

EWA FÜRSTENBERG, KATARZYNA LACHOWICZ, MAŁGORZATA STACHOŃ

*Katedra Dietetyki
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Nowoursynowska 159c, 02-787 Warszawa
E-mail: katarzyna_lachowicz@sggw.pl*

RÓŻNE OBLCZA TKANKI TŁUSZCZOWEJ I TŁUSZCZU POKARMOWEGO

Tkanka tłuszczowa jest powszechnie postrzegana jako miejsce magazynowania nadmiaru energii w postaci tłuszczu oraz kojarzona z rozwojem nadwagi i otyłości. Tkanka ta ma jednak jeszcze wiele innych aspektów fizjologicznych. Sama tkanka, jak również wydzielane przez nią substancje (kwasy tłuszczowe, adipocytokiny i inne białka), odgrywają istotną rolę w regulacji procesów zachodzących w jej komórkach oraz regulują funkcjonowanie wielu innych tkanek i narządów. Dzięki temu tkanka tłuszczowa uczestniczy aktywnie w kontroli bilansu energetycznego ustroju (OLLER DO NASCIMENTO i współaut. 2009). Z drugiej strony, rozwój, ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w ciele jest efektem wpływu układu nerwowego, hormonów i czynników transkrypcyjnych na jej czynność metaboliczną i wydzielniczą (LAFONTAN i BERLAN 2003). Istotnym modylatorem przebiegu tych procesów są czynniki żywieniowe, w tym tłuszcz pokarmowy. Wpływ ilości i składu tłuszczu pożywienia na tkankę tłuszczową jest złożony i wielokierunkowy. Efekt końcowy w postaci ilości tłuszczu w ciele determinowany jest odmiennym, bezpośrednim lub pośrednim, udziałem kwasów tłuszczowych w regulacji różnicowania i dojrzewania komórek tłuszczowych (adipocytów) oraz ich czynności metabolicznej, wewnątrzwydzielniczej i termogenicznej (RACLOT i OUDART 1999, AL-HASANI i JOOST 2005, MADSEN i współaut. 2005, OLLER DO NASCIMENTO 2009).

Występowanie szeregu nieprawidłowości związanych z nadmiernym otluszczeniem ciała wymusza konieczność dalszego poszuki-

wania skutecznych metod dietoprofilaktyki i dietoterapii nadwagi i otyłości. W ich formułowaniu pomocna może być znajomość heterogenności tkanki tłuszczowej oraz efektów i mechanizmów działania ilości i składu tłuszczu pokarmowego na procesy, które zachodzą w adipocytach.

Biorąc pod uwagę istotę tego zagadnienia, w niniejszym artykule dokonano podsumowania dotychczasowej wiedzy na temat fizjologicznego i patogenicznego działania tkanki tłuszczowej oraz pobudzającego i hamującego wpływu tłuszczu pokarmowego na różnicowanie i dojrzewanie adipocytów, metabolizm lipidów (lipogenezę, lipolizę i β -oksydację) oraz na ich czynność termogeniczną i wydzielniczą.

Tkanka tłuszczowa jest odmianą tkanki łącznej, wykazującą heterogenność morfologiczną, lokalizacyjną, funkcjonalną i regulacyjną. Utworzona jest głównie przez adipocyty osadzone na kolagenowym szkieletie, pomiędzy którymi znajdują się m.in. multipotencjalne komórki macierzyste, preadipocyty, fibroblasty, komórki epithelialne oraz przebiegają naczynia krwionośne i włókna nerwowe współczulne unerwiające adipocyty. Tkanekę tłuszczową infiltrują również leukocyty i makrofagi, a ilość tych komórek zwiększa się wraz z rozrostem tkanki tłuszczowej w ciele (SIEMIŃSKA 2007).

Zawartość tkanki tłuszczowej w ciele osób dorosłych jest znacząca; u mężczyzn o prawidłowej masie ciała stanowi zależnie od wieku 9-18%, u kobiet jest większa i wynosi 14-28%. Ilość tłuszczu, jaka może być zgromadzona w ciele, jest praktycznie nieogran-

czona, stąd u osób otyłych ponad 50% masy ciała może przypadać na tkankę tłuszczową (KAMEL i współaut. 2004).

