, IDL, HDL	Wiąże frakcje resztkowe z LDLR i LRP	3-7	Krótszy niż 1 doba

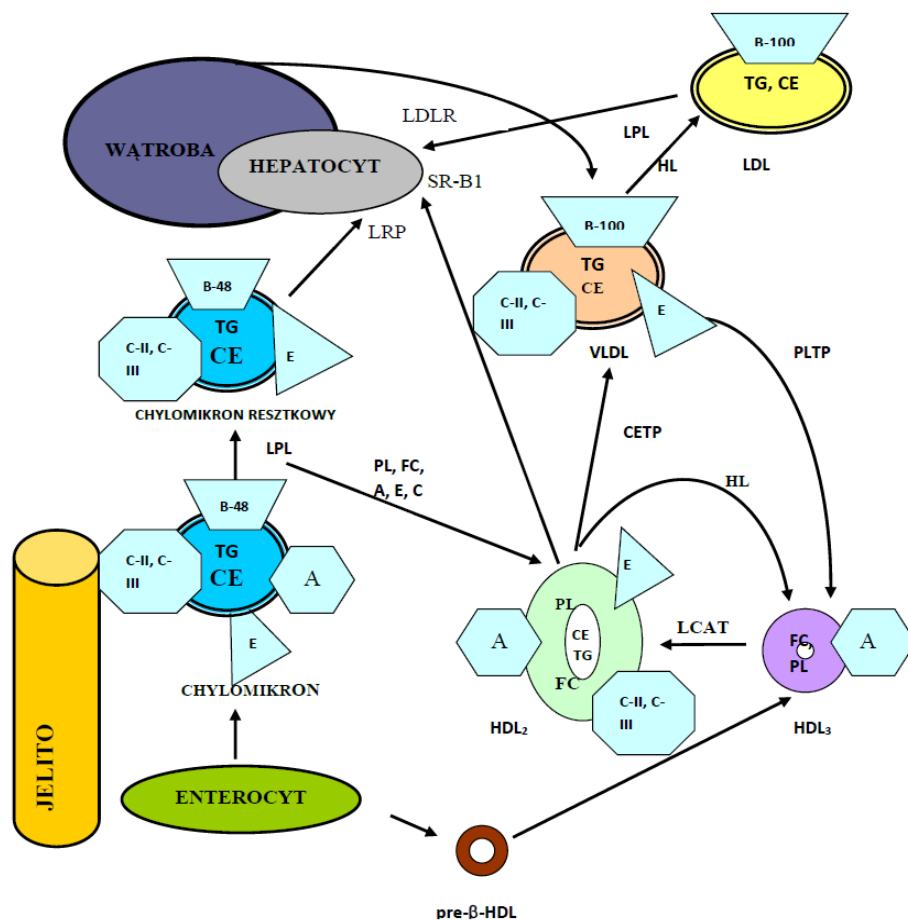
Frakcja lipoprotein o dużej gęstości – HDL (α -lipoproteiny) obejmuje kilka podfrakcji, przy czym najistotniejsze są HDL₂ i HDL₃. Pierwotna podfrakcja HDL, zawierająca głównie apoA-I (70% zawartości białkowej tej frakcji), A-II (20%), izoformy apoC oraz apoE i apoD, powstaje głównie w wątrobie oraz jelicie. W osoczu ma miejsce wzbogacenie tej podfrakcji w apoA-I i enzym LCAT (LCAT – lecithin:cholesterol acyltransferase). Powstają wówczas dyskoloidalne cząsteczki frakcji pre- β -HDL.

Enzym LCAT należy, podobnie jak lipazy, do hydrolaz serynowych. Jest syntetyzowany w wątrobie i uwalniany do osocza, gdzie wiąże się głównie z podfrakcjami pre- β ₃ HDL i HDL₃. Enzym LCAT jest wysokospecyficzny w stosunku do FC oraz ma większe powinowactwo do nienasyconych niż do nasyconych kwasów tłuszczowych. U człowieka jest to jedyny enzym wytwarzający CE w obrębie cząstek podfrakcji HDL₃.

Powstała podfrakcja pre- β -HDL pobiera FC z tkanek obwodowych, a następnie pod wpływem LCAT zostaje on zestryfikowany do CE. Estryfikacja wolnego cholesterolu prowadzi do uformowania kulistych cząstek frakcji HDL₃. W procesie tym uczestniczy również białko CETP (cholesterol ester transfer protein) i PLTP (phospholipid transfer protein). Białko CETP syntetyzowane jest w wątrobie i bierze ono udział w transporcie CE pomiędzy frakcjami HDL a VLDL i chylomikronami (Tall i in., 1987; Dietschy, Turley, Spady, 1993). Białko to, współdziałając z lipazą wątrobową (HL – hepatic lipase), ułatwia przekształcanie HDL₂ do mniejszych HDL₃ uwalniając zarazem apoA-I (Rye, Barter, 2004).

Enzym HL jest syntetyzowany w hepatocytach, zaś aktywowany po związaniu z proteoglikanami glikokaliksu śródbłonna naczyń sinusoidalnych wątroby. Enzym HL bierze udział w metabolizmie wszystkich lipoprotein osocza krwi zawierających od 13 do 60% TAG. Pod wpływem tego enzymu następuje modyfikacja zawartości, tak w zakresie ilości, jak również jakości składników frakcji. Enzym HL uczestniczy także w transporcie pozareceptorowym frakcji lipoproteinowych, ponieważ wpływa na wychwyt przez wątrobę resztkowych lipoprotein. Należy do tej samej grupy esteraz co enzym LPL.

Podfrakcje HDL₃ w osoczu kontaktują się z frakcjami chylomikronów i VLDL. Następuje wówczas pobranie FC przez HDL₃. Po estryfikacji FC zwiększa się ilość lipidów i HDL₃ przekształca się w HDL₂, cząstki większe, jednak o mniejszej gęstości i kształcie również kulistym. Odwrotnie, zamianę cząstek podfrakcji HDL₂ w HDL₃ powoduje zmniejszenie zawartości CE i fosfolipidów PL. Białko PLTP transportuje fosfolipidy pomiędzy frakcjami HDL₃ a degradowanymi chylomikronami i VLDL. Cząstki frakcji HDL₃ odbierają cholesterol z tkanek obwodowych przy pomocy białka ABCA1 (ATP – binding cassette transporter 1 – ABCA1) oraz pośredniczą w przeniesieniu części FC do wątroby. Białko to należy do dużej nadrodziny transporterów mających domenę wiążącą ATP. Występowanie tych białek wykazano w błonie plazmatycznej oraz w błonie aparatu Golgiego zarówno komórek tkanek pozawątrobowych, jak i komórek wątroby oraz jelita. Wykazuje ono powinowactwo do apolipoprotein apoA-I, A-II oraz A-IV (Wade, Owen, 2001).



Rysunek 7. Metabolizm niektórych frakcji lipoproteinowych w osoczu krwi.

Apolipoproteiny: A, C-II, C-III, B-48, B-100, E; TG – triacyloglicerole, CE – estry cholesterolu, FC – wolny cholesterol, PL – fosfolipidy, LPL – lipaza lipoproteinowa, HL – lipaza wątrobowa, LCAT – acylotransferaza lecytyna – cholesterol, CETP – białko przenoszące estry cholesterolu, PLTP – białko przenoszące fosfolipidy, VLDL – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, LRP – białko łączące lipoproteiny, SR-B1 – receptor, LDLR – receptor frakcji LDL.

Źródło: opracowanie własne.

Cholesterol należący do związków mających układ cyklopentanoperhydrofenantrenu nie ulega degradacji w organizmie człowieka, musi więc być wydalany z wątroby pod postacią składników żółci do jelita w roztworze micelarnym, w skład którego wchodzi 5% FC oraz 80% kwasów żółciowych, a także 15% fosfolipidów (głównie fosfatydylocholin). Kwasy żółciowe, podobnie jak fosfolipidy, mają właściwości detergentów, tworzą więc roztwory micelarne. Z całości FC znajdującego się w żółci tylko 4% występuje w formie zestryfikowanej długłańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Biotransformacja FC do kwasów żółciowych zachodzi więc w wątrobie w ciągu całej doby, przy czym z nieporównywalnie większą szybkością po posiłkach niż w okresach międzytrawiennych. Przyjmuje się, że szybkość syntezy FC w komórkach wszystkich tkanek i narządów jest regulowana przede wszystkim poprzez wpływ na enzymy biorące udział w tym torze metabolicznym. Może to być regulacja na poziomie transkrypcji bądź translacji oraz przez bezpośredni wpływ na aktywność tych enzymów. Szybkość syntezy FC w większości tkanek i narządów pozawątrobowych jest znacznie wolniejsza niż w jelicie oraz w wątrobie ze względu na małą w ich komórkach pulę NADPH+H⁺ i niewielką ilość peroksydomów.

Niezestryfikowany cholesterol jest przenoszony za pośrednictwem białka CETP z HDL₃ do frakcji VLDL oraz LDL. W płynie śródtkankowym białko ABCA1 łączy się przez apoA-I z podfrakcją pre- β -HDL. Następuje wówczas usuwanie zbyt dużej ilości FC z tkanek pozawątrobowych. Pozbywanie się CE z cząstek frakcji HDL₂ zachodzi za pośrednictwem receptora SR-B1 (scavenger receptor class B) (Shen, Azhar, Kraemer 2018). Białko to występuje na powierzchni naczyń sinusoidalnych wątroby, choć stwierdzono także jego obecność w błonie plazmatycznej innych tkanek. Białko SR-B1 łączy się z podfrakcją HDL₂ poprzez białko apoA-I, w mniejszym stopniu także poprzez apoA-II. Obecność i gęstość receptorów SR-B1 w błonie hepatocytów wpływa zatem na prawidłowy przebieg odwrotnego transportu cholesterolu (von Eckardstein, Nofer, Assmann, 2001). Schemat metabolizmu niektórych frakcji lipoproteinowych przedstawiono na rysunku 7.

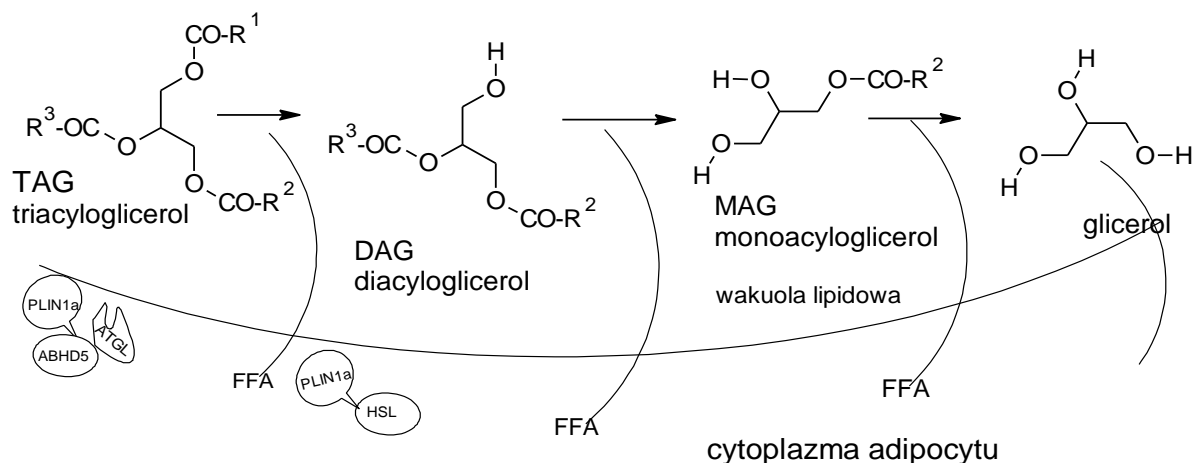
2.5. Lipoliza wewnątrzkomórkowa

Lipoliza wewnątrzkomórkowa jest procesem dostarczającym wolnych kwasów tłuszczowych, jako źródła energii dla innych narządów (Ahmadian i in., 2007). Proces ten dominuje w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na energię (wysiłek fizyczny, zimno) i w sytuacjach stresowych, czy w okresie głodu.

Lipoliza podlega ścisłej regulacji hormonalnej za pomocą hormonów lipolitycznych takich jak katecholoaminy, adrenalina, noradrenalina hormon adrenokortykotropowy (ACTH, adrenocorticotropic hormone), hormon tyreotropowy (TSH, thyroid stimulating hormone), hormon wzrostu (GH, growth hormone), wazopresyna, glukagon, testosteron oraz estradiol. Głównymi regulatorami procesu lipolizy są katecholaminy, które wiążąc się z receptorami β_3 adrenergicznymi na powierzchni wakuoli (kropli lipidu), rozpoczynają kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych.

Podczas wysiłku fizycznego lipolizę nasila peptyd natriuretyczny, który wiąże się z receptorem typu A umieszczonym w błonie adipocytów. Następuje wówczas indukcja lipolizy. W przypadku niskiego stężenia peptydu natriuretycznego obserwowano zmniejszenie szybkości lipolizy (Clerico, Recchia, Passino, Emdin, 2006). Uważa się, że ten stan może być przyczyną otyłości. Wykazano, że u osób otyłych lub z nadwagą stężenie peptydów natriuretycznych jest niższe niż u osób z prawidłową masą ciała (Wang i in., 2011).

W procesie lipolizy biorą udział głównie lipaza triacyloglicerolowa (ATGL) i lipaza hormonozależna (HSL) (Lafontan, Langin, 2009). Lipaza ATGL jest charakterystyczna dla adipocytów i jej aktywność odpowiada za hydrolizę TAG do DAG. Powstałe cząsteczki DAG, przy udziale lipazy HSL, zostają rozszczepione do MAG i FFA (Lafontan, Langin, 2009). Lipaza HSL jest wewnątrzkomórkową obojętną lipazą, która jest zdolna do hydrolizowania TAG, DAG, MAG i estrów cholesterolu (CE), z preferencją dla DAG i CE (Kraemer, Shen, 2002). Aktywność enzymu HSL jest wyznacznikiem zdolności lipolitycznych w tkance WAT. Perilipina i inne białka umieszczone na powierzchni wakuoli są także silnymi regulatorami lipolizy. Ostatnim etapem tego procesu katabolicznego jest hydroliza monoacylogliceroli, katalizowana przez lipazę monoglicerydu. W wyniku tego następuje wytworzenie jednej cząsteczki glicerolu i kolejnej trzeciej cząsteczki FA (rysunek 8).



Rysunek 8. Degradacja TAG w wakuoli adipocytu.

Źródło: opracowanie własne.

W procesie lipolizy powstające cząsteczki FFA, po przetransportowaniu do krążenia, mogą zostać wykorzystane przez inne tkanki do procesu β -oksydacji. Proces ten aktywnie zachodzi w mitochondriach komórek wielu tkanek. W procesie tym powstaje acetylokoenzym A (acetylo-CoA), który może zostać włączony w cykl kwasu cytrynowego, a następnie w proces fosforylacji oksydacyjnej. Glicerol powstały w procesie hydrolizy TAG jest wchłaniany w wątrobie, a następnie ulega fosforylacji i utlenieniu do fosfodihydroksyacetonu, który z kolei izomeryzuje do aldehydu 3-fosfoglicerynowego. Cząsteczki tego związku mogą być zużyte w glikolizie lub glukoneogenezie. Możliwe jest zatem przekształcenie w wątrobie glicerolu w pirogronian lub glukozę zależnie od zapotrzebowania komórek. Natomiast w wyniku redukcji fosfodihydroksyacetonu dochodzi do odtworzenia glicerolu koniecznego do syntezy TAG w adipocytach tkanki tłuszczowej (Olszanecka-Glinianowicz, Zahorska-Markiewicz, 2008).

Tempo lipolizy zależy od dostępności wewnątrzkomórkowego adenozyntrifosforanu (ATP). W okresach głodu lub wzmożonego wysiłku katecholaminy wiążąc się z receptorami β -adrenergicznymi, aktywują cyklazę adenylanową, aby zwiększyć poziom cAMP i aktywować kinazę białkową A. Kinaza ta jest niezbędna do reakcji fosforylacji lipazy HLS i perylipin związanych z błoną wakuoli lipidowej. Po reakcji fosforylacji następuje przemieszczenie HSL z cytozolu adipocytu do wnętrza wakuoli lipidowej (Shen i in., 2011). Wówczas następuje reakcja rozpadu hydrolitycznego DAG do MAG i cząsteczki kwasu tłuszczowego (rysunek 5). Dodatkowo w okresie tym następuje zwiększenie ekspresji lipazy ATGL przy udziale glikokortykoidów co umożliwia rozpad cząsteczek TAG do DAG i FFA (Morak i in., 2012; Schoiswohl i in., 2015).

W nadmiarze kwasy tłuszczowe indukują odporność na działanie insuliny, która służy do regulacji metabolizmu glukozy w mięśniach szkieletowych i wątrobie. Duża wartość szybkości reakcji lipolitycznych jest związana z niską wrażliwością na insulinę. Uważa się, że insulinooporność (lub mała wrażliwość na insulinę) jest istotnym czynnikiem powikłań związanych z otyłością, takich jak cukrzyca typu 2 i choroby sercowo-naczyniowe. W leczeniu oporności na insulinę związanej z otyłością duże nadzieje pokładane są w częściowej inhibicji lipolizy tkanki tłuszczowej. W badaniach Girousse i in. obserwowali, że przy ograniczeniu procesu lipolizy następowała poprawa metabolizmu glukozy. Obserwowano także wzrost wychwytu glukozy w tkance WAT i mięśniach szkieletowych oraz zwiększenie lipogenezy *de novo* (Girousse i in., 2013).