Tkanka tłuszczowa stanowi przede wszystkim rezerwę energetyczną, warunkującą przetrwanie organizmu i gatunku w okresach braku/niedoboru pożywienia, ale pełni też szereg innych funkcji determinujących jej niezbędność dla życia człowieka.

Tkanka tłuszczowa zgromadzona podskórną stanowi warstwę izolacyjną, ograniczającą utratę ciepła z organizmu. Bezpośredni udział w termoregulacji ma tkanka tłuszczowa brunatna, jest ona bowiem wyspecjalizowana w produkcji ciepła. Tkanka tłuszczowa, podskórna i okołonarządowa, osłania i stabilizuje narządy wewnętrzne, np. nerki. Tkanka tłuszczowa biała, ale również brunatna, są tkankami aktywnymi metabolicznie, a najważniejsze procesy metaboliczne w nich zachodzące, to gromadzenie tłuszczu w adipocytach (lipogeneza) i uwalnianie kwasów tłuszczowych ze zmagazynowanych w adipocytach triacylogliceroli (lipoliza) (PENICAUD i współaut. 2000).

Ponadto komórki tkanki tłuszczowej wydzielają substancje o szerokim działaniu endo-, para- i autokrynnym, zwane adipocytokinami, które odgrywają znaczącą rolę w regulacji procesów życiowych, m.in. pobierania pokarmu, wydatków energetycznych, wydzielania hormonów podwzgórzowych, procesów rozrodczych, ciśnienia i krzepnięcia krwi. W komórkach tłuszczowych zachodzi również metabolizm hormonów steroidowych (glikokortykosteroidów i hormonów płciowych) (SIEMIŃSKA 2007).

Rozwój tkanki tłuszczowej rozpoczyna się w okresie prenatalnym życia. W tym czasie, ale również po urodzeniu, macierzyste komórki mezenchymatyczne podlegają wieloetapowemu procesowi adipogenezy, tj. różnicowania komórek w kierunku adipocytów.

Niewiele wiadomo o mechanizmach przekształcania zdolnych do proliferacji komórek macierzystych w adipoblasty, a następnie w preadipocyty, które również mogą się dzielić dając potencjalnie początek nowym adipocytom. Podobne do fibroblastów preadipocyty różnicują się następnie do wypełnionych tłuszczem i wrażliwych na działanie insuliny adipocytów. Ten etap adipogenezy zaczyna się od zatrzymania cyklu komórkowego preadipocytów w końcowym stadium fazy G1. Towarzyszy temu zmiana kształtu komórek na kuliste, a w ich wnętrzu pojawiają się drobne, rozproszone w cytoplazmie pęche-

zyski, w których mogą być magazynowane lipidy. W kolejnym procesie, ekspansji klonów, w wyniku stymulacji określonymi hormonami komórki mogą ponownie podlegać podziałom, by z kolei w procesie różnicowania ponownie utracić zdolność proliferacji i nabyć cech fenotypowych dojrzałych adipocytów (m.in. obecność pojedynczej dużej wakuoli tłuszczowej) (SIEMIŃSKA 2007, LEFTEROVA i LAZAR 2009).

Na każdym etapie adipogenezy ekspresji ulegają różne czynniki transkrypcyjne, cząsteczki adhezyjne, enzymy i receptory. Na etapie ekspansji klonów są to C/EBP β i C/EBP δ (białka wiążące się z sekwencją CCAAT), a niedojrzałe adipocyty charakteryzuje ekspresja C/EBP α , GLUT4, perilipin i enzymów lipolitycznych i lipogenicznych. Charakterystyczne dla końcowego etapu różnicowania komórek tłuszczowych są m.in. ALBP (białko wiążące lipidy) i adipsyna; markerami dojrzałych adipocytów są natomiast PPAR γ (receptor gamma aktywowany proliferatorem peroksysomów), C/EBP α i C/EBP β , LPL (lipaza lipoproteinowa) i liczne adipocytokiny. Badania ostatnich lat wskazują, że takich czynników transkrypcji i markerów jest znacznie więcej (SIEMIŃSKA 2007, LEFTEROVA i LAZAR 2009). Ponadto, na proces różnicowania adipocytów wpływać mogą liczne sygnały pozakomórkowe, w tym różne hormony. Ważnymi regulatorami adipogenezy są składniki pokarmowe: kwasy tłuszczowe, glukoza, aminokwasy i witamina D (FEVE 2005).