W stanie po posiłku wiązanie insuliny z receptorem powoduje obniżenie poziomu cAMP i zmniejszenie lipolizy. Insulina hamuje również ekspresję genu dla lipolizy ATGL. Ostatnie badania wykazały, że lipoliza ATGL jest regulowana głównie przez prostaglandynę E₂(PGE₂) oraz poprzez fosfolipazę A₂ specyficzną dla tkanki tłuszczowej (Lafontan, Langin, 2009). Lipolityczną aktywność wykazuje też leptyna, która zmniejsza biosyntezę triacylogliceroli w wątrobie i tkance tłuszczowej (Elimam, Kamel, Marcus, 2002).

Czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , – tumor necrosis factor α) i IL-6 nasilają proces lipolizy, a insulina hamuje ją w tkance podskórnej. Tkanka tłuszczowa VAT jest oporna na hamujące działanie insuliny, dlatego adipocyty trzewne są źródłem dużych ilości FFA. W hipertrofii adipocytów podskórnych wrażliwość na antylipolityczne działanie insuliny jest osłabiona, dlatego nasila się lipoliza oraz uwalnianie FFA. Nabywanie i uwalnianie FFA z adipocytów ma zasadnicze znaczenie dla regulacji homeostazy energetycznej organizmu. Jeśli szybkość lipolizy jest większa niż restryfikacji – to FFA są uwalniane do krążenia i transportowane do wątroby, mięśni i brunatnej tkanki tłuszczowej. W mięśniach podczas wysiłku fizycznego dochodzi do utleniania FFA, w wątrobie stanowią one substrat do tworzenia TAG i VLDL.

Istnieje silny związek pomiędzy lipolizą tkanki WAT a wskaźnikami insulinooporności niezależnie od masy tłuszczu w organizmie. U ludzi zdolność lipolityczna tkanki WAT może przyczyniać się do kontrolowania wrażliwości na insulinę. Przy zmniejszonej zdolności lipolitycznej może następować zwiększone gromadzenie TAG w tkance tłuszczowej, co prowadzi do rozwoju otyłości.

Podsumowując, degradacja TAG frakcji lipoproteinowych zachodzi w osoczu krwi, jak również w komórkach wszystkich tkanek i narządów. W pierwszym przypadku są to frakcje bogate w lipidy (TAG, CE, FC), zaś w drugim frakcje resztkowe oraz HDL. Zawsze jest to jednak proces kilkietapowy, w którym biorą udział różne białka, w tym enzymy, apolipoproteiny, regulatory poszczególnych reakcji, a także receptory. Enzymy można podzielić na katalizujące bezpośrednio hydrolizę TAG, takie jak: LPL, HL i LAL oraz enzymy, które z punktu widzenia hydrolizy TAG działają w procesie degradacji frakcji lipoproteinowych tylko pośrednio. Przykładem takiego enzymu może być białko regulatorowe LCAT. Powstające po reakcji hydrolitycznego rozpadu kwasy tłuszczowe pełnią cztery podstawowe funkcje fizjologiczne: (1) są składnikami budulcowymi glicerofosfolipidów i sfingolipidów, (2) uczestniczą w kowalencyjnej modyfikacji białek, (3) są materiałem energetycznym (rozpad TAG prowadzi do uwolnienia energii), (4) pochodne kwasów tłuszczowych są wtórnymi przekaźnikami informacji.

3. Enzymy regulatorowe przemiany lipidowej

3.1. Lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase, LPL)

Lipaza lipoproteinowa (LPL) jest enzymem związanym z endotelium tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego. Enzym ten uczestniczy w hydrolizie chylomikronów oraz VLDL, ułatwia transport FFA do wnętrza komórek i jednocześnie uwalnia składowe do syntezy cholesterolu frakcji HDL. Enzym LPL występuje w trzech izoformach, których masa cząsteczkowa wynosi od 60 do 72 kDa, zależnie od tkanki. Początkowo LPL jest syntetyzowana w komórkach podnabłonkowych w postaci nieaktywnej. Trzykrotna glikozylacja enzymu prowadzi do powstania formy aktywnej, która przenoszona jest do błony komórkowej, wydzielana i transportowana do śródbłonna naczyń włosowatych, gdzie wiąże się z proteoglikanem – siarczanem heparanu lub siarczanem dermatanu proteoglikanów. Proteoglikany zawierające siarczan heparanu, bądź siarczan dermatanu są połączone z błoną cytoplazmatyczną komórek nabłonkowych za pomocą glikozylofosfatydyloinozytoli, zaś LPL łączy się z drugim końcem łańcucha siarczanu heparanu lub siarczanu dermatanu, co powoduje, że enzym szczelnie przylega do nabłonka. Aktywność LPL i jej synteza kontrolowana jest przez kilka hormonów, z których najważniejszym jest insulina. Zarówno insulina, prolaktyna, jak i glikokortykosterydy podwyższają aktywność enzymu w tkance tłuszczowej. Aktywność LPL jest silnie hamowana przez roztwór chlorku sodu oraz siarczanu protaminy. Inhibitorami lipazy LPL są także adrenalina, glukagon, hydrokortyzon oraz estradiol (Piskorska, Kopieczna-Grzebieniak, 1990). Niedoczynność tarczycy ma wpływ na obniżenie aktywności LPL w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej i w mózgu. Natomiast w nadczynności tarczycy obserwuje się wzrost aktywności enzymu, zwłaszcza w tkance mięśniowej (Szafran, 1990).

Aktywnością LPL kierują również adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową. Leptyna, IL-6 i TNF α zmniejszają jej aktywność, natomiast adiponektyna powoduje zwiększenie aktywności tego enzymu.

3.2. Lipaza wątrobowa (hepatic lipase, HL)

Lipaza HL bierze udział w metabolizmie wszystkich lipoprotein osocza krwi zawierających od 13 do 60% TAG. Powodując modyfikacje zawartości, tak w zakresie ilości, jak i jakości składników frakcji, wpływa na wychwyt przez wątrobę resztkowych lipoprotein. Jest to transport pozareceptorowy frakcji lipoproteinowych. Należy do tej samej grupy esteraz co przedstawiona powyżej LPL.

Cząsteczka tego enzymu powstaje w siateczce śródplazmatycznej hepatocytów, następnie jest transportowana do błony komórkowej, aby ulec sekrecji i zyskać aktywność katalityczną, musi być poddana procesowi glikozylacji. Enzym HL funkcjonuje jako hydrolaza acyloglicerolu, katalizująca rozpad TAG w remnantach chylomikronów, IDL i HDL i jako fosfolipaza zamieniająca frakcję HDL₂ bogatą w fosfolipidy w HDL₃ (Zambon i in., 2000). Hydroliza pewnej ilości fosfolipidów zawartych w otoczce chylomikronów resztkowych, a także cząstek IDL i HDL umożliwia zmianę jej struktury, prowadzącą do odsłonięcia fragmentu białka apoE wiążącego się z receptorami błony cytoplazmatycznej hepatocytów. Wykazując aktywność fosfolipazową, umożliwia metabolizm białka apoE oraz kompleksów białkowo-lipidowych zawierających tę apolipoproteinę. Przede wszystkim HL odgrywa istotną rolę w degradacji cząstek frakcji HDL przez wątrobę. Wykazano, że HL wiąże się głównie z cząstkami podfrakcji HDL₂ preferencyjnie hydrolizując zawarte w warstwie powierzchniowej DAG, TAG i fosfolipidy. W wyniku działania HL powstają kwasy tłuszczowe, glicerol, a także lizofosfolipidy, które wiążą się z albuminami osocza krwi.

Degradacja HL zachodzi w wątrobie przede wszystkim przy udziale receptorów LRP, z którymi tworzy ona kompleks LRP-HL. W lizosomach kompleks ten ulega hydrolizie. Uwolnione białko LRP wraca na powierzchnię błony hepatocytu, natomiast enzym HL jest degradowany. Wpływ na szybkość tworzenia kompleksu LRP-HL ma białko RAP (receptor-associated protein), bowiem ogranicza ono ten proces.

Obniżony poziom hormonów tarczycy (tyroksyny i trójiodotyroniny) oraz insuliny wywołuje zmniejszenie aktywności enzymu HL. Podobny efekt powoduje apoA-II i nadmierna ilość apoA-I. Działanie stymulujące HL wykazuje hormon wzrostu, bowiem reguluje proces translacji tego enzymu (Sadurska, Skalska-Hilgier, 2001).

3.3. Lipaza lizosomalna (lysosomal acid lipase, LAL)

Lizosomalna kwaśna lipaza (kwaśna estraza, hydrolaza estrów cholesterolu, LAL) to jeden z enzymów biorących udział w rozkładzie estrów. Enzym LAL należy do enzymów działających w komórkach, w których powstaje. Występuje w lizosomach komórek wszystkich tkanek i narządów. Jest ona glikoproteiną występującą w dwóch izoformach o masie cząsteczkowej 41 i 46 kDa. Posiada białkową domenę katalityczną zawierającą reszty seryny. LAL hydrolizuje CE oraz mono-, di- i triacyloglicerydy, które są dostarczane do lizosomów za pośrednictwem receptora LDLR. Enzym ten degraduje cząsteczki frakcji LDL, co powoduje uwolnienie FC i metabolitów fosfolipidów, które są kolejno wykorzystywane przez komórkę do syntezy lipidów złożonych *de novo* (Sheriffs, Du, Grabowski, 1995).

Niedobór lipazy LAL jest przyczyną akumulacji CE i TAG w wątrobie, śledzionie i innych narządach. Deficyt LAL jest przyczyną chorób metabolicznych, tj. choroby Wolmana, kiedy niedobór aktywności jest bardzo duży, a także choroby spichrzania estrów cholesterolu, kiedy niedobór jest mniejszy. Obie choroby dziedziczone są autosomalnie recesywnie, tzn. że oboje rodzice są nosicielami. Każde z rodzeństwa ma 25% szans na chorobę i 75%, aby być zdrowymi.

Ograniczenie lub brak enzymu LAL prowadzi do masywnego gromadzenia się TAG oraz CE w większości tkanek, szczególnie w wątrobie i śledzionie i prawie zawsze prowadzi do zgonu jeszcze w okresie niemowlęcym. Nieprawidłowości metabolizmu lipidów stają się klinicznie widoczne już w pierwszych tygodniach życia. Głównymi objawami są: narastające powiększenie wątroby i śledziona, podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz ciężka hipercholesterolemia, wymioty, tłuszczowe stolce, zahamowanie rozwoju oraz zwapnienie nadnerczy (Bernstein, Hülkova, Bialer, Desnick, 2013).

3.4. Lipaza hormonozależna (Hormone-sensitive lipase/cholesterol esterase, HSL)

W 1981 roku hormonozależną lipazę (HSL) wyizolowano z adipocytów człowieka. Stwierdzono wówczas, że enzym ten katalizuje reakcje hydrolizy nie tylko TAG, lecz także CE. W 2004 roku Międzynarodowa Unia Biochemii i Biologii Molekularnej (IUBMB) dokonała zmiany nazwy enzymu na hormonozależna lipaza/esteraza cholesterolowa (HSL).

Hormonozależna lipaza/esteraza cholesterolowa jest enzymem o niskiej specyficzności substratowej. Enzym ten wykazuje najwyższe powinowactwo do diacylogliceroli (DAG), 10-krotnie wyższe niż do TAG oraz 5-krotnie wyższe niż do monoacylogliceroli (MAG). Preferencyjnie hydrolizuje wiązania estrowe TAG w pozycjach 1 i 3. Enzym ten nie działa zaś na fosfolipidy. Spośród enzymów lipolitycznych HSL wyróżnia się odpornością na niskie temperatury.

Hormonozależna lipaza/esteraza cholesterolowa (HSL), kodowana jest przez gen LIPE. Jest ona enzymem należącym do hydrolaz serynowych. Fosforylacja reszt serynowych domeny regulatorowej HSL jest sygnałem do jej oddziaływania z innymi białkami. Po fosforylacji HSL przemieszcza się do wnętrza wakuoli lipidowej i katalizuje reakcje rozpadu głównie DAG, ale również TAG, MAG, a także estrów cholesterolu, steroidowych estrów kwasów tłuszczowych, estrów retinolu i estrów p-nitrofenylowych. Wykazuje preferencję dla wiązania 1- lub 3-estrowego swojego substratu diacyloglicerolu.

Enzym HSL jest wewnątrzkomórkową obojętną lipazą występującą w wielu różnych tkankach. Obecność enzymu HSL została zidentyfikowana w tkance tłuszczowej oraz w korze nadnerczy, jądrach, jajnikach, łożysku, gruczole sutkowym. Enzym HSL występuje też w komórkach α i β wysp Langerhansa trzustki, nabłonku jelitowym, mięśniu sercowym, mięśniach szkieletowych i makrofagach. W tkance tłuszczowej enzym HSL cechował się najwyższą aktywnością. Była ona ok. 3 razy wyższa niż w korze nadnerczy, 15 razy wyższa niż w mięśniu sercowym i 30 razy wyższa niż w makrofagach. Aktywność enzymatyczna HSL jest zwiększona w odpowiedzi na hormony, które podwyższają wewnątrzkomórkowe poziomy białka cAMP.

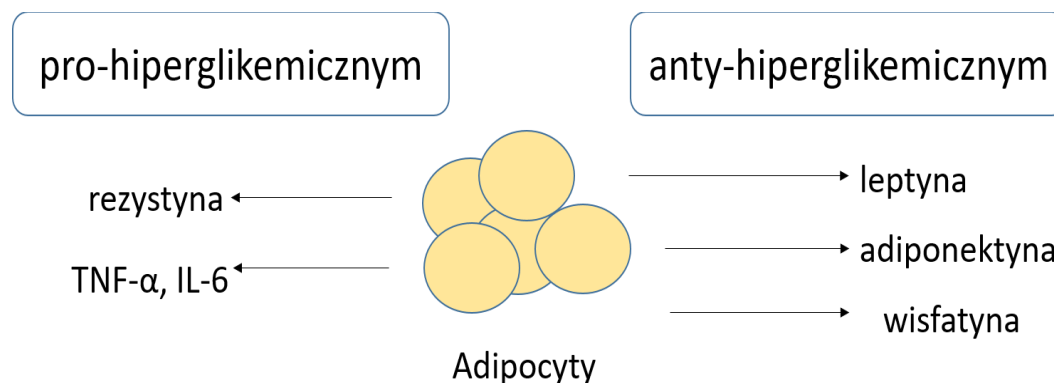
3.5. Lipaza triglicerydowa (ATGL)

Lipaza triglicerydowa (ATGL) jest kluczowym enzymem, zaangażowanym w degradację wewnątrzkomórkową triacylogliceroli. ATGL ulega ekspresji w zasadniczo wszystkich tkankach, szczególnie adipocytach, gdzie katalizuje lipolizę.

ATGL występuje zarówno w cytosolu, jak i na powierzchni dużych kropli lipidowych. Pod wpływem pobudzenia ścieżki sygnałowej kinazy A za pośrednictwem receptorów β -adrenergicznych, ATGL przemieszcza się na powierzchnie małych kropli lipidowych (Bezaire i in., 2009; Wang i in., 2011). W wyniku fosforylacji przez kinazę A, perylipiny, które spłaszczają krople lipidowe, uwalniają białko CGI-58 (comparative gene identification-58), które przyłącza się do ATGL pobudza jej aktywność (Schweiger i in., 2006). Lipaza ATGL podobnie jak HSL jest też pośrednio związana z pobudzaniem lipolizy przy udziale białka $TNF\alpha$. Jakkolwiek $TNF\alpha$ jak również CGI-58 nie wpływa bezpośrednio na poziom syntezy obu lipaz, to pobudzają lipolizę poprzez hamowanie produkcji selektywnego inhibitora ATGL, G0S2 (ang. G0/G1 switch gene 2) oraz perylipin, blokujących dostęp enzymu do kropli lipidowych (Yang i in., 2011).

4. Znaczenie adipocytokin w przemianie lipidowej

Poznanych zostało wiele adipocytokin, wśród których można wyróżnić substancje o działaniu pro-hiperglikemicznym (zmniejszającym wrażliwość tkanek na insulinę – IL-6), a także anty-hiperglikemicznym (zwiększającym wrażliwość tkanek na insulinę – leptyna, adiponektyna, omentyna, wisfatyna). Podział głównych adipocytokin ilustruje rysunek 9.



Rysunek 9. Podział głównych adipocytokin syntezowanych przez adipocyty.

Źródło: opracowanie własne.

Badania dotyczące tkanki tłuszczowej jako organu produkującego wydzieliny endokrynne zapoczątkowane zostały zidentyfikowaniem leptyny, substancji o plejotropowym działaniu. Dokonał tego zespół Friedmana i wówczas tkanka tłuszczowa została uznana jako interesujący materiał badawczy (Zhang i in., 1994). W ten sposób odkryto inne białka syntezowane przez adipocyty, a są to: adiponektyna, rezystyna, apelina, waspina, wisfatyna, omentyna, chemeryna, adipolina (Van de Voorde, Pauwels, Boydens, Decaluwé, 2013; Raucci i in., 2013).

Gokhan i in. dowiedli, że tkanka tłuszczowa oprócz adipocytokin wydziela również czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) (Hotamisligil, Shargill, Spiegelman, 1993). Uysal i in. udowodnili, że ta prozapalna cząsteczka wpływa ujemnie na transdukcję sygnału insulinowego i odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu insulinooporności (Uysal, Wiesbrock, Marino, Hotamisligil, 1997). Po odkryciu innych cząsteczek prozapalnych takich jak interleukiny, CRP, PAI-1 wydzielanych przez adipocyty, stwierdzono, że otyłość jest chorobą związaną w występowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu (Wozniak, Gee, Wachtel, Frezza, 2009; Van de Voorde, Pauwels, Boydens, Decaluwé, 2013).

Hormony uwalniane przez adipocyty tkanki tłuszczowej VAT trafiają do żyły wrotnej, a z nią bezpośrednio do wątroby, gdzie wpływają na jej czynność. Nadmiar tkanki VAT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań metabolicznych. Natomiast w podskórnej tkance tłuszczowej produkowane przez adipocyty hormony trafiają do krążenia ogólnego, przy czym w tej tkance syntezowane są większe ilości leptyny i adiponektyny (Kershaw, Flier, 2004). Adipokiny pełnią rolę mediatora i biorą aktywny udział w funkcjach metabolicznych, a są to głównie: leptyna, adiponektyna, czynnik zwiększający kolonie komórek PBP (ang. visefatin), rezystyna, a także białko wiążące się z retinolem-4 (Deepa, Dong, 2009). Te hormony łatwo też przechodzą przez barierę krew-mózg, docierają do głównego miejsca działania zlokalizowanego w okolicy podwzgórza, tym samym wpływają na równowagę sytości i głodu.

4.1. Funkcja i rola leptyny jako hormonalnego wyznacznika otyłości

Leptyna została odkryta dopiero w połowie lat 90. XX wieku i jest hormonem polipeptydowym, wytwarzanym głównie w tkance tłuszczowej WAT przez dojrzałe adipocyty, w większym stopniu w tkance podskórnej niż trzewnej (Zhang i in., 1994; Wang i in., 2000; Śledzińska, Liberek, Kamińska, 2009). Jako hormon leptyna ma niezwykle szeroki zakres działania. Białko to bezpośrednio lub za pośrednictwem układu współczulnego bierze udział w regulacji metabolizmu energetycznego.

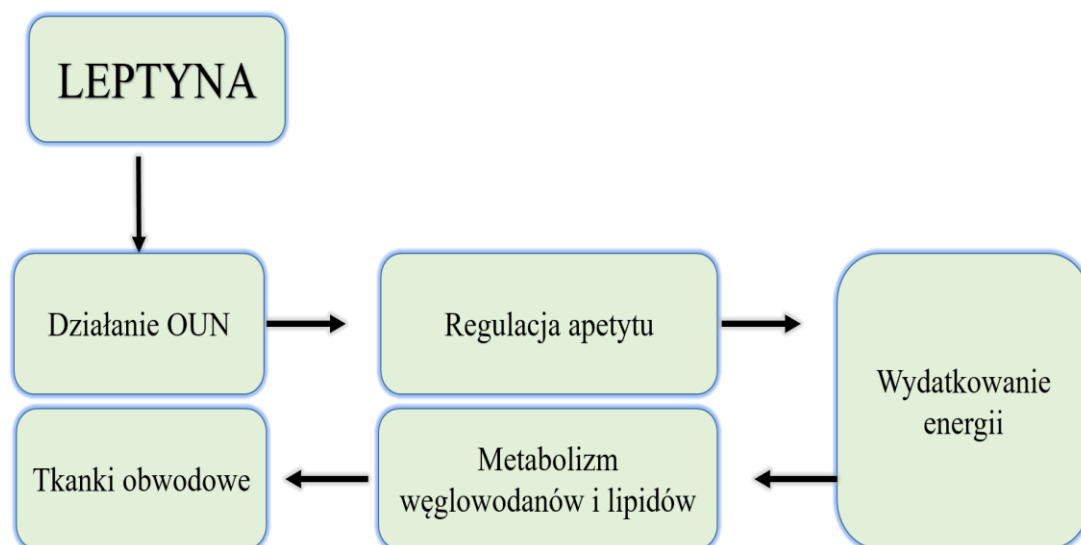
Jej syntezę stwierdzono także w komórkach innych narządów, m.in. żołądka, łożyska, mięśni szkieletowych i mózgu (Wang i in., 2000; Haris, 2014). Leptyna jest wydzielana w sposób ciągły, jednak szybkość wydzielania tego hormonu może być zwiększona lub zmniejszona niezależnie od regulacji ekspresji mRNA leptyny, gdyż w adipocytach znajdują się zapasy leptyny w postaci małych pęcherzyków (Roh, Thoidis, Farmer, Kandror, 2000; Ye, Than, Zhao, Goh, Chen, 2010).

Stężenie leptyny we krwi zależy od płci. U kobiet o takim samym BMI jest ono wyższe i wynosi ok. 7-13 ng/dl niż u mężczyzn (1-5 ng/dl). Jest to najprawdopodobniej spowodowane faktem, że procentowa zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet w masie ciała jest większa niż u mężczyzn. Na stężenie leptyny oprócz płci wpływa także masa tkanki tłuszczowej i wielkość adipocytów. Oba te parametry są dodatnio skorelowane z biosyntezą leptyny w tkance tłuszczowej i stężeniem tej adipokiny w krążeniu (Frederich i in., 1995).

Jest ona uwalniana z adipocytów pulsacyjnie niezależnie od zmian związanych z ilością krążącej leptyny. Sinha i in. (1996) stwierdzili, że u ludzi leptyna osiąga wyższe stężenie w nocy niż w ciągu dnia. Ilość kalorii pobieranych z pożywieniem ma również wpływ na syntezę i uwalnianie leptyny. Ilość leptyny znacząco maleje przy stosowaniu diety z ograniczoną kalorycznością i przy spadku masy ciała. W stanie głodzenia zmniejszone stężenie leptyny jest sygnałem dla centralnego systemu nerwowego o konieczności oszczędzania energii. W stanie przewlekłego głodzenia dochodzi do zwiększenia wydzielania glikokortykosteroidów (GC) oraz ACTH i wówczas następuje obniżenie aktywności układu współczulnego. Podana w takich okolicznościach leptyna normalizuje wydzielanie hormonów leptynozależnych. Zwiększenie stężenia leptyny u osób otyłych powoduje natomiast obniżenie transportu leptyny przez barierę krew – mózg i może prowadzić do rozwoju oporności na leptynę.

Odpowiedź leptyny na spożyty posiłek koreluje także z indeksem glikemicznym posiłku. Wykazano związek między ekspresją i wydzielaniem leptyny a stymulacją insulinową, wychwytem glukozy komórkowej i dostępnością substratów energetycznych (Ricci, Fried, Mittleman, 2000; Cammisotto, Gelinas, Deshaies, Bukowiecki, 2005). Do wzrostu stężenia leptyny mogą przyczyniać się także zmiany w poziomach glukozy we krwi, aminokwasach i lipidach.

U osób szczupłych wrażliwych na leptynę, krótkotrwałe zwiększenie stężenia tego hormonu w krążeniu powoduje uczucie sytości. Jednak brak wpływu zwiększonego stężenia leptyny na przyjmowanie pokarmu może odzwierciedlać rozwój oporności na leptynę (Münzberg, Flier, Bjørbæk, 2004). Poszukiwane są mechanizmy, które wyjaśniają zdolność adipocytów do wytwarzania leptyny w celu dopasowania jej ilości do poziomu oporności, co może mieć kluczowe znaczenie dla ograniczenia przyrostu masy ciała. Prawdopodobnie związane jest to z istniejącymi izoformami receptora leptyny (ObRa-ObRe). Istnieje wiele izoform tego receptora, które mają różną długość wewnętrzkomórkowych sekwencji, co sugeruje, że mają odmienny wpływ na transportowanie leptyny przez barierę krew-mózg oraz pośredniczenie w lizosomalnej degradacji tego hormonu (Bates i in., 2003). Działanie leptyny na organizm przedstawiono na rysunku 10.



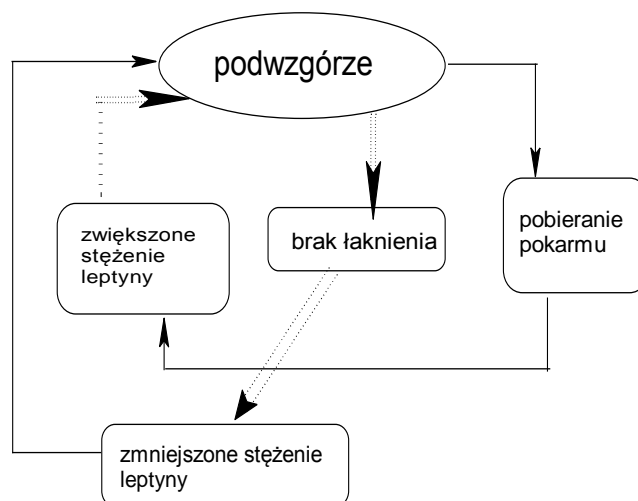
Rysunek 10. Leptyna i jej oddziaływanie w organizmie.
Źródło: opracowanie własne.

ObRe jest krążącym białkiem receptorowym, które jest wytwarzane przez rozszczepienie zewnątrzkomórkowej domeny receptorów leptyny zarówno o długiej, jak i krótkiej fazie. ObRe sekwestruje leptynę w krążeniu i dlatego może regulować aktywność biologiczną tego hormonu (Zastrov i in., 2003). Sinha i in. (1998) stwierdzili, że u osób szczupłych ilość leptyny związanej z tym receptorem przeważa nad wolną leptyną, ale wraz z rozwojem otyłości wzrasta stężenie leptyny, natomiast ilość receptorów ObRe nie zmienia się. Wykazano, iż mutacje w obrębie genu ObRa prowadzą zarówno u myszy, jak i u człowieka do zaburzeń syntezy leptyny. Skutkiem tego jest wzmożone łaknienie, które może prowadzić do otyłości. Pobieranie pokarmu w takim przypadku nie powoduje uczucia sytości i nie obniża apetytu. Natomiast podanie leptyny egzogennej wpływa na zmniejszenie spożywania pokarmu, obniżenie insulinooporności oraz masy ciała (Mazur, Matusik, Małecka, 2010).

Niskie stężenie leptyny we krwi lub mutacje receptora leptyny, a zwłaszcza w podwzgórzu, które nie wykazują wrażliwości na ten hormon, uznano za przyczynę otyłości. Leptyna poprzez receptory ObRa umieszczone w podwzgórzu, w jądrze łukowatym, hamuje biosyntezę neuropeptydu Y i białka z rodziny aguti (AGRP, aguti – related peptide), co powoduje zmniejszenie przyjmowania pokarmu i stymulację wydatku energii.

Stwierdzono, że leptyna wpływa na procesy lipogenezy, bowiem działa hamująco na proces biosyntezy TAG w mięśniach szkieletowych. Przy udziale leptyny zmniejsza się także ilość FFA w adipocytach, wątrobie i w mięśniach szkieletowych.

Wysoki poziom leptyny może, poprzez aktywację neuronów podwzgórza, zwiększać uwalnianie katecholamin, adrenaliny i noradrenaliny, które powodują wzrost fosforylacji czynnika regulującego ekspresję genów związanych z hydrolizą TAG i utlenianiem FFA. Poza tym leptyna hamuje działanie enzymów biorących udział w syntezie lipidów takich jak karboksylaza acetylo-CoA (ACC), syntaza kwasów tłuszczowych (FAS), syntaza acetylo-CoA (ACS) i acetylotransferaza diacyloglicerolowa (GPAT). Na podstawie badań Shen i in. (2014) stwierdzili, że u szczurów leptyna powoduje wzrost aktywności nerwów współczulnych w tkance WAT. Jest to bodziec prowadzący do zwiększonego uwalniania kwasów tłuszczowych i glicerolu przez tę tkankę do komórek tkanek z nią sąsiadujących.



Rysunek 11. Wpływ leptyny na pobieranie pokarmu.

Źródło: opracowanie własne.

Leptyna uczestniczy w regulacji wrażliwości tkanek na insulinę, a także bierze udział w ograniczaniu procesu glukoneogenezy w wątrobie. Wpływając aktywująco na kinazę białkową aktywowaną przez AMP (AMP-activated protein kinase) w mięśniach szkieletowych, zwiększa transport glukozy do komórek mięśniowych, jak również przyspiesza lipolizę w komórkach tkanki tłuszczowej (Dziewulska, Dobrzyń, Dobrzyń, 2010). Aktywowana kinaza białkowa (AMPK) odgrywa kluczową rolę jako czujnik energii w kontroli bilansu energetycznego. Enzym ten wpływa na wychwytywanie glukozy z krwioobiegu oraz uczestniczy w procesie utleniania kwasów tłuszczowych. Enzym AMPK hamuje inny proces metaboliczny, który pochłania energię poprzez glukoneogenezę, syntezę białek i mechanizmy lipogenezy.

Po wpływie leptyny następuje ograniczenie procesu glukoneogenezy wątrobowej i obniżenie stężenia glukozy we krwi. Morton i in. (2005) dowiedli, że działanie anaboliczne leptyny jest podobne do insuliny. Wpływ leptyny na zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia lipidów i poprawę insulinowrażliwości komórek opiera się także o aktywację receptorów PPAR- α . Mechanizm ten powoduje zwiększenia ekspresji genów dla enzymów uczestniczących w procesie β -oksydacji, tj. acetylotransferazy karnitynowej (CPT-1) oraz oksydazy acylo-CoA (AOX).

Leptyna jest anorektycznym peptydem, który działa na podwzgórze w celu modulowania przyjmowania pokarmu, masy ciała i zapasów tłuszczu (rysunek 11). Zakłócenia w ilości leptyny mogą prowadzić do problemów z metabolizmem węglowodanów, tłuszczu, co w konsekwencji wiedzie do stanu otyłości i cukrzycy typu 2. Badania wskazują jednak, że rola leptyny jest znacznie szersza niż regulacja przyjmowania pokarmu.

4.2. Funkcja i rola adiponektyny hormonu regulatorowego przemiany węglowodanowolipidowej

Adiponektyna (ADNP) jest białkiem o 247 aminokwasach, które ma cztery domeny katalityczne: N aminokońcową sekwencję sygnałową, region zmienny, domenę kolagenową (włóknistą, znajdującą się na N-końcu, której struktura przypomina kolagen typu VIII i X) i karboksyterminalną domenę globularną, położoną na C-końcu, której sekwencja wykazuje duże podobieństwo do sekwencji jednego z białek dopełniacza – C1q (Kadowaki, Yamauchi, 2005). W adipocytach syntezowana jest adiponektyna, która ulega kilku posttranslacyjnym modyfikacjom, w tym hydroksylacji oraz glikozylacji. Te modyfikacje są konieczne w celu powstania aktywnej biologicznie cząsteczki. Krążąca w osoczu krwi adiponektyna znajduje

się w kilku różnych izoformach, a mianowicie w postaci trimeru (LMW, low molecular weight), małowcząsteczkowych heksamerów (MMW, middle molecular weight) i wysokocząsteczkowych merów (HMW, high molecular weight) (Dąbrowska, Szydlarska, Bar-Andziak, 2011; Kozłowska, Kowalska, 2006). Różne oligomery adiponektyny mają odmienne funkcje biologiczne.

Adiponektyna stanowi 0,01% wszystkich białek osocza krwi, a jej stężenie jest dość stabilne, gdyż jest hormonem o długim okresie półtrwania. W osoczu stężenie adiponektyny wynosi od 5 do 25 ug/ml. Stwierdzono, że stężenie adiponektyny jest wyższe w tkance SCAT niż VAT, przy czym większe ilości tego hormonu występują w osoczu krwi u kobiet niż u mężczyzn. Najprawdopodobniej jest to skutek supresyjnego działania androgenów (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010). Syntezę oraz wydzielanie adiponektyny pobudzają insulina oraz agoniści receptora PPAR γ , również tiazolidynodiony, a hamują TNF- α i agoniści receptora PPAR α , m. in. Fibra ty (leki hipolipemiczne).

Adiponektyna działa za pośrednictwem dwóch receptorów błonowych: AdipoR1 i AdipoR2. Receptor AdipoR1 występuje głównie w błonie adipocytów i miocytów i wykazuje duże powinowactwo do adiponektyny HMW, a AdipoR2 zlokalizowano w błonie hepatocytów. Receptor AdipoR2 wykazuje powinowactwo zarówno do adiponektyny HMW, jak i pozostałych izoform tej adipocytokiny (Kadowaki, Yamauchi, 2005). Dodatkowo receptorem dla ADPN jest T-kadheryna zlokalizowana w komórkach mięśni gładkich naczyń oraz komórkach śródbłonka. Stężenia adiponektyny we krwi są dodatnio skorelowane ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL, wiekiem pacjentów oraz stymulowanym insuliną zużyciem glukozy. Ujemne korelacje obserwowano zaś z ciśnieniem tętniczym, glikemią na czczo, insulinemią oraz stężeniami TAG i cholesterolu we frakcji LDL (Skowrońska, Fichna, Fichna, 2005). Podobnie do leptyny również adiponektyna charakteryzuje się dobowymi zmianami w poziomie jej wydzielania przez adipocyty. Proces ten jest jednak ujemnie skorelowany z wytwarzaniem leptyny, bowiem zanotowano najwyższe stężenia adiponektyny w godzinach porannych, a najniższe w nocy (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010).

Lokalizacja genu kodującego adiponektynę została potwierdzona na tym samym chromosomie co genów odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego (Mori i in., 2002; Kissebah i in., 2000). Hara i in. (2002) wykazali, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie adiponektyny jest związany z hipoadiponektynemią, insulinoopornością oraz zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2. Wydzielanie oligomerów adiponektyny do krążenia jest kontrolowane przede wszystkim na poziomie wydzielania z adipocytów. Molekularne chaperony w retikulum endoplazmatycznym (ER), w tym białko ER o masie cząsteczkowej 44 kDa oraz oksydoreduktaza ER 1-L α , odgrywają ważną rolę w wydzielaniu adiponektyny.