Pod względem histologicznym wyróżnia się dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: tkankę tłuszczową białą (WAT) oraz tkankę tłuszczową brunatną (BAT). Zabarwienie komórek pochodzi od zawartych w nich barwników, lipochromów. Spośród ponad 50 mld komórek tłuszczowych znajdujących się w organizmie dorosłego człowieka, zdecydowana większość to adipocyty WAT. BAT u osób dorosłych nie stanowi bowiem więcej niż 1% masy ciała, a jej lokalizacja ograniczona jest do tkanki tłuszczowej podskórnej okolicy międzyłopatkowej i szyi, śródpiersia oraz okolic dużych tętnic brzusznych i nerek. Komórki WAT cechują się dużą różnorodnością pod względem wielkości (20–200 μ m), zależnej od ilości zgromadzonych w nich triacylogliceroli. Adipocyt WAT zawiera jedną dużą wakuolę wypełnioną tłuszczem, spychającą organelle komórkowe na obwód, a na jego powierzchni znajdują się cząsteczki białek, perilipiny, które odgrywają ważną rolę m.in. w metabolizmie tkanki tłuszczowej, np. w li-

polizie. Do komórek tłuszczowych docierają zazwojowe włókna nerwowe współczulne, w których neurotransmiterem jest noradrenalina (NA). Modyfikuje ona czynność komórek docelowych za pośrednictwem błonowych receptorów α_2 - i β_3 -adrenergicznych. Komórki tłuszczowe są ukrwione, a naczynia je oplatające charakteryzują się dużą przepuszczalnością śródbłonna, co umożliwia szybką wymianę substancji między krwią a adipocytami (FEVE 2005, SAWICKI 2008).

W przeciwieństwie do komórek WAT, adipocyty BAT są zdecydowanie mniejsze i wyposażone w liczne krople tłuszczu o zróżnicowanej wielkości, pomiędzy którymi znajdują się bardzo liczne mitochondria z gęstym układem grzebieni oraz inne organelle komórkowe. Komórki BAT są silniej niż adipocyty, białe, ukrwione i unerwione; obok NA w pobudzaniu nerwowym komórek uczestniczą także neuropeptyd Y (NPY) i substancja P (SP). W komórkach BAT ulegają bardziej natężonej niż w WAT lub wyłącznej ekspresji receptory błonowe (np. β_3 -adrenergiczne), enzymy (m.in. CPT1-palmitoiltransferaza karnitynowa), czy też czynniki jądrowe (koaktywator 1 PPAR γ , PGC1), co wpływa na jej aktywność metaboliczną (LETEROVA i LAZAR 2009).

Obecność tkanki tłuszczowej, zwłaszcza WAT, w organizmie warunkuje funkcjonowanie komórek, tym samym ciągłość życia w okresie pomiędzy przyjmowaniem kolejnych porcji pożywienia, a zwłaszcza w okresie długotrwałego braku dostępu do pożywienia. W okresie po posiłku, gdy bilans energetyczny jest dodatni, znajdujący się w nim tłuszcz jest „kierowany” do komórek tłuszczowych, gdzie jest magazynowany w postaci triacylogliceroli (TAG). Natomiast w okresie ujemnego bilansu energetycznego lub zwiększonego zapotrzebowania na energię (np. w czasie wysiłku fizycznego) TAG podlegają hydrolizie, a kwasy tłuszczowe z nich uwalniane rozpraszane są wraz z krwią do narządów obwodowych, gdzie podlegają utlenieniu, głównie w procesie β -oksydacji. Te dwa przeciwstawne, podstawowe procesy metaboliczne: lipogeneza i lipoliza są kluczowe dla zapewnienia homeostazy w organizmie i warunkują prawidłowy wzrost, rozwój i funkcjonowanie organizmu (RACLOT 2003).