Adiponektyna, a zwłaszcza jej izoforma HMW, może odgrywać kluczową rolę w regulacji wrażliwości na insulinę oraz glukozę i lipidy. Ta postać adiponektyny poprzez połączenie z receptorami stymuluje kinazę białkową aktywowaną AMP, co sugeruje, że zmiany poziomu adiponektyny HMW w osoczu mogą być bardziej istotne w przewidywaniu insulinooporności niż stężenia w osoczu całkowitej adiponektyny. Naukowcy potwierdzają, że poziom adiponektyny HMW w osoczu krwi jest najlepszym predyktorem późniejszego rozwoju cukrzycy typu 2 (Krakoff i in., 2003). Podwyższony poziom całkowitej adiponektyny wpływa na poprawę wrażliwości na insulinę, niezależnie od wyjściowej masy ciała, czy jej utraty (Hara i in., 2002).

Adiponektyna uznana została za antagonistę rozwoju miażdżycy, stanu zapalnego i zespołu metabolicznego, ponieważ zauważono odwrotną zależność pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego (CRP – C-reactive protein) i adiponektyny. Białko CRP jest markerem

procesu zapalnego i miażdżycy, a także osiąga podwyższone stężenie w zespole metabolicznym (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010).

Yamauchi i in. (2001) zaobserwowali, że wyższe stężenia HMW łagodzą nieprawidłowości zespołu metabolicznego, w tym oporność na insulinę, hiperglikemię oraz dyslipidemię. Wiele zespołów badawczych wskazuje na adiponektynę jako regulator cukrzycy typu 2. Zaobserwowano, że stężenie adiponektyny zmniejsza się w cukrzycy typu 2 oraz chorobie sercowo-naczyniowej. Adiponektyna jest białkiem, które może pełnić rolę ochronną przed zaburzeniami związanymi z otyłością, m.in. poprzez redukcję hiperglikemii i polepszenie metabolizmu glukozy, redukcję wysokiego stężenia FFA, TAG oraz cytokin prozapalnych (CRP, TNF- α) (Górska, Majewska-Szczepanik, Szczepanik, 2005). Mechanizmy działania ADPN wpływają na proces redukcji tkanki tłuszczowej i poprawę stanu metabolicznego, który w nadwadze i otyłości często jest zaburzony. Romejko-Ciepielewska i in. donoszą o wpływie adiponektyny na komórki śródbłonna w produkcji tlenu azotu. ADPN aktywuje syntetazy tlenu azotu, co powoduje rozkurcz mięśniówki naczyń. Hormon ADPN wpływa na wzrost przepływu krwi, powodując poprawę dopływu glukozy oraz insuliny do tkanek obwodowych (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010).

4.3. Funkcja i rola wisfatyny

Wisfatyna jest adipocytokiną syntezowaną w adipocytach tkanki VAT. Hormon ten może być produkowany również w leukocytach, hepatocytach i miocytach (Garten i in., 2010; Costford i in., 2010). Struktura cząsteczki wisfatyny wykazuje podobieństwo do enzymu fosforybozylotransferazy nikotynamidu (Namp1), katalizującego przekształcenie nikotynamidu w mononukleotyd nikotynamidowy (nicotinamide mononucleotide – NMN), który jest prekursorem w syntezie NAD⁺ (Kitani, Okuno, Fujisawa, 2003). Wykryto także zwiększoną zawartość wisfatyny w ludzkich niestabilnych blaszkach miażdżycowych (Dahl i in., 2007). Stężenie wisfatyny zostało zaproponowane jako marker miażdżycy tętnic szyjnych w cukrzycy typu 2 (Kadoglou i in., 2010).

Wisfatyna może działać jako autokryny lub też parakryny regulator w układzie naczyniowym. Badania dotyczące roli wisfatyny w chorobach miażdżycowych wskazują, że zewnątrzkomórkowa wisfatyna ma wpływ na dysfunkcję śródbłonna (Filippatos i in., 2010). W mięśniach gładkich naczyń krwionośnych człowieka wisfatyna może bezpośrednio wpływać na rozwój stanów zapalnych.

Ta adipocytokina wykazuje również działanie insulinomimetyczne, przez co może pobudzać receptory insulinowe (Fukuhara i in., 2005). Łączenie z receptorem odbywa się jednak w innym miejscu niż z insuliną. Sugerowano, że jej główną rolą jest zmniejszanie insulinooporności oraz stężenia glukozy. Jej rola jednak nie jest jeszcze ostatecznie poznana. Badania potwierdziły, że wisfatyna wywiera wielokierunkowy efekt, bowiem stymuluje wytwarzanie prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α), powoduje zmniejszenie liczby komórek apoptotycznych i wpływa na proces proliferacji i angiogenezy (Moschen i in., 2007).

Ekspresja wisfatyny koreluje dodatnio z wartością wskaźnika BMI i zawartością procentową tłuszczu w organizmie i ilością TAG w osoczu (Malamitsi-Puchner i in., 2007). Ilość wydzielanej wisfatyny maleje natomiast w odpowiedzi na działanie insuliny, hormonu wzrostu, wolnych kwasów tłuszczowych, agonistów receptorów β -adrenergicznych, TNF- α oraz interleukiny IL-6 (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010). Nie ma dowodów na związek pomiędzy insulinoopornością a stężeniem wisfatyny w osoczu krwi.

4.4. Funkcje i znaczenie rezystyny

Rezystyna podobnie jak wcześniej opisana wisfatyna zostały zidentyfikowane stosunkowo niedawno. Podobnie jak w przypadku wisfatyny ocena wpływu rezystyny na metabolizm nie jest do końca poznana i wymaga dalszych badań.

Rezystyna w układzie krążenia występuje w postaci trimery i heksamery. Jest białkiem bogatym w cysteinę. Jest ona syntezowana przede wszystkim przez adipocyty tkanki VAT. Rezystyna jest adipokiną, która może zmniejszać wrażliwość tkanek na działanie insuliny. Przy dużych stężeniach białko to może być czynnikiem rozwoju insulinooporności. Banerjee i Lazar (2003) wykazali, że stężenie rezystyny jest u zwierząt 15 razy większe w tkance tłuszczowej brzusznej niż podskórnej. U ludzi głównym źródłem rezystyny są komórki zapalne krwi obwodowej, przede wszystkim makrofagi. W mniejszym stężeniu jest syntezowana w adipocytach. Ludzkie adipocyty tkanki VAT produkują tylko ok. 12% rezystyny (Szalecki, Janas, 2009). Obecność rezystyny opisywano też w szpiku kostnym, płucach, łożysku, komórkach trzustki.

Na wydzielanie rezystyny wpływ ma wiele czynników. Glikokortykosteroidy, insulina i procesy zapalne stymulują ekspresję rezystyny, przeciwnie stymulacja receptorów β -adrenergicznych oraz agonisci receptorów aktywowanych proliferatorem peroksyosomów γ PPAR γ hamują (Romejko-Ciepielewska, Niemczyk, 2010).

Rezystyna jest hormonem aktywującym enzymy szlaku glukoneogenezy i glikogenolizy. Prowadzi to do zwiększenia wątrobowej oporności na insulinę. Tak silne oddziaływanie rezystyny ma konsekwencje w powstawaniu oporności w mięśniach szkieletowych oraz tkance tłuszczowej poprzez zmniejszenie ekspresji transportera glukozy (GLUT-4). Fizjologiczną rolą rezystyny jest podtrzymanie prawidłowego poziomu glukozy podczas głodu, a patologiczny efekt wiąże się z powstawaniem nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w fazie różnicowania się adipocytów.

Początkowo sądzono, że istnieje istotna zależność pomiędzy stężeniem rezystyny a otyłością, insulinoopornością oraz cukrzycą typu 2. Liczne i dość jednoznaczne badania nad rolą rezystyny w przemianach metabolicznych i insulinooporności, przeprowadzone na zwierzętach, nie znalazły jednak potwierdzenia u ludzi. Z badań prowadzonych na ludziach wynika, że stężenie rezystyny u osób otyłych było znacznie wyższe niż u szczupłych, brak natomiast istotnej korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a stężeniem insuliny i insulinoopornością (Banerjee, Lazar, 2003).

U ludzi rezystyna prawdopodobnie uczestniczy w procesie/ach zapalnym/ch. Istnieje korelacja pomiędzy zwiększonym stężeniem tego hormonu a laboratoryjnymi markerami stanów zapalnych. Zwiększonemu stężeniu rezystyny towarzyszy np. podwyższony poziom białka CRP. Może to świadczyć o indukcyjnym wpływie cytokin zapalnych na syntezę rezystyny (Filippatos i in., 2010). Do zwiększenia stężenia rezystyny prowadzi także stymulacja makrofagów cytokinami prozapalnymi (TNF- α oraz IL-6). Na znaczenie rezystyny w procesach zapalnych wskazuje też jej zwiększone stężenie w reumatoidalnym zapaleniu stawów i miażdżycy.

Obecnie badania zmierzają w kierunku odnalezienia zależności między poziomem rezystyny a rozwojem otyłości, ze szczególnym uwzględnieniem czynników genetycznych. Poszukuje się polimorfizmów w genie dla rezystyny, które mogłyby wiązać się z insulinoopornością.

5. Funkcje i znaczenie greliny, enterohormonu pobudzającego ośrodek głodu

Grelina jest peptydem, który pierwotnie wyizolowany został z żołądka szczura i człowieka w 1999 roku. Synteza greliny może zachodzić w mniejszym stopniu również przez komórki jelit, trzustkę, nerek, łożyska, tarczycy, a także przysadki mózgowej i podwzgórza. Syntezowana jest w okresie zwiększonego zapotrzebowania na pokarm (np. w czasie głodzenia) w komórkach enteroendokrynych typu A żołądka (Kojima i in., 1999). Proces syntezy obejmuje kilka etapów, a mianowicie z cząsteczki prekursorowej zwanej preprogreliną w procesie proteolizy powstaje progrelina i obestatyna (Pietrzak, Kotunia, Godlewski, Zabielski, 2007). Następnie progrelina ulega modyfikacji przy udziale O-acetylotransferazy grelinowej przekształcana jest do acylowej formy. Zidentyfikowane zostały cztery pochodne greliny. Są to najliczniej występujące peptydy bez obecności acylowanego podstawnika, peptydy z grupą oktanylową – aktywna forma greliny, peptydy z grupą dekanylową oraz peptydy z grupą decenylową (Pietrzak, Kotunia, Godlewski, Zabielski, 2007).

Grelina nie zostaje wydzielana do światła przewodu pokarmowego, ale do naczyń krwionośnych krążenia ogólnego. U ludzi poziom aktywnej greliny waha się 0,010-0,020 pmol/l, podczas gdy greliny całkowitej 0,10-0,150 pmol/l. U dorosłego człowieka osoczowe stężenie aktywnej greliny w okresie międzytrawiennym wynosi 650 pg/ml, po spożyciu posiłku 400 pg/ml, a u ludzi otyłych odpowiednio 450 pg/ml i 300 pg/ml (Guo i in., 2007).

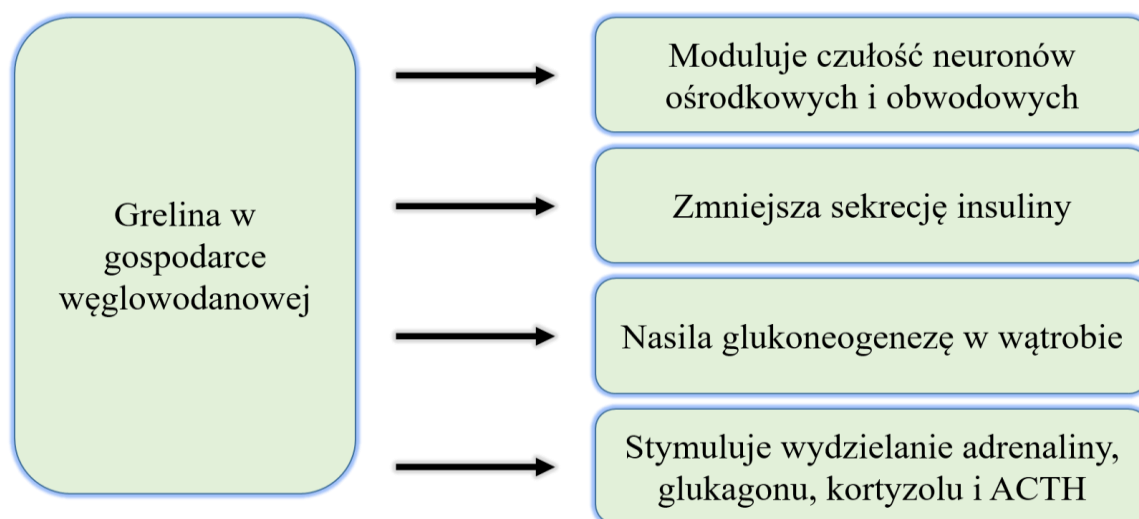
Grelina jest endogennym ligandem receptora GHSR, obecnego nie tylko w obrębie przysadki i podwzgórza, ale również w: nadnerczach, jajnikach, jądrach oraz naczyniach krwionośnych. Howard i in. (1996) wykazali, że receptor GHSR istnieje w izoformie typu 1a i 1b. Przed odkryciem greliny receptor ten nazwano receptorem hormonu wzrostu – GHS-R (Ceranowicz, Warzecha, Dembinski, 2015). Aktywność biologiczną wykazuje jedynie receptor GHSR1a, z którym wiąże się acylowa postać greliny. Komórki nerwowe zawierające receptory GSHR 1a znajdują się w jądrze łukowatym podwzgórza. Rejon ten odpowiada za regulację łaknienia. Łączenie się acylowej pochodnej greliny z receptorami GHSR 1a wpływa na regulację tego procesu. Ten żołądkowy peptyd stymuluje głównie wydzielanie hormonu wzrostu. U ludzi i zwierząt grelina pobudza także uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), prolaktyny, kortyzonu i aldosteronu, hamuje natomiast sekrecję hormonu tyreotropowego (TSH).

Biologiczna aktywność greliny wiąże się z metabolizmem oraz bilansem energetycznym organizmu. Odgrywa ona bowiem istotną rolę w przyjmowaniu pokarmu, czego dowodem jest znaczna ekspresja tego peptydu oraz występowanie dużych ilości receptorów GHSR1a w jądrach podwzgórza – głównych ośrodkach regulujących łaknienie. Podczas głodzenia w surowicy krwi następuje wzrost stężenia greliny, co powoduje nasilenie syntezy i uwolnienie podwzgórzowych peptydów o działaniu stymulującym apetyt: neuropeptydu Y (NPY – neuropeptide Y) oraz białka agouti (AGRP, agouti related peptide) (Shintani i in., 2001). Neuropeptyd Y stymuluje pobór pokarmu nawet u sytych zwierząt, obniża wydatkowanie energii (poprzez hamowanie aktywności układu współczulnego i zmniejszenie termogenezy w brunatnej tkance tłuszczowej) i stymuluje lipogenezę w tkance tłuszczowej i wątrobie. Stężenie greliny zwiększa się przed posiłkiem, a gwałtownie obniża się po jego spożyciu. Zatem czynnikami wpływającymi na poziom greliny są: stan odżywienia, poziom glukozy i insuliny, dieta, styl życia oraz aktywność przywspółczulnego układu nerwowego.

Stwierdzono dobowe wahania rytmu wydzielania greliny. Zaobserwowano, że w trakcie głodzenia także w nocy następuje wzrost stężenia tego hormonu, natomiast obniża się znacząco po posiłku, szczególnie bogatym w węglowodany (Verhulst, Depoortere, 2012). Stężenie greliny ma wpływ na gospodarkę węglowodanową, która podlega regulacji hormonalnej przy udziale neuronów ośrodkowych. Istnieją badania wskazujące na wzajemne zależności pomiędzy stężeniem greliny a stężeniem insuliny (Olszewski, Głuszek, 2010). Stężenia tych hormonów na czczo wykazują ujemną korelację, przy czym stężenie greliny ulega zmniejszeniu w stanach insulinooporności. Podanie egzogennej greliny prowadzi do obniżenia stężenia insuliny, co w konsekwencji powoduje wzrost stężenia glukozy w krwi (Jakubczyk i in., 2011).

Nie tylko stężenie glukozy i insuliny we krwi wpływa na poziom greliny. Jej ilość związana jest również z aktywnością fizyczną. U osób ćwiczących regularnie występuje niższy poziom tego hormonu niż u osób nieaktywnych fizycznie. W badaniach *in vivo* i *in vitro* stwierdzono, że acylowe i nieacylowe formy greliny odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu ustroju. Jednak wpływ na odkładanie tłuszczów w adipocytach wykazuje nieacylowa forma greliny, która stanowi od 80 do 90% krążącej w naczyniach krwionośnych greliny całkowitej (Pacífico i in., 2009). Z kolei acylowa forma stymuluje przemianę węglowodanową i lipidową (Dembińska, Warzecha, 2010; Stengel, Wanga, Taché, 2011). Istotny jest także czas połowicznego rozpadu tych form greliny, bowiem dla formy acylowej wynosi on ok. 11 min., a dla nieacylowej 29 min. (Dembiński, Warzecha, 2010). Usunięcie żołądka powoduje obniżenie poziomu endogennej greliny o ok. 65%. Na rysunku 12 przedstawiono wpływ greliny na gospodarkę węglowodanową.

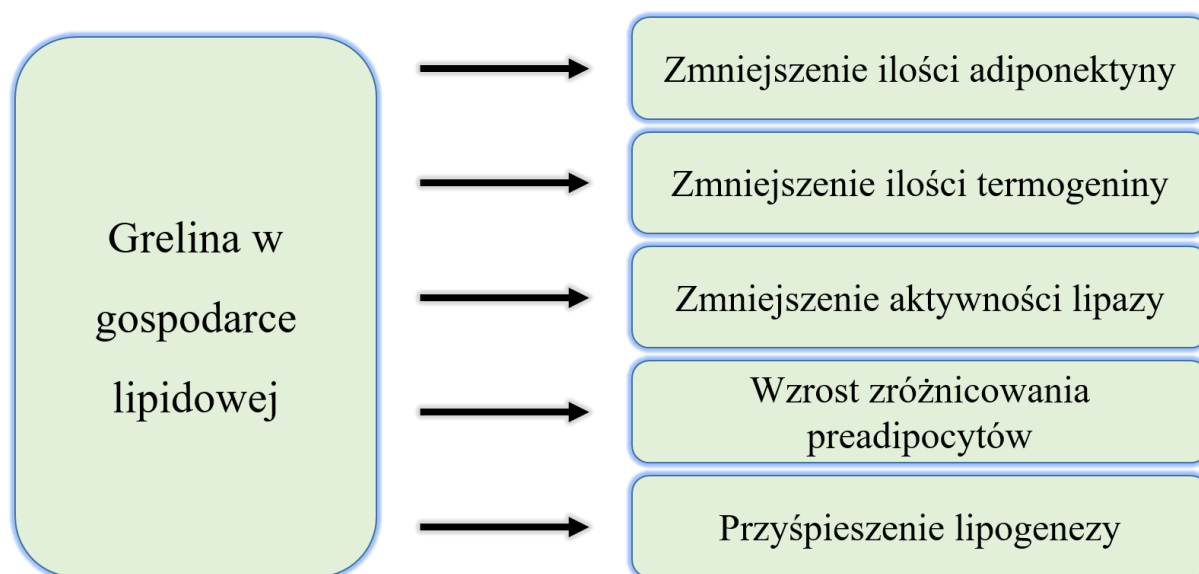
Zaobserwowano, że wahania poziomu greliny w osoczu krwi są skorelowane z poziomem leptyny. Podczas głodzenia poziom greliny w osoczu wzrastał, przy jednoczesnym spadku poziomu leptyny, a podczas karmienia sytuacja uległa odwróceniu (Bagnasco, Kalra, Kalra, 2002). Grelina, w sposób zależny od stężenia, aktywuje neurony jąder łukowatych, podczas gdy leptyna jest ich inhibitorem. M.S. Kim i in. przeprowadzili badania dotyczące poziomu leptyny i greliny (Kim i in 2004). Wykazali oni, że podawanie samej leptyny wpływało na redukcję stężenia glukozy i insuliny we krwi, obniżało przyjmowanie pokarmu o 39%, redukowało masę tkanki tłuszczowej o 41%, podczas gdy jednoczesne podanie leptyny i greliny znosiło ten efekt (Kim i in., 2004). Natomiast Purnell i in. wskazywali na ujemne sprzężenie stężenia greliny z insulinemią, dodatnie z insulinowrażliwością i stężeniem lipoprotein HDL (Purnell, Weigle, Breen, Cummings, 2003).



Rysunek 12. Wpływ greliny na gospodarkę węglowodanową.
Źródło: opracowanie własne.

Inne badania prowadzone *in vivo* i *in vitro* wykazały, że grelina hamuje czynność zewnątrzwydzielniczą trzustki. Jednak obecność greliny w trzustce jest uzależniona od okresu życia. W trzustce płodów szczurzych, ekspresję greliny stwierdza się w znaczącej części komórek epsilon wysp Langerhansa (Kamegai i in., 2004). U dojrzałych szczurów oraz u dorosłych ludzi liczba komórek trzustki wykazujących obecność greliny ulega zmniejszeniu i uważa się, że wówczas produkcja greliny w trzustce zachodzi w komórkach α wysp trzustkowych. Nie jest jednak znany wpływ greliny na rozwój trzustki u młodych zwierząt. Obniżone stężenie greliny przy jednoczesnym wzroście stężenia postaci acylowej greliny obserwowano u chorych z cukrzycą typu 2 (Olszewski, Głuszek, 2010; Jakubczyk i in., 2011).

Grelina wykazuje zarówno ośrodkowy, jak i obwodowy wpływ na metabolizm lipidów (Olszewski, Głuszek, 2010). Na rysunku 13 zaprezentowano udział greliny w gospodarce lipidowej. Udowodniono, że grelina wpływa na zwiększoną aktywność procesu lipogenezy bowiem za pośrednictwem współczulnego układu nerwowego zwiększony zostaje wychwytywanie glukozy i triglicerydów przez adipocyty (Purnell, Weigle, Breen, Cummings, 2003). Grelina powoduje zahamowanie procesu lipolizy. A. Benso i in. udowodnili, że podanie nieacylowanej formy greliny powoduje obniżenie stężenia FFA i zwiększenie stężenia lipidów w tkance VAT (Benso i in., 2012). Grelina ma również wpływ na białko UCP1 obecne w adipocytach tkanki BAT, bowiem powoduje ona zmniejszenie jego ilości. Wpływa to hamująco na proces termogenezy (Olszewski, Głuszek, 2010).



Rysunek 13. Wpływ greliny na gospodarkę lipidową.
Źródło: opracowanie własne.

W badaniach z udziałem adipocytów tkanki BAT Ott i in. (2002) wykazali hamujący wpływ greliny na poziom adiponektyny, która produkowana jest wyłącznie przez tkankę tłuszczową. Grelina jest hormonem o wielokierunkowym działaniu, gdyż bierze udział w regulacji apetytu i pobieraniu pokarmu, wpływa na gospodarkę nie tylko lipidową, ale też węglowodanową, jak również kontroluje masę ciała. Rozregulowana aktywacja odpowiedzi immunologicznej w tkance tłuszczowej może predysponować osoby do dysfunkcji metabolicznej, która jest powszechna zarówno w otyłości, jak i starzeniu. Masa tkanki tłuszczowej wzrasta w wieku średnim i zmniejsza się w okresie starzenia (Visser i in., 2003; Raguso i in., 2006).

6. Otyłość a metabolizm węglowodanowo-lipidowy

Otyłość definiowana jest przez WHO jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu w organizmie, prowadzące do pogorszenia stanu zdrowia. Otyłość ocenia się m.in. na podstawie wskaźnika BMI. Wartość tego wskaźnika powyżej 30 charakteryzuje osoby dorosłe otyłe, a nadwaga jest określana wówczas, gdy BMI ma wartość od 25 do 30. Wskaźnik BMI powyżej 40 wskazuje na otyłość z bezpośrednim zagrożeniem życia. Wartość BMI koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie osób dorosłych, jednak nie określa on dystrybucji tkanki tłuszczowej (wyjątek osoby z rozwiniętą muskulaturą). Według najnowszych danych Światowego Indeksu Bezpieczeństwa Żywnościowego, opracowanego przez Economist Intelligence Unit (EIU) na zlecenie firmy DuPont, w Polsce otyłość dotyczy już 23,2% populacji. W Europie najwięcej osób otyłych jest w Wielkiej Brytanii (27,3%), Irlandii (25,5%) oraz Czechach (23,8%). Najmniej otyłych na naszym kontynencie jest w Serbii (17,8%), Holandii (18,6%) i Danii (19%). W Polsce nadwagę lub otyłość ma już 64% mężczyzn i 49% kobiet, jak wskazują dane demograficzne za rok 2017.

W ostatnich latach otyłość jest znaczącym problemem zdrowia publicznego, bowiem dotyczy nie tylko zagadnień medycznych, ale również kulturowych, socjalnych i ekonomicznych. Problem otyłości u dorosłych znany jest od dawna, ale w ostatnim czasie narasta on w sposób lawinowy u dzieci i młodzieży (Śledzińska, Liberek, Kamińska, 2009).

Zjawisko gwałtownego wzrastania liczby osób otyłych związane jest przede wszystkim z rozwojem cywilizacyjnym i zmianami stylu życia. Warunkiem koniecznym do przeżycia organizmu jest spożywanie pokarmu. W ten sposób zostają uzupełnione zapotrzebowania energetyczne oraz niezbędne składniki odżywcze. Prawidłowe funkcjonowanie człowieka wymaga utrzymania równowagi pomiędzy ilością dostarczonej do organizmu energii w postaci składników odżywczych a energii zużytej. Nieprawidłowe nawyki żywieniowe powiązane ze stałym dostępem do taniej, wysoko przetworzonej i kalorycznej żywności, przy jednocześnie zmniejszonej aktywności fizycznej, odpowiedzialne są za powstawanie dodatniego bilansu energetycznego.

W sytuacji długotrwałego zaburzenia równowagi energetycznej organizmu, gdy energia z pożywienia pobierana jest nadmiernie w stosunku do jej wydatkowania, dochodzi do magazynowania jej nadmiaru w tkance tłuszczowej w postaci TAG. W tej sytuacji pojawia się najpierw nadwaga, a następnie otyłość. Zdaniem wielu badaczy nadwaga i otyłość, ze względu na ich coraz częstsze występowanie w populacji, uważane są najważniejsze przyczyny globalnej epidemii cukrzycy, gdyż otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju insulinooporności i związanych z nią chorób metabolicznych. Powoduje to, że zwiększa się ilość chorób przewlekłych, które stanowią obecnie ponad 70% wszystkich zgonów na świecie. Z jednej strony świadome odchudzanie, prowadzące w skrajnych przypadkach do jadłowstrętu psychicznego, a z drugiej skłonności do przejadania się prowadzą do zaburzeń w odżywianiu.

Niedobór, a także nadmiar masy ciała są wynikiem długotrwałego zaburzenia żywieniowego. Problem z wchłanianiem i wykorzystywaniem składników odżywczych jak również zmiany w ilości produkowanych hormonów informujących o zasobach energetycznych organizmu (insulina, leptyna) wpływają na ten rodzaj zaburzenia. W regulacji poboru pokarmu uczestniczą czynniki zewnętrzne i wewnętrzne. Czynniki zewnętrzne to przede wszystkim uwarunkowania społeczne, stres, zapach, smak, a także doznania wzrokowe. Czynniki wewnętrznymi są głównie hormony przewodu pokarmowego i adipocytokiny produkowane przez tkankę tłuszczową.

W homeostazie energetycznej uczestniczy także ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Sygnały regulujące łaknienie docierają do jądra łukowatego podwzgórza, w którym znajdują się neurony przetwarzające odebrane impulsy. Wytworzona zostaje informacja o stanie głodu bądź sytości. W obrębie jądra łukowatego znajdują się dwa układy działające antagonistycznie: układ oreksygeniczny, który tworzy grupa neuronów NPY i AgRP (*agouti-related peptide*, produkt genu AgRP) i układ anoreksygeniczny w skład którego wchodzi hormon α -melanotropowy (α -MSH) oraz peptyd CART (ang. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*). Sygnały układu oreksygenicznego pobudzają łaknienie i zmniejszają wydatkowanie energii w warunkach głodu, natomiast sygnały układu anoreksygenicznego hamują przyjmowanie posiłków (Mazur, Matusik, 2010). Sygnały pochodzące z obwodu ciała mogą dostarczać informacji o znaczeniu krótkoterminowym powstającym w czasie posiłku i generowanych w przewodzie pokarmowym. Drugi rodzaj sygnałów dostarczany jest przez hormony, takie jak insulina czy leptyna, które informują o zasobach energetycznych organizmu (Nylec, Olszanecka-Glinianowicz, 2010).

Sygnały oreksygenne lub anoreksygenne są przekazywane do jądra przykomorowego podwzgórza, które w błonie komórkowej zawiera swoiste receptory melanokortyny typu 4 (MC4R). Tą drogą receptorową wysyłane są sygnały, które podlegają analizie dotyczącej zwiększania poboru energii lub jej wydatkowania. Drugim ośrodkiem, do którego sygnały oreksygenne bądź anoreksygenne są przekazywane, jest podwzgórze boczne, nazywane „ośrodkiem głodu” (Fijałkowski, Jarzyna, 2010). W tabeli 3 przedstawiono podział substancji regulujących pobór pokarmu na pobudzające oraz hamujące łaknienie. Sygnały oreksy- i anoreksygenne wpływają na koordynację etapów trawienia, wchłaniania i regulację uczucia sytości, a tym samym decydują o zaprzestaniu jedzenia (tabela 3).

Tabela 3

Podział niektórych mediatorów kontroli homeostazy energetycznej ustroju ze względu na źródło pochodzenia oraz wpływ na łaknienie

Syntetyzowane w OUN		Syntetyzowane obwodowo	
Pobudzający łaknienie	Hamujący łaknienie	Pobudzający łaknienie	Hamujący łaknienie
neuropeptyd Y	hormon adrenokortykotropowy	Grelina	Leptyna
Enkefaliny	Serotonina		Insulina
norepinefryna	Dopamina		czynnik martwicy guza α
β -endorfina			interleukina 6.

Źródło: Regulacja hormonalna łaknienia, E. Korek, H. Krauss, J. Piątek, Z. Chęcińska, 2013, *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 19(2), s. 211-217.

Do patologicznego rozrostu tkanki tłuszczowej dochodzi zazwyczaj na skutek długotrwałego dodatniego bilansu energetycznego. Następuje wówczas powstawanie otyłości pierwotnej (prostej, samoistnej lub pokarmowej), diagnozowanej u 90% pacjentów. U pozostałych 10% otyłość jest następstwem innych chorób czy zaburzeń hormonalnych, albo też efektem długotrwałego przyjmowania leków. Ten rodzaj otyłości został określony jako otyłość wtórna (Czerwińska, Walicka, Marcinowska-Suchowierska, 2013).

Obecnie wiadomo, że rozwój otyłości zależy nie tylko od równowagi między spożyciem żywności a wydatkiem energetycznym, ale także od intensywności przemian metabolicznych i wydzielniczych między adipocytami tkanki VAT i SCAT a pozostałymi tkankami, których metabolizm zależny jest od hormonów produkowanych w tych adipocytach (Andrikopoulos, 2010).

Nadmiar tkanki VAT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań metabolicznych. W tkance SCAT zaobserwowano wyższe stężenie leptyny i adiponektyny, w porównaniu do tkanki VAT. U osób otyłych nadmierne magazynowanie tłuszczu zachodzi nie tylko w tkance VAT i SCAT, ale również w wątrobie. U ok. 70% osób otyłych występuje niealkoholowe stłuszczenie wątroby, natomiast u 3% chorych rozwijają się objawy marskości wątroby (Krrsak, Roden, 2004). Podsumowując, zwiększona masa tkanki VAT jest silniej związana z ektopowym odkładaniem tłuszczu, lipotoksycznością i chorobą metaboliczną niż z uogólnioną otyłością. Warto zauważyć, że masa tkanki tłuszczowej jest iloczynem liczby i objętości adipocytów, których wielkość jest silnie skorelowana ze wskaźnikami ogólnoustrojowej insulinooporności, dyslipidemią i ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2.

Zależnie od dystrybucji tkanki tłuszczowej wyróżnia się dwa typy otyłości – brzuszną (wisceralną, androidalną) oraz pośladkowo-udową (gynoidalną, często nazywana również żeńskim typem otyłości). Otyłość brzuszna w większym stopniu predysponuje do zaburzeń i powikłań metabolicznych. W otyłości brzusznej częściej występuje insulinooporność jak również hiperinsulinemia. Zaobserwowano także zwiększoną wrażliwość na działanie amin katecholowych. Efektem tego działania jest nasilenie procesu lipolizy w adipocytach. Zwiększona ilość wytworzonych wolnych kwasów tłuszczowych po dostaniu się do krążenia wrotnego, jest wykorzystywana do wytwarzania i uwalnianie frakcji VLDL. W wyniku czego powstaje nieprawidłowy profil lipidowy osocza, bowiem rośnie frakcja LDL a maleje HDL. W typie brzuszny dochodzi zatem głównie do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, czy nadciśnienia tętniczego, określanych łącznie jako zespół metaboliczny. Otyłość pośladkowo-udowa sprzyja z kolei rozwojowi niewydolności żylnych kończyn dolnych i zmianom zwyrodnieniowym układu kostno-stawowego (Zahorska-Markiewicz, 2004).

Skutkiem nadmiaru tkanki tłuszczowej jest rozregulowanie wytwarzania adipocytokin. Niektórzy autorzy (Chen i in., 2011; Olszanecka-Glinianowicz, Zahorska-Markiewicz, 2008) popierają tezę, że otyłość jest chorobą o cechach choroby zapalnej. Jest ona prawdopodobnie spowodowana niedostateczną podażą tlenu dla powiększonych objętościowo adipocytów. Hotamisligil i in. (1993) dowiedli, że tkanka tłuszczowa, oprócz adipocytokin, wydziela również czynnik martwicy nowotworów α (TNF α). Uysal i in. (1997) udowodnili, że ta prozapalna cząsteczka wpływa ujemnie na transdukcję sygnału insulinowego oraz odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu insulino oporności. Po odkryciu innych cząsteczek prozapalnych, takich jak interleukiny, CRP, PAI-1 wydzielanych przez adipocyty, stwierdzono, że otyłość jest chorobą związaną w występowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu (Wozniak, Gee, Wachtel, Frezza, 2009; Van de Voorde, Pauwels, Boydens, Decaluwé, 2013).

W początkowej fazie zaburzeń chorobowych w otyłości następuje gromadzenie się lipidów w wielu tkankach. Upośledzona regulacja lipolizy w adipocytach powoduje prozapalne naciekania komórek odpornościowych tkanek metabolicznych. Z powodu nadmiernej lipolizy tkanek obwodowych w wątrobie następuje gromadzenie się znacznych ilości TAG, co jest przyczyną lipotoksyczności. W następstwie tego rozwija się insulinooporność, która prowadzi do niealkoholowego stłuszczenia wątroby (Samuel, Shulman, 2012; Schoiswoh i in., 2015). Insulinooporność charakteryzuje się nie tylko zwiększonymi poziomami insuliny we krwi, ale także zwiększoną glukoneogenezą wątrobową, zmniejszonym klirensiem insuliny oraz upośledzonym wychwytem glukozy przez mięśnie. Wszystkie czynniki razem prowadzą do podwyższonych stężeń glukozy w osoczu. Dodatkowo wysoki poziom insuliny pobudza degradację receptorów insulinowych (IRS-1), zmniejszając ich liczbę na powierzchni komórek tkanki mięśniowej i wątroby, co chroni je przed nadmierną stymulacją insulinową. W następstwie

powstaje stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi.