W procesie lipogenezy insulina aktywuje lipazę lipoproteinową (LPL), która stymuluje hydrolizę TAG transportowanych przez krew w chylomikronach i lipoproteinach VLDL oraz ułatwia transport uwolnionych kwasów

tłuszczowych do wnętrza komórek docelowych. W transporcie tym uczestniczą białka należące do rodziny białek wiążących kwasy tłuszczowe: FABP, FAT, FATP, aP2. Do zwiększenia zasobów TAG w tkance tłuszczowej prowadzić może także synteza *de novo* z glukozy (PENICAUD i współaut. 2000).

Proces lipolizy jest stymulowany przez czynniki nerwowe i liczne hormony (np. katecholaminy czy glukagon), których wydzielanie zwiększa się w sytuacjach zapotrzebowania na energię. Hormony te wiążą się ze specyficznymi receptorami w błonie komórkowej adipocytów, co zapoczątkowuje kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych. Prowadzą one m.in. do fosforylacji lipazy hormonozależnej (HSL) i perilipin oraz nasilenia hydrolizy TAG, w wyniku której uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe i monoacyloglicerole (RABEN i BALDASSARE 2005). Mobilizacja kwasów tłuszczowych ze zgromadzonych w adipocytach TAG jest wynikiem skoordynowanego działania HSL i lipazy triacyloglicerolowej adipocytów (ATGL, desnutrin), hydrolizującej TAG do diacylogliceroli, które są następnie substratem dla HSL (VILLENNA i współaut. 2004). Uwalniane, w wyniku działania enzymów lipolitycznych w adipocytach, wolne kwasy tłuszczowe (WKT) podlegają reestryfikacji, w której uczestniczy syntaza acylo-CoA. Jeśli jednak szybkość tego procesu jest mniejsza niż szybkość lipolizy, wolne kwasy tłuszczowe i glicerol są uwalniane do krwi i transportowane do narządów docelowych: wątroby, mięśni, serca i BAT (SIEMIŃSKA 2007).

Na tym poziomie zaznacza się istotna różnica między WAT i BAT, bowiem w adipocytach brunatnych WKT są wykorzystywane lokalnie w komórkach do pozyskiwania energii oraz termogenezy. Dzięki obecności w błonie wewnętrznej mitochondriów specyficznego białka UCP1 (białko rozprzęgające, termogenina 1), zwiększającego przepuszczalność błony dla jonów H^+ , energia powstająca w procesie utleniania kwasów tłuszczowych jest rozpraszana w postaci ciepła, a tylko niewielka jej ilość zostaje „zmagazynowana” w postaci ATP (jony H^+ przemieszczają się z przestrzeni międzybłonowej mitochondriów przez kanały w UCP1, a nie przez kanały błonowej syntazy ATP) (PENICAUD i współaut. 2000, SAWICKI 2008).

Komórki tkanki tłuszczowej tworzą rozproszony narząd wydzielania wewnętrznego, który uwalnia hormony o budowie peptydowej, adipocytokiny, a także uczestniczy w

metabolizmie obwodowym hormonów steroidowych. Do najważniejszych adipocytokin należą: leptyna, adiponektyna, wisfatyna, rezystyna, $TNF\alpha$, inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI 1) oraz elementy układu renina-angiotensyna (RAS) (HAUNER 2004).