Insulinooporność (hiperinsulinizm) wraz z otyłością i cukrzycą jest głównym czynnikiem chorób układu krążenia. Jednym z możliwych mechanizmów, poprzez który insulinooporność, otyłość i cukrzyca przyczyniają się do rozwoju miażdżycy, jest wytwarzanie w tkance tłuszczowej licznych cytokin, upośledzających funkcję śródbłonna oraz indukujących reakcję zapalną (Karbowska, Boratyńska, Klinger, 2009).

Obniżenie wrażliwości na insulinę obserwowano przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Insulinooporność jest sygnałem wyprzedzającym często o dekadę zachorowanie na cukrzycę. Wykazano, że jest ona najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca (Ferroni, Basili, Falco, Davì, 2004). Wczesnym markerem insulinooporności są prozapalne cytokiny oraz adipokiny, które biorą udział także w ocenie otyłości. Zmiany stężeń tych hormonów dostarczają informacji o ewentualnych nieprawidłowościach metabolizmu glukozy. Czynniki te posiadają właściwości wzmagające insulinooporność, jak również mogą działać protekcyjnie.

Istotną rolę w patogenezie otyłości przypisuje się ostatnio genowi PPAR- γ , który wpływa na ilość receptorów PPAR- γ . Receptor PPAR- γ wydaje się odgrywać główną rolę w procesach metabolizmu lipidów i równowagi energetycznej oraz wrażliwości na insulinę (Kinalska, 2008). Ponieważ kwasy tłuszczowe, prostaglandyny i ich pochodne wykazują naturalne powinowactwo do tych receptorów, wydaje się, że odgrywają one główną rolę w procesach metabolicznych lipidów.

W otyłości i cukrzycy typu 2 wykazano również zwiększone stężenie leptyny i rezystyny oraz zmniejszone, choć nie zawsze, stężenie adiponektyny. Z tego względu przypuszcza się, że nadmierna masa tkanki zwłaszcza VAT może odgrywać niezwykle ważną rolę w patogenezie tych chorób. W warunkach fizjologicznych stężenie leptyny w osoczu jest proporcjonalne do ilości tkanki tłuszczowej organizmu, dlatego u osób otyłych obserwuje się wyższe stężenie tego hormonu w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała (Ferroni, Basili, Falco, Davì, 2004). Leptyna będąca bezpośrednim aktywatorem funkcji wydzielniczej komórek β trzustki jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym rozwoju cukrzycy typu 2, ale tylko u mężczyzn (Roos, Quax, Jukema, 2012). Z kolei rezystyna wydzielana jest z rozsiaanych w tkance tłuszczowej makrofagów, a w mniejszym stopniu bezpośrednio z adipocytów. Hormon ten nasila zapalenie oraz lipolizę, uruchamiając szlaki biochemiczne prowadzące do insulinooporności (Karbowska, Boratyńska, Klinger, 2009). Niższe stężenia adiponektyny w osoczu krwi występowały przy insulinooporności i w otyłości.

Wisfatyna posiada właściwości prozapalne poprzez aktywację leukocytów i stymulację wydzielania m.in. TNF- α , IL-6, IL-1 β , które zakłócają szlaki sygnałowe dla insuliny. Stężenie wisfatyny było zwiększone u osób z otyłością/nadwagą, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i chorobami sercowo-naczyniowymi. Dodatkowo hormony TNF- α i IL-6 również zwiększają lipolizę i są związane z hipertriglicerydemią, a także ze zwiększonymi poziomami FFA w surowicy krwi (Zhang i in., 2002; Nonogaki i in., 1995).

Grelina u osób z prawidłowym wskaźnikiem BMI podnosi stężenie glukozy, zmniejsza natomiast stężenie insuliny, a także adiponektyny. Osoby chore na cukrzycę typu 1 zwykle cierpią na otyłość i hiperfagię, czyli nadmierne łaknienie. Zauważono, że produkcja greliny jest u nich zaburzona. Po posiłku poziom hormonu nie spada, ponieważ w organizmie nie ma wystarczającego stężenia insuliny; po podaniu standardowej dawki insuliny stężenie greliny się zmniejsza. Mechanizm grelina-insulina wciąż jest badany.

Adiponektyna uważana jest za marker ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Wykazano ochronną rolę tego hormonu w patofizjologii miażdżycy. Wydzielanie adipokin zapewnia połączenie pomiędzy akumulacją lipidów w tkance tłuszczowej a funkcją metaboliczną innych tkanek, takich jak wątroba i mięśnie. Częściowe zahamowanie lipolizy tkanki tłuszczowej poprawia metabolizm glukozy i wrażliwość na insulinę bez zmiany masy tłuszczowej.

W ostatnich latach postuluje się, że duża aktywność metaboliczna i sekrecyjna adipocytów jest jedną z przyczyn rozwoju otyłości. Adipokiny i cytokiny wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej biorą bezpośredni udział w patogenezie otyłości, dyslipidemii i zespołu metabolicznego. Zaliczamy do nich: leptynę, wisfatynę i adiponektynę przeciwdziałające insulinoporności oraz IL-6, TNF- α , FFA i rezestynę, które sprzyjają jej rozwojowi (Hajer i in., 2008). Zauważono także, że wzrostowi masy ciała towarzyszy zwiększenie ilości makrofagów w tkance tłuszczowej, również odpowiedzialnych za wydzielanie prozapalnych cytokin i rozwój procesu zapalnego (Weisberg i in., 2003).

Otyłość charakteryzuje się zwiększonym przechowywaniem kwasów tłuszczowych w rozwiniętej masie tkanki tłuszczowej i jest ściśle związana z rozwojem insulinoporności w tkankach obwodowych, takich jak mięśnie szkieletowe i wątroba. Zarówno nadmiar, jak i brak tkanki tłuszczowej mogą wpływać na insulinoporność i dyslipidemię, co sugeruje, że prawidłowy poziom i rodzaj tłuszczu jest niezbędny do utrzymania układowej homeostazy glukozy i lipidów. Oporność na insulinę i/albo jej zmniejszona ilość są wynikiem nieprawidłowej przemiany metabolicznej węglowodanowo-lipidowej. Wpływając na ograniczenie procesu wchłaniania tłuszczu czy zmniejszenie lipogenezy na rzecz lipolizy oraz modulowanie procesów komórkowych, w tym różnicowanie preadipocytów i indukcję apoptozy w dojrzałych komórkach, można zmniejszać oporność i kontrolować problem otyłości. Należy pamiętać, że otyłość koniecznie trzeba leczyć, a także jej zapobiegać.

7. Zespół metaboliczny

Pojęcie „zespół metaboliczny” (ZM) funkcjonuje w medycynie od 1981 roku, kiedy to ukazał się artykuł M. Hanefeldta i W. Leonhardta (1981), w którym uczeni użyli tego określenia. Do rozwoju zespołu metabolicznego dochodzi ich zdaniem przy nadmiernym spożyciu pokarmów, braku aktywności fizycznej i predyspozycjach genetycznych. Autorzy ci wyodrębnili również elementy składowe tego schorzenia – hiperlipidemię, otyłość, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze i dnę moczanową (Wyrzykowski, 2005).

Obecnie termin ZM określa współwystępowanie powiązanych ze sobą minimum 3 czynników ryzyka pochodzenia metabolicznego, sprzyjających rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym i cukrzycy typu 2 (Pacholczyk, Ferenc, Kowalski, 2008).

Kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego zostały określone m. in. przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i Europejską Grupę Badań Insulinooporności (EGIR). Wśród chorób, będących składowymi jednostkami ZM, obecnie wyróżnia się insulinooporność, hiperinsulinemię, otyłość brzuszną, upośledzoną tolerancję glukozy, cukrzycę typu 2, mikroalbuminurię, hipertrójglicydemię, obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, nadciśnienie tętnicze, stan prozapalny i prozakrzepowy (Kalinowski, Mianowana, 2016).

Przyczyny wystąpienia zespołu metabolicznego nie zostały całkowicie wyjaśnione. Przypuszczalnie istotny wpływ na rozwój ZM mają predyspozycje genetyczne (mutacje genów odpowiedzialnych za insulinooporność, zaburzenia przemian metabolicznych węglowodanów a także otyłość), czynniki środowiskowe, czyli dieta i jej wysoka kaloryczność, oraz znikoma aktywność fizyczna (Pacholczyk, Ferenc, Kowalski, 2008).

Kryteria użyteczne w ocenie wystąpienia ZM zostały opracowane w NCEP-ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III), a także według ANA/NHBLI ANA/NHBLI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) lub kryteriów IDF (International Diabetes Federation) (Matfin, 2010). Warunek niezbędny do rozpoznania ZM to występowanie co najmniej 3 z 5 wymienionych poniżej czynników wg NCEP-ATP III:

- 1) Otyłość centralna (obwód talii) – u mężczyzn ≥ 102 cm; u kobiet ≥ 88 cm;
- 2) Stężenie TAG ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) lub leczenie hipertrójglicydemii;
- 3) Stężenie cholesterolu HDL – mężczyźni: < 40 mg/dL ($< 1,03$ mmol/L); kobiety: < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) lub leczenie obniżonego stężenia cholesterolu HDL;
- 4) Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi: skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie hipotensyjne pacjentów chorych z nadciśnieniem tętniczym;
- 5) Stężenie glukozy na czczo ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,9$ mmol/L) lub stosowanie leków obniżających stężenie glukozy.

Wśród badaczy przyjęły się dwa różne poglądy dotyczące bezpośredniej przyczyny ZM – insulinooporność i otyłość. W przypadku otyłości zmiany patologiczne wynikają z rozregulowanej pracy trzewnej tkanki tłuszczowej (Pawłowska, Witkowski, Bryl, 2009). Podkreśla się również istotną rolę procesu zapalnego, wolnych rodników tlenowych, wolnych kwasów tłuszczowych oraz endokrynnej aktywności tkanki tłuszczowej. Aktywność i stężenia adiponektyny jest bardzo istotne w zapobieganiu rozwojowi insulinooporności, a zatem i ZM. Insulinooporność z hiperinsulinemią jest także główną przyczyną rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej.

8. Cukrzyca typu 2 a zaburzenia w metabolizmie lipidowym

Cukrzyca jest stanem metabolicznym, w którym organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, hormonu regulującego stężenie glukozy we krwi, lub kiedy wytwarzana insulina nie jest w stanie „działać skutecznie (insulinooporność)”. W tych warunkach dochodzi do zwiększenia stężenia glukozy w krwioobiegu, następstwem czego jest powstawanie stanu hiperglikemicznego. Stwierdzono również, że na całym świecie cukrzyca znajduje się w grupie pierwszych 10 przyczyn niepełnosprawności ludzi. Według szacunków WHO 15 mln ludzi utraciło wzrok w wyniku powikłań cukrzycowych. Oszacowano, że na świecie jest 451 mln osób (w wieku 18-99 lat) chorych na cukrzycę, a do roku 2045 warość ta wzrośnie do 693 mln (www.diabetesatlas.org, dostęp: 01.10.2018). Prawie połowa wszystkich osób (49,7%) chorych na cukrzycę jest niezdiagnozowanych. U 374 mln osób występuje upośledzona tolerancją glukozy (IGT). Na całym świecie, według danych International Diabetes Federation, 1 na 11 dorosłych choruje na cukrzycę (425 mln), 1 na 2 dorosłych chorych na cukrzycę jest niezdiagnozowanych (212 mln), ponad 1 mln dzieci i nastolatków choruje na cukrzycę typu 1, a 2/3 osób chorych na cukrzycę mieszka w miastach (279 mln) i także 2/3 osób z cukrzycą jest w wieku produkcyjnym (327 mln) (www.diabetesatlas.org, dostęp: 01.10.2018).

W 2017 roku ok. 5 mln zgonów na całym świecie było spowodowanych cukrzycą i dotyczyło osób w przedziale wieku 20-99 lat. Szacuje się, że globalne wydatki na opiekę zdrowotną nad osobami z cukrzycą znacznie wzrosną. WHO podała definicję cukrzycy jako schorzenia metabolicznego o różnorodnej etiologii, które charakteryzuje się przewlekłą hiperglikemią z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek na skutek defektu wydzielania i/albo działania insuliny.

Uogólniając, cukrzyca (diabetes mellitus) jest chorobą przewlekłą, w której dochodzi do braku wydzielania insuliny z trzustkowych komórek wysepek β -Langerhansa (cukrzyca typu 1), albo też z powodu ograniczenia syntezy tego hormonu, bądź częściowej degradacji komórek produkujących insulinę (cukrzyca typu 2). W przypadku cukrzycy typu 2 może wystąpić jeszcze inny mechanizm, a mianowicie znajdująca się w krwioobiegu insulina nie wykazuje zdolności łączenia z receptorem insulinowym (IR), co prowadzi do obwodowej insulinooporności. Dziennie powstaje ok. 1-2 mg insuliny. Średnie dobowe zapotrzebowanie na insulinę wynosi 50 j.m. (20% całkowitej zmagazynowanej ilości tego hormonu w komórkach β -Langerhansa wysp trzustkowych). IR należy do rodziny receptorów dla czynników wzrostu, jest on glikoproteina o właściwościach kinazy tyrozynowej. Receptor ten znajduje się na powierzchni praktycznie wszystkich komórek ssaków. Biologiczny okres półtrwania receptora insulinowego wynosi 7 godzin (Vitzthum i in., 2004). W większości komórek głównym substratem dla pobudzonego receptora insulinowego jest białko występujące w cytoplazmie oznaczane jako IRS (*insulin receptor substrat*).

Względny lub bezwzględny niedobór insuliny wpływa na zwiększone stężenie glukozy we krwi, której nadmiar jest wydalany z moczem (glukozeria). Podwyższony poziom tego monosacharydu we krwi powoduje zaburzenia w komórkowym katabolizmie tłuszczu i białek. Skutkuje to podwyższonym poziomem kwasów tłuszczowych, a nadmierne nagromadzenie FFA w komórkach hamuje pobieranie glukozy. Dodatkowo wysokie stężenie FFA prowadzi do degradacji komórek β -Langerhansa wysp trzustkowych, co w konsekwencji znacząco ogranicza wydzielanie insuliny. Na skutek ograniczonego poboru glukozy przez tkanki oraz zwiększenia wytwarzania i uwalniania glukozy do krwi przez wątrobę dochodzi do stanu hiperglikemii. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT – Impaired Glucose Tolerance) jest jedną

z przyczyn stanu przedcukrzycowego. Wystąpienie tego zaburzenia pozwala zdiagnozować pierwsze objawy dysfunkcji metabolizmu glukozy. IGT oznaczane jest testem doustnego obciążenia glukozą (OGTT), gdzie wartość glikemii w granicach 140-199 mg/dL świadczy o stanie przedcukrzycowym. Stan ten występuje gdy poziom glukozy we krwi jest wyższy niż powinien, ale jest zbyt niski, by postawić rozpoznanie cukrzycy typu 2. W przypadku braku leczenia prawdopodobieństwo rozwinięcia się cukrzycy typu 2 ze stanu przedcukrzycowego jest bardzo wysokie.

Badania epidemiologiczne potwierdzają, że nadwaga i otyłość są powiązane z wystąpieniem cukrzycy typu 2 (Resnik Valsania, Halter, Lin, 2000). Do niedawna cukrzyca typu 2 uznawana była za chorobę osób starszych. Obecnie również u dzieci i młodzieży, zwłaszcza u cierpiących z powodu otyłości, obserwuje się coraz częstsze przypadki zachorowania na cukrzycę typu 2 (Kaufman, 2002).

Od momentu zachorowania cukrzyca będzie trwać przez resztę życia chorego. Prawidłowo leczona i kontrolowana może pozwolić na uniknięcie powikłań. Istotnym elementem terapii chorych na cukrzycę typu 2 jest przestrzeganie zaleceń dotyczących diety, stylu życia i leczenia.

Powszechnie uważa się, że najważniejszą przyczyną cukrzycy typu 2 jest otyłość, która jest także czynnikiem ryzyka dyslipidemii i chorób sercowo-naczyniowych. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się zmniejszoną ilością i/albo aktywnością insuliny oraz jej wpływem na docelowe tkanki. Zaburzenie homeostazy energetycznej, nadmiar i/albo upośledzona funkcja tkanki tłuszczowej oraz czynniki zewnętrzne, takie jak dieta, aktywność fizyczna, stres, środowisko naturalne, mogą odgrywać znaczącą rolę w rozwoju tego schorzenia.

Decydującym elementem wiążącym otyłość z cukrzycą jest wzrost uwalniania z adipocytów wolnych kwasów tłuszczowych. Cząsteczki FFA aktywują jądrowy receptor PPAR- α , który pobudza syntezę enzymów koniecznych do ich utleniania. Zatem następuje nasilenie procesu β -oksydacji kwasów tłuszczowych w mitochondriach, co w mechanizmie przedstawionym przez Randle'a powoduje zahamowanie metabolizmu glukozy w mięśniach oraz zwiększonej przemiany pirogronianu do glukozy w wątrobie (Randle, Garland, Hales, Newsholme, 1963). Cykl Randle'a wskazuje na współzawodnictwo między glukozą a kwasami tłuszczowymi w ich przekształcaniu w energię w mięśniach i tkance tłuszczowej. W efekcie dochodzi do zmniejszenia zużycia glukozy przez tkankę mięśniową oraz nasilenia glukoneogenezy wątrobowej. Jest to mechanizm wyjaśniający oporność insulinową w otyłości.

Z kolei rola PPAR- γ polega na stymulacji proliferacji prekursorów komórek tłuszczowych (adipogenezy), stymulacji produkcji TAG (lipogenezy). Stąd aktywacja receptora PPAR- γ hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów, zwiększa wychwyt glukozy przez komórki, zmniejsza glukoneogenezę w wątrobie, zwiększa glikolizę, a więc zmniejsza insulinooporność.

Stan hiperglikemii jest przyczyną nasilonej fosforylacji receptora insulinowego, który staje się niezdolny do aktywacji w odpowiedzi na insulinę. Defekt prowadzący do powstania oporności na insulinę nie jest związany z samym receptorem insulinowym (IRS), jednak prawdopodobnie z nieprawidłowym przekazywaniem sygnału. Obecnie uważa się, że główną przyczyną powstawania insulinooporności w komórkach mięśniowych i wątrobie jest zaburzenie w metabolizmie kwasów tłuszczowych, a także cyklu kwasów trikarboksylowych i łańcucha oddechowego. Przy nagromadzeniu FFA w komórkach następuje aktywacja enzymów szlaku β -oksydacji. Powstawanie zwiększonej ilości acetylo-CoA hamuje wydolność cyklu Krebsa i nasilony zostaje proces syntezy ciał ketonowych. Jedną z możliwości terapeutycznych, mających na celu zapobieganie powstawaniu insulinooporności, jest selektywne zwiększenie spalania kwasów tłuszczowych w adipocytach.

Występuje związek pomiędzy insulinoopornością, cukrzycą typu 2 a chronicznym stanem zapalnym w organizmie. W stanach otyłości występuje podwyższony poziom cytokin prozapalnych (m.in. IL-1, IL-6, TNF α) i receptorów dla nich (m.in. IL-1R α , TNF α -R). W rozrastającej się tkance tłuszczowej, pod wpływem gromadzących się lipidów (szczególnie FFA), dochodzi do powstania stresu komórkowego, w następstwie którego powstaje insulinooporność (Permana, Menge, Reaven, 2006).

W leczeniu chorób cywilizacyjnych, a w tym cukrzycy typu 2 ważne jest obniżenie masy ciała oraz tkanki tłuszczowej, a zwłaszcza tkanki tłuszczowej w rejonie brzucha. Dieta niskoenergetyczna (hypoenergetic, low-fat diet), dieta nisko tłuszczowa jest powszechnie stosowana w terapii medycznej dla osób z nadmierną masą ciała oraz tkanką tłuszczową. W celu wywołania różnych odpowiedzi fizjologicznych w organizmie, które mogą być pomocne w utracie masy przez regulację apetytu, zmniejszenie kaloryczności przyjmowanego pokarmu i zwiększenie termogenezy, stosowane są diety. Szczególną uwagę zwraca się na zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w tych dietach. W ostatnich latach zwraca się także uwagę na wpływ kompleksów wanadowych jako potencjalnych katalizatorów przemiany metabolicznej i regulatorów insulinooporności. Kompleksy te, zwłaszcza organiczne połączenia wanadu, biorą udział zarówno w procesach katabolicznych jak i anabolicznych zachodzących w każdej komórce i tkance.

Cukrzyca stała się jednym z głównych niebezpieczeństw dla zdrowia ludzi w XXI wieku. Wyraźne zmiany w środowisku ludzkim, zachowanie i styl życia towarzyszyły globalizacji, co doprowadziło do nasilenia wskaźników otyłości i jej następstw, czyli cukrzycy typu 2. Choroba ta określana mianem pandemii powoduje pogorszenie jakości życia przy wysokich kosztach społeczno-ekonomicznych, w szczególności z powodu przedwczesnej zachorowalności i śmiertelności oraz kosztów leczenia przewlekłego. Zasadnym wydaje się zwracanie uwagi na prewencję pierwotną i jak najwcześniejsze leczenie.

Bibliografia

- Ahmadian, M., Duncan, R.E., Jaworski, K., Sarkadi-Nagy, E., Hei Sook Sul. (2007). Triacylglycerol metabolism in adipose tissue. *Future Lipidol*, 2(2), 229-237.
- Al-Hasani, H., Joost, H.G. (2005). Nutrition-/diet-induced changes in gene expression in white adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19, 589-603.
- Andrikopoulos, S. (2010). Obesity and Type 2 diabetes: Slow down!-Can metabolic deceleration protect the islet beta cell from excess nutrient-induced damage? *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 140-146.
- Avram, A.S., Avram, M. M., James, W.D. (2005). Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(4), 671-683.
- Bagnasco, M., Kalra, P. S., Kalra, S. (2002). Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats. *Endocrinology*, 143, 726-729.
- Banerjee, R.R., Lazar, M.A. (2003). Resistin: Molecular history and prognosis. *Journal of Molecular Medicine*, 81(4), 218-226.
- Bańkowski, E. (2009). *BIOCHEMIA: podręcznik dla studentów uczelni medycznych*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner.
- Baranowska, B., Bik, W. (2010). Fizjologiczna rola adiponektyny. *Borgis – Postępy Nauk Medycznych*, 6, 503-508.
- Bates, S. H., Stearns, W.H., Dundon, T.A., Schubert, M., Tso, A.W.K., Wang, Y., Myers, M.G. (2003). STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction. *Letters to Nature*, 421(6925), 856-859.
- Benso, A., St-Pierre, D. H., Prodam, F., Gramaglia, E., Granata, R., Van Der Lely, A.J., Broglio, F. (2012). Metabolic effects of overnight continuous infusion of unacylated ghrelin in humans. *European Journal of Endocrinology*, 166(5), 911-916.
- Bernstein, D.L., Hülkova, H., Bialer, M.G., Desnick, R.J. (2013). Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of Hepatology*, 58(6), 1230-1243.
- Bezaire, V., Mairal, A., Ribet, C., Lefort, C., Girusse, A., Jocken, J., Langin, D. (2009). Contribution of adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase to lipolysis in hMADS adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 284(27), 18282-18291.
- Cammisotto, P.G., Gelinas, Y., Deshaies, Y., Bukowiecki, L.J. (2005). Regulation of leptin secretion from white adipocytes by insulin, glycolytic substrates, and amino acids. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 289(1), E166-E171.
- Ceranowicz, P., Warzecha, Z., Dembinski, A. (2015). Peptidyl hormones of endocrine cells origin in the gut-their discovery and physiological relevance. *J Physiol Pharmacol.*, 66(1), 11-27.
- Chen, Y.-K., Cheung, C., Reuhl, K.R., Liu, A.B., Lee, M.J., Lu, Y.P., Yang, C.S. (2011). Effects of green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate on newly developed high-fat/Western-style diet-induced obesity and metabolic syndrome in mice. *J Agric Food Chem*, 59(21), 11862-11871.
- Chinetti, G., Lestavel, S., Bocher, V., Remaley, A. T., Neve, B., Torra, I. P., Staels, B. (2001). PPAR- α and PPAR- γ activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nature Medicine*, 7(1), 53-58.
- Cichocki, T., Litwin, J., Mirecka, J. (2009). *Kompendium histologii*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego.
- Cinti, S. (2006). The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16(8), 569-574.
- Clerico, A., Recchia, F.A., Passino, C., Emdin, M. (2006). Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 290(1), H17-H29.

- Coleman, R.A., Lewin, T.M., Muoio, D.M. (2000). Physiological and nutritional regulation of enzymes of triacylglycerol synthesis. *Annual Review of Nutrition*, 20, 77-103.
- Costford, S.R., Bajpeyi, S., Pasarica, M., Albarado, D.C., Thomas, S.C., Xie, H., Smith, S.R. (2010). Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 298(1), E117-E126.
- Cypess, A.M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A.B., Kahn, C.R. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1509-1517.
- Czerwińska, E., Walicka, M., Marciniowska-Suchowierska, E. (2013). Otyłość – czy zawsze prosta? *Borgis – Postępy Nauk Medycznych*, 4, 304-310.
- Dąbrowska, M., Szydłarska, D., Bar-Andziak, E. (2011). Adiponektyna a insulinooporność i miażdżycza. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 7(3), 187-191.
- Dahl, T.B., Yndestad, A., Skjelland, M., Øie, E., Dahl, A., Michelsen, A., Halvorsen, B. (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: Possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 115(8), 972-980.
- Deepa, S.S., Dong, L.Q. (2009). APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296(1), E22-E36.
- Demiński, A., Warzecha, Z. (2010). Grelina – hormon żarłoczności? *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*, 59(3-4), 297-304.
- Devlin, T. M. (2010). Textbook of biochemistry with clinical correlations. John Wiley & Sons, Inc., or related companies.
- Dietschy, J.M., Turley, S.D., Spady, D.K. (1993). Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *Journal of Lipid Research*, 34(10), 1637-1659.
- Dodson, M.V., Jiang, Z., Du, M., Hausman, G.J. (2013). Adipogenesis: It Is Not Just Lipid That Comprises Adipose Tissue. *Journal of Genomics*, 1, 1-4.
- Drzewoski, J., Saryusz-Wolska, M., Czupryniak, L. (2001). [Type II diabetes mellitus and selected metabolic disorders in urban population aged over 35 years]. *Pol Arch Med Wewn.*, 106(3), 787-791.
- Dziewulska, A., Dobrzyń, P., Dobrzyń, A. (2010). Rola kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK) w regulacji metabolizmu mięśni szkieletowych. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 64, 513-521.
- Elimam, A., Kamel, A., Marcus, C. (2002). In vitro Effects of Leptin on Human Adipocyte Metabolism. *Horm. Res.*, 58, 88-93.
- Ferroni, P., Basili, S., Falco, A., Davì, G. (2004). Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Curr Atheroscler Rep.*, 6(6), 424-431.
- Fijałkowski, F., Jarzyna, R. (2010). Rola podwzgórzowej kinazy białkowej aktywowanej przez AMP w kontroli pobierania pokarmu. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 64, 231-243.
- Filippatos, T.D., Randeve, H.S., Derdemezis, C.S., Elisaf, M.S., Mikhailidis, D.P. (2010). Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases.pdf. *Curr Vasc Pharmacol*, 8(1), 12-28.
- Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M. (2004). Entwicklung und Funktion des Fettgewebes. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 152(8), 834-842.
- Francik, R., Szafran, H. (2003). Współczesne poglądy na temat metabolizmu cholesterolu w organizmie człowieka w warunkach prawidłowych. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 39(2), 179-205.
- Frederich, R., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B., Flier, J. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med.*, 1(12), 1311-1314.
- Froy, O., Garaulet, M. (2018). The circadian clock in white and brown adipose tissue: Mechanistic, endocrine, and clinical aspects. *Endocrine Reviews*, 39(3), 261-273.

- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Shimomura, I. (2005). Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. *Science*, 307, 426-430.
- Furstenberg, E., Lachowicz, K., Stachon, M. (2010). Różne oblicza tkanki tłuszczowej i tłuszczu pokarmowego. *Kosmos*, 59, 3-4.
- Garten, A., Petzold, S., Barnikol-Oettler, A., Kömer, A., Thasler, W.E., Kratzsch, J., Gebhardt, R. (2010). Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF/visfatin) is constitutively released from human hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 391(1), 376-381.
- Ginalska-Malinowska, M. (2008). Funkcja hormonalna tkanki tłuszczowej. *Klinika Pediatryczna*, 16(4), 470-474.
- Girousse, A., Langin, D. (2011). Adipocyte lipases and lipid droplet-associated proteins: insight from transgenic mouse models, 36(4), 581-594.
- Girousse, A., Tavernier, G., Valle, C., Moro, C., Mejhert, N., Diné, A.L., Langin, D. (2013). Partial Inhibition of Adipose Tissue Lipolysis Improves Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity Without Alteration of Fat Mass. *PLoS Biology*, 11(2). Pobrane z: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001485>.
- Górska, M., Majewska-Szczepanik, M., Szczepanik, M. (2015). Immunological mechanisms involved in obesity and their role in metabolic syndrome. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 69, 1384-1404.
- Guo, Z.F., Zheng, X., Qin, Y.W., Hu, J.Q., Chen, S.P., Zhang, Z. (2007). Circulating preprandial ghrelin to obestatin ratio is increased in human obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1875-1880.
- Hajer, G.R., Van Haeften, T.W., Visseren, F.L.J., Górska, M., Majewska-Szczepanik, M., Szczepanik, M., Kadowaki, T. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 69(24), 536-540.
- Hanefeld, M., Leonhardt, W. (1981). Das metabolische Syndrom. *Dt. Gesundheitswesen*, 36, 545-551.
- Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., Kadowaki, T. (2002). Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 51(2), 536-540.
- Harris, R.B.S. (2014). Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 414-423.
- Hori, K., Ishigaki, T., Koyama, K., Kaya, M., Tsujita, J., Hori, S. (2001). Adaptive changes in brown adipose tissue in Wistar rats, Zucker lean and obese rats. *Journal of Thermal Biology*, 26(4-5), 473-477.
- Hotamisligil, G., Shargill, N., Spiegelman, B. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1(259), 87-91.
- Howard, A., Feighner, S., Cully, D., Arena, J., Liberato, P., Rosenblum, C., Van der Ploeg, L. (1996). A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 16(273), 947-977.
- Jakubczyk, M., Kusza, K., Dabrowiecki, S., Rzepka, A., Baranowski, P., Lis, K., Paciorek, P. (2011). The role of the digestive tract in the regulation of hunger hormone (ghrelin) concentration in patients nourished parenterally and enterally. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 6(5), 323-327.
- Jasińska, A., Pietruczuk, M. (2010). Adipocytokiny – białka o wielokierunkowym działaniu Adipocytokines – proteins of multidirectional function. *Journal of Laboratory Diagnostics*, 46(3), 331-338.
- Jefimow, M. (2007). Fakultatywna termogeneza bezdrzeniowa w regulacji temperatury ciała zwierząt stałocieplnych. *KOSMOS. Problemy Nauk Biologicznych*, 56(1-2), 9-25.
- Kadoglou, N.P.E., Sailer, N., Moutzouoglou, A., Kapelouzou, A., Tsanikidis, H., Vitta, I., Karkos, C., Liapis, C.D. (2010). Visfatin (Nampt) and Ghrelin as Novel Markers of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 118(02), 75-80.

- Kadowaki, T., Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439-445.
- Kalinowski, P., Mianowana, M. (2016). Zespół Metaboliczny cz. I: przegląd kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego Metabolic Syndrome part I: overview of criteria of recognition of metabolic syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*, 6(3), 211-226.
- Kamegai, J., Tamura, H., Shimizu, T., Ishii, S., Sugihara, H., Oikawa, S. (2004). Effects of insulin, leptin, and glucagon on ghrelin secretion from isolated perfused rat stomach. *Regulatory Peptides*, 119(1-2), 77-81.
- Kamińska, A., Bronisz, A., Bronisz, M., Bonisławska, E., Mielcarek, M., Gierach, M. (2010). Ocena realizacji zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w zakresie wyrównania cukrzycy u chorych leczonych w poradni. *Diabetologia Praktyczna*, 11, 160-166.
- Karbowska, A., Boratyńska, M., Klinger, M. (2009). Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation? *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej*, 63, 485-491.
- Kaufman, F. (2002). Type 2 Diabetes in Children and Young Adults: A "New Epidemic". *Clinical Diabetes*, 20(4), 217-218.
- Keller, H., Dreyer, C., Medin, J., Mahfoudi, A., Ozato, K., Wahli, W. (1993). Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(6), 2160-2164.
- Kershaw, E.E., Flier, J.S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556. Pobrane z: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>.
- Kilroy, G., Foster, S., Wu, X., Ruiz, J., Sherwood, S., Heifetz, A., Gimble, J.M. (2007). Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: Expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol*, 212, 702-709.
- Kim, M.S., Namkoong, C., Kim, H.S., Jang, P.G., Pak, Y.M.K., Katakami, H., Lee, K U. (2004). Chronic central administration of ghrelin reverses the effects of leptin. *International Journal of Obesity*, 28(10), 1264-1271.
- Kinalska, I. (2008). Otyłość a cukrzyca – problemy terapeutyczne. *Przegląd Kardiologiczny*, 3(4), 296-301.
- Kissebah, A.H., Sonnenberg, G.E., Myklebust, J., Goldstein, M., Broman, K., James, R.G., Comuzzie, A.G. (2000). Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(26), 14478-14483.
- Kitani, T., Okuno, S., Fujisawa, H. (2003). Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Letters*, 544(1-3), 74-78.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormonereleasing acylated peptide from stomach. *Letters to Nature*, 409(9), 656-660.
- Korek, E., Krauss, H., Piątek, J., Chęcińska, Z. (2013). Regulacja hormonalna łaknienia. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 19(2), 211-217.
- Kotwas, M., Mazurek, A., Wrońska, A., Kmieć, Z. (2008). Patogeneza i leczenie otyłości u osób w podeszłym wieku. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2(6), 435-444.
- Kozłowska, A., Kowalska, I. (2006). [The adiponectin role in pathogenesis of metabolic syndrome and cardiovascular disease.]. *Endokrynologia Polska*, 57(6), 626-632.
- Kraemer, F.B., Shen, W.-J. (2002). Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *Journal of Lipid Research*, 43(10), 1585-1594.
- Krakoff, J., Funahashi, T., Stehouwer, C.D., Schalkwijk, C.G., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., Kobes, S., Tataranni, P.A., Hanson, R.L., Knowler, W.C., Lindsay, R.S. (2003). Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 26, 1745-1751.
- Krssak, M., Roden, M. (2004). The Role of Lipid Accumulation in Liver and Muscle for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus in Humans. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 5(2), 127-134.
- Lafontan, M. (2014). Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes and Metabolism*, 40(1), 16-28.

- Lafontan, M., Langin, D. (2009). Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Progress in Lipid Research*, 48(5), 275-297.
- Lange, K.H.W. (2004). Fat metabolism in exercise – with special reference to training and growth hormone administration. *Scandinavian Journal of Medicine Science in Sports*, 14(2), 74-99.
- Madsen, L., Petersen, R.K., Kristiansen, K. (2005). Regulation of adipocyte differentiation and function by polyunsaturated fatty acids. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1740(2), 266-286.
- Malamitsi-Puchner, A., Briana, D.D., Gourgiotis, D., Boutsikou, M., Baka, S., Hassiakos, D. (2007). Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 96(4), 526-529.
- Matfin, G. (2010). The metabolic syndrome: What's in a name? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 1(2), 39-45.
- Mazur, A., Matusik, P. (2010). Mechanizmy regulujące równowagę energetyczną organizmu. *Endokrynologia Pediatryczna*, 9(1), 79-85.
- Mazur, A., Matusik, P., Małecka-Tendera, E. (2010). Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielania wewnętrznego. *Pediatrics Polska*, 85(3), 255-264.
- Merkel, M., Heeren, J. (2011). Energie, braunes Fettgewebe und Adipositas. *Dtsch Med Wochenschr*, 136, 548-550.
- Meseguer, A., Puche, C., Cabero, A. (2002). Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue. *Horm. Metab. Res.*, 34(11/12), 731-736.
- Michalek, J., Moster, R., Lukac, L., Proefrock, K., Petrasovic, M., Rybar, J., Dudasova, Z. (2015). Autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. *Cell Transplantation*. Pobrane z: <https://doi.org/10.3727/096368915x686760>.
- Morak, M., Schmidinger, H., Riesenhuber, G., Rechberger, G.N., Kollroser, M., Haemmerle, G., Hermetter, A. (2012). Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) and Hormone-Sensitive Lipase (HSL) Deficiencies Affect Expression of Lipolytic Activities in Mouse Adipose Tissues. *Molecular & Cellular Proteomics*, 11(12), 1777-1789.
- Mori, Y., Otabe, S., Dina, C., Yasuda, K., Populaire, C., Lecoœur, C., Froguel, P. (2002). Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate loci on 7p and 1 lp. *Diabetes*, 51(4), 1247-1255.
- Morton, G.J., Gelling, R.W., Niswender, K.D., Morrison, C.D., Rhodes, C.J., Schwartz, M.W. (2005). Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-3-OH kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metabolism*, 2(6), 411-420.
- Moschen, A.R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., Tilg, H. (2007). Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1748-1758.
- Münzberg, H., Flier, J.S., Bjørnbæk, C. (2004). Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 145(11), 4880-4889.
- Murawska-Ciałowicz, E. (2017). Tkanka tłuszczowa – charakterystyka morfologiczna i biochemiczna różnych depozytów Adipose tissue – morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postępy Hig Med Dosw*, 71, 466-484.
- Nascimento, C.M.O. Do, Ribeiro, E.B., Oyama, L.M. (2009). Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 81(3), 453-466.
- Nonogaki, K., Fuller, G., Fuentes, N., Moser, A., Staprans, I., Grunfeld, C., Feingold, K. (1995). Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 136, 2143-2149.
- Nylec, M., Olszanecka-Glinianowicz, M. (2010). Mało znane nowe ogniwa regulacji poboru pokarmu. A little-known new components of the appetite control. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej Online*, 64, 291-295.

- Olszanecka-Glinianowicz, M., Zahorska-Markiewicz, B. (2008). Otyłość jako choroba zapalna. Obesity as inflammatory disease. *Postępy Hig Med Dosw Online*, 62, 249-257.
- Olszewski, W., Głuszek, J. (2010). Antagoniści greliny w terapii cukrzycy typu 2 – czy jest to bezpieczna droga? *Przegląd Kardiologiczny/Cardio-Diabetological Review*, 5(2), 98-105.
- Ott, V., Fasshauer, M., Dalski, A., Meier, B., Perwitz, N., Klein, H.H., Klein, J. (2002). Direct peripheral effects of ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Hormone and Metabolic Research*, 34(11-12), 640-645. Pobrane z: <https://doi.org/10.1055/s-2002-38261>.
- Pacholczyk, M., Ferenc, T., Kowalski, J. (2008). Zespół metaboliczny. Część I: Definicje i kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego. Epidemiologia oraz związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 62, 530-542.
- Pacifico, L., Poggiogalle, E., Costantino, F., Anania, C., Ferraro, F., Chiarelli, F., Chiesa, C. (2009). Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 161(6), 861-870.
- Pak, J., Lee, J.H., Park, K.S., Park, M., Kang, L.W., Lee, S.H. (2017). Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 1-12.
- Pawłowska, J., Witkowski, J.M., Bryl, E. (2009). Zespół metaboliczny – aktualny stan wiedzy o przyczynach i patomechanizmach. *Forum Medycyny Rodzinnej, Via Medica*, 3(4), 278-291.
- Permana, P.A., Menge, C., Reaven, P.D. (2006). Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 341(2), 507-514.
- Pietrzak, P., Kotunia, A., Godlewski, M., Zabielski, R. (2007). Wpływ greliny na przewód pokarmowy. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2(4), 185-191.
- Piskorska, D., Kopieczna-Grzebieniak, E. (1990). Regulacja hormonalna lipazy lipoproteinowej. *Przeg. Lek.*, 47(2), 760-762.
- Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Breen, P., Cummings, D.E. (2003). Ghrelin Levels Correlate with Insulin Levels, Insulin Resistance, and High-Density Lipoprotein Cholesterol, but Not with Gender, Menopausal Status, or Cortisol Levels in Humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(12), 5747-5752.
- Raguso, C.A., Kyle, U., Kossovsky, M.P., Roynette, C., Paoloni-Giacobino, A., Hans, D., Pichard, C. (2006). A 3-year longitudinal study on body composition changes in the elderly: Role of physical exercise. *Clinical Nutrition*, 25(4), 573-580.
- Randle, P., Garland, P., Hales, C., Newsholme, E. (1963). The glucose fattyacid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, 1, 785-789.
- Rauci, R., Rusolo, F., Sharma, A., Colonna, G., Castello, G., Costantini, S. (2013). Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*, 61(1), 1-14.
- Reddy, J.K., Hashimoto, T. (2001). Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator activatet receptor alpha and adaptive metabolic system. *Ann. Rev. Nutr.*, 21, 193-230.
- Resnick, H.E., Valsania, P., Halter, J.B., Lin, X. (2000). Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54(8), 596-602.
- Ricci, M.R., Fried, S.K., Mittleman, K.D. (2000). Acute cold exposure decreases plasma leptin in women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 49(4), 421-423.
- Roh, C., Thoidis, G., Farmer, S.R., Kandror, K.V. (2000). Identification and characterization of leptin-containing intracellular compartment in rat adipose cells. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 279, E893-E899.
- Romejko-Ciepielewska, K., Niemczyk, S. (2010). Czynność endokrynną tkanki tłuszczowej. *Lekarz Wojskowy*, 88(4), 440-447.

- Roos, C., Quax, P., Jukema, W. (2012). Cardiovascular metabolic syndrome – mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomark Med*, 6, 35-52.
- Rye, K.A., Barter, P.J. (2004). Formation and Metabolism of Pre-beta-Migrating, Lipid-Poor Apolipoprotein A-I. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(3), 421-428.
- Sadurska, B., Skalska-Hilgier, E. (2001). Rola lipaz w metabolizmie człowieka. *Postępy Hig Med Dosw*, 55(4), 541-563.
- Samuel, V.T., Shulman, G.I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852-871.
- Schoiswohl, G., Stefanovic-Racic, M., Menke, M.N., Wills, R.C., Surlow, B.A., Basantani, M.K., Kershaw, E.E. (2015). Impact of reduced ATGL-mediated adipocyte lipolysis on obesity-associated insulin resistance and inflammation in male mice. *Endocrinology*, 156(10), 3610-3624.
- Schweiger, M., Schreiber, R., Haemmerle, G., Lass, A., Fledelius, C., Jacobsen, P., Zimmermann, R. (2006). Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 281(52), 40236-40241.
- Sharp, D., Blinderman, L., Combs, K.A., Kienzle, B., Ricci, B., Wager-Smith, K., Wetterau, J.R. (1993). Cloning and gene defects in microsomal triglyceride transfer protein associated with abetalipoproteinaemia. *Nature*, 365, 65-69.
- Shen, W.-J., Azhar, S., Kraemer, F.B. (2018). SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annual Review of Physiology*, 10(80), 95-116.
- Shen, W.-J., Yua, Z., Patela, S., Juea, D., Liua, L.-F., Kraemera, F. (2011). Hormone-Sensitive Lipase Modulates Adipose Metabolism Through PPAR γ . *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1811(1), 9-16.
- Shen, W., Wang, C., Xia, L., Fan, C., Dong, H., Deckelbaum, R.J., Qi, K. (2014). Epigenetic modification of the leptin promoter in diet-induced obese mice and the effects of N-3 polyunsaturated fatty acids. *Scientific Reports*, 4, 1-8.
- Sheriff, S., Du, H., Grabowski, G.A. (1995). Characterization of lysosomal acid lipase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. *Journal of Biological Chemistry*, 270(46), 27766-27772.
- Shintani, M., Ogawa, Y., Ebihara, K., Aizawa-Abe, M., Miyanaga, F., Takaya, K., Nakao, K. (2001). Rapid publication ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes*, 50(2), 227-232.
- Siemińska, L. (2007). Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych Adipose tissue. Pathophysiology, distribution, sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis. *Endokrynologia Polska*, 58(4), 330-342.
- Sieradzki, J. (2016). Cukrzyca tom 1-2. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne .
- Sinha, M., Caro, J. (1998). Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm.*, 54, 1-30.
- Sinha, M.K., Sturis, J., Ohannesian, J., Magosin, S., Caro, F., Stephens, T., Polonsky, K.S. (1996). Ultradian Oscillations of Leptin Secretion in Humans between midnight and early morning hours and lowest around noon to mid-afternoon. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 738, 733-738.
- Skowrońska, B., Fichna, M., Fichna, P. (2005). Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*, 1(3), 21-29.
- Śledzińska, M., Liberek, A., Kamińska, B. (2009). Hormony tkanki tłuszczowej a otyłość u dzieci i młodzieży. *Medycyna Wieku Rozwojowego*, XIII(4), 244-251.
- Stengel, A., Wang, L., Taché, Y. (2011). Stress-related alterations of acyl and desacyl ghrelin circulating levels: Mechanisms and functional implications. *Peptides*, 32(11), 2208-2217.
- Szafran, H. (1990). Lipazy pozakomórkowe organizmu człowieka. *Diagnostyka Laboratoryjna*, 26(3), 136-146.
- Szalecki, M., Janas, R. (2009). Tkanka tłuszczowa jako narząd endokryny. *Klinika Pediatryczna*, 17(2), 226-229.

- Tabas, I. (2002). Consequences of cellular cholesterol accumulation : Basic concepts and physiological implications Produced with a Trial Version of PDF Annotator – www.PDFAnnotator.com Produced with a Trial Version of PDF Annotator – www.PDFAnnotator.com. *Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 905-911.
- Tall, A., Granot, E., Brocia, R., Tabas, I., Hesler, C., Williams, K., Denke, M. (1987). Accelerated transfer of cholesteryl esters in dyslipidemic plasma. Role of cholesteryl ester transfer protein. *Journal of Clinical Investigation*, 79(4), 1217-1225.
- Tchkonia, T., Morbeck, D.E., Von Zglinicki, T., Van Deursen, J., Lustgarten, J., Scrable, H., Kirkland, J.L. (2010). Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*, 9(5), 667-684.
- Tietge, U.J.F., Bakillah, A., Maugeais, C., Tsukamoto, K., Hussain, M., Rader, D.J. (1990). Hepatic overexpression of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) results in increased in vivo secretion of VLDL triglycerides and apolipoprotein B. *The Journal of Lipid Research*, 40, 2134-2139.
- Toyoshima, Y., Gavrilova, O., Yakar, S., Jou, W., Pack, S., Asghar, Z., LeRoith, D. (2005). Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology*, 146(9), 4024-4035.
- Tugwood, J.D., Aldridge, T.C., Lambe, K.G., Macdonald, N., Woodyatt, N.J. (1996). Peroxisome proliferator-activated receptors: Structures and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 804, 252-265.
- Turley, S.D., Spady, D.K., Dietschy, J.M. (1995). Role of Liver in the Synthesis of Cholesterol and the Clearance of Low-Density Lipoproteins in the Cynomolgus Monkey. *Journal of Lipid Research*, 36(1), 67-79. Pobrane z: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003516>.
- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W., Hotamisligil, G.S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Letters to Nature*, 389(9), 610-614.
- Van De Voorde, J., Pauwels, B., Boydens, C., Decaluwé, K. (2013). Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(11), 1513-1521.
- Verhulst, P.J., Depoortere, I. (2012). Ghrelin's second life: From appetite stimulator to glucose regulator. *World Journal of Gastroenterology*, 18(25), 3183-3195.
- Visser, M., Pahor, M., Tylavsky, F., Kritchevsky, S.B., Cauley, J.A., Newman, A.B., Harris, T.B. (2003). One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *Journal of Applied Physiology*, 94(6), 2368-2374.
- Vitzthum, H., Weiss, B., Bachleitner, W., Krämer, B.K., Kurtz, A. (2004). Gene expression of adenosine receptors along the nephron. *Kidney International*, 65(4), 1180-1190.
- Von Eckardstein, A., Nofer, J.R., Assmann, G. (2001). High density lipoproteins and arteriosclerosis role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21(1), 13-27.
- Wade, D.P., Owen, J. (2001). Regulation of the cholesterol efflux gene, ABCA1. *The Lancet*, 357, 161-163.
- Wajchenberg, B. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev*, 21(2), 697-738.
- Wang, H., Bell, M., Sreenevasan, U., Hu, H., Liu, J., Dalen, K., Sztalryd, C. (2011). Unique regulation of adipose triglyceride lipase (ATGL) by perilipin 5, a lipid droplet-associated protein. *Journal of Biological Chemistry*, 286(18), 15707-15715.
- Wang, Z., Zhou, Y.T., Kakuma, T., Lee, Y., Kalra, S.P., Kalra, P.S., Unger, R.H. (2000). Leptin resistance of adipocytes in obesity: Role of suppressors of cytokine signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 277(1), 20-26.
- Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R., Ferrante, A.J. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.*, 112(12), 1796-1808.
- Wetterau, J.R., Gregg, R.E., Harrity, T.W., Arbeeny, C., Cap, M., Connolly, F., Biller, S.A. (1998). An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. *Science*, 282(5389), 751-754.

- Willson, T.M., Lambert, M.H., Kleiwer, S.A. (2001). Peroxisome proliferator-activated receptor γ and metabolic disease. *Annu. Rev. Biochem*, 70, 341-367.
- Witek, A., Sokalski, B., Grzeszczak, W., Strojek, K. (2009). Prevalence of diabetes and cardiovascular risk factors of industrial area in southern Poland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 350-353.
- Worobiec, G., Stępień, M. (2001). Mała tkanka – duża siła. Tkanka tłuszczowa brunatna: budowa, występowanie, znaczenie. *Postępy Biologii Komórki*, 28(3), 395-406.
- Wozniak, S.E., Gee, L.L., Wachtel, M.S., Frezza, E.E. (2009). Adipose tissue: The new endocrine organ? a review article. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(9), 1847-1856.
- Wyrzykowski, B. (2005). Historia zespołu metabolicznego. *Choroby Serca i Naczyń*, 2(4), 206-213.
- Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., Kadowaki, T. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine*, 7, 941-946.
- Yang, X., Zhang Xiaodong, Heckmann, B.L., Lu, X., Liu, J. (2011). Relative contribution of adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase to tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced lipolysis in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 286(47), 40477-40485.
- Ye, F., Than, A., Zhao, Y., Goh, K.H., Chen, P. (2010). Vesicular storage, vesicle trafficking, and secretion of leptin and resistin: The similarities, differences, and interplays. *Journal of Endocrinology*, 206(1), 27-36.
- Zahorska-Markiewicz, B. (2004). Epidemia otyłości i jej kliniczne następstwa. Zapobieganie i leczenie. *Endokrynologia Polska*, 4(55), 483-483.
- Zambon, A., Deeb, S., Bensadoun, A., Foster, K.E., Brunzell, J.D. (2000). In vivo evidence of a role for hepatic lipase in human apoB-containing lipoprotein metabolism, independent of its lipolytic activity. *Journal of Lipid Research*, 41(12), 2094-2099.
- Zastrow, O., Seidel, B., Kiess, W., Thiery, J., Keller, E., Böttner, A., Kratzsch, J. (2003). The soluble leptin receptor is crucial for leptin action: evidence from clinical and experimental data. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27, 1472-1478.
- Zdrojewicz, Z., Rojek, A. (2009). Brunatna tkanka tłuszczowa – budowa oraz znaczenie kliniczne. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 20(2), 133-145.
- Zechner, R., Zimmermann, R., Eichmann, T.O., Kohlwein, S.D., Haemmerle, G., Lass, A., Madeo, F. (2012). FAT SIGNALS – Lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metabolism*, 15(3), 279-291.
- Zhang, H.H., Halbleib, M., Ahmad, F., Manganiello, V.C., Greenberg, A.S. (2002). Differentiated Human Adipocytes Through Activation of Extracellular Signal – Related Kinase and Elevation of. *Diabetes*, 51, 2929-2935.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffe, M., Barone, M., Leopold, L., Friedman, J. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-432.
- <http://pulsmed.com.pl/klinika-transplantacji/komorki-macierzyste-adsc-z-wlasnej-tkanki-tluszczowej.html>.
- www.diabetesatlas.org. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics.
- www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/publications/2013/prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-in-the-european-region-a-progress-report.
- www.mz.gov.pl/aktualnosci/who-oglasza-nowe-dane-o-cukrzycy-na-swiecie.