Najlepiej poznanymi adipocytokinami są leptyna i adiponektyna, zbudowane odpowiednio ze 167 i 244 aminokwasów. Ich ekspresja ma miejsce głównie w adipocytach, ale również m.in. w mięśniach i żołądku, a receptory znajdują się w ośrodkowym układzie nerwowym i licznych tkankach obwodowych. W przeciwieństwie do leptyny, sekrecja adiponektyny jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości adipocytów, zmniejsza się wraz ze zwiększeniem zasobów tkanki tłuszczowej w ciele. Leptyna i adiponektyna wykazują działanie zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe. Na poziomie ośrodkowym działają one za pośrednictwem neurotransmiterów uwalnianych w neuronach jądra łukowego podwzgórza: neuropeptydu Y (NPY) zwiększającego apetyt i zmniejszającego aktywność układu współczulnego i wydatki energetyczne (jego uwalnianie leptyna i adiponektyna zmniejszają) oraz proopiomelanokortyny (POMC), hamującego i wywołującego uczucie sytości, którego uwalnianie leptyna i adiponektyna pobudzają. Działając ośrodkowo, adipocytokiny te uczestniczą w regulacji homeostazy energetycznej i wydzielania hormonów. Leptyna jest też sygnałem informującym o poziomie zapasów tłuszczu w organizmie, determinującym prawidłowy przebieg pokwitania i funkcji rozrodczych (AHIMA 2005). Na poziomie komórek, leptyna hamuje lipogenezę w miocytach szkieletowych, komórkach β trzustki i hepatocytach, nasila lipolizę w adipocytach, prowadzi zatem do zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej w organizmie. Poza tym, leptyna ma swój istotny udział w procesie hematopoezy, angiogenezy, mechanizmach zapalnych i metabolizmie tkanki kostnej (OTTO-BUCZKOWSKA 2005, SAWICKI 2008). Adiponektyna hamuje glukoneogenezę w wątrobie, zwiększa wychwyt glukozy przez komórki mięśniowe, gdzie nasila utlenianie kwasów tłuszczowych i zużycie glukozy, zapewnia zatem wrażliwość komórek na działanie insuliny, czyli zapobiega insulinoooporności tkanek. Adiponektyna wykazuje również silne działanie przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe (OTTO-BUCZKOWSKA 2005, SAWICKI 2008). Korzystne działanie metaboliczne, przede wszystkim insulinomimetyczne wykazuje wisfatyna, wy-

dzielana głównie przez tkankę tłuszczową trzewną: stymuluje wychwyt glukozy przez komórki tłuszczowe i miocyty szkieletowe i obniża stężenie glukozy we krwi. Analogicznie do insuliny, pobudza liponeogenezę i akumulację triacylogliceroli w adipocytach. Mechanizm działania wisfatyny polega na wiązaniu do receptora insulinowego i aktywacji wewnątrzkomórkowego insulinowego szlaku sygnałowego (SZOPA i DEMBIŃSKA-KIEĆ 2005, HAIDER i współaut. 2006).

W przeciwieństwie do powyższych adipocytokin wykazujących korzystne działanie metaboliczne, rezystyna, $TNF\alpha$ i PAI1, zwłaszcza w sytuacji hipersekrecji typowej dla nadwagi i otyłości, nasilają przebieg procesów dla organizmu niekorzystnych. Rezystyna przyczynia się do zmniejszenia wrażliwości komórek organizmu na insulinę, aktywuje bowiem enzymy odpowiedzialne za glukoneogenezę, stymuluje glikogenolizę w hepatocytach, a także hamuje ekspresję transporterów glukozy GLUT4 w mięśniach szkieletowych i adipocytach (SKOWROŃSKA i współaut. 2005). Rezystyna nasila proliferację miocytów gładkich i aktywuje komórki śródbłonna, co sugeruje jej rolę jako czynnika proaterogennego (GIMENO i KLAMAN 2005). Plejotropowe działanie w organizmie wykazuje czynnik martwicy nowotworów α ($TNF\alpha$), wydzielany przez wiele komórek organizmu, w tym hipertroficzne adipocyty, i inne komórki tkanki tłuszczowej. Między innymi hamując stymulowaną insuliną autofosforylację jej receptora i zmniejszając wytwarzanie białek GLUT4 $TNF\alpha$ zaburza transdukcję sygnału insuliny i dokomórkowy transport glukozy, przez co przyczynia się do rozwoju insulinoooporności tkankowej. Z kolei inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI1) działa hamująco na proces aktywacji plazminogenu do plazminy regulowany przez substancję zwaną aktywatorem plazminogenu, tym samym spowalnia proces rozkładu fibryny znajdującej się w skrzepach krwi. (HAUNER 2004).

W tkance tłuszczowej ekspresji ulegają również białka układu renina-angiotensyna (RAS), wykazujące przede wszystkim działanie parakrynnie i autokrynnie, zwłaszcza w trzewnej tkance tłuszczowej, gdzie znajdują się szczególnie obficie ich receptory. Białka RAS regulują masę tkanki tłuszczowej w ciele, uczestniczą w terminalnym różnicowaniu adipocytów i regulacji dopływu krwi do tkanki tłuszczowej (ANG2), a angiotensynogen hamuje lipogenezę. ANG2 stymuluje ekspresję w tkance tłuszczowej PAI1 i cytokin prozapalnych IL-6 i IL-8 (HAUNER 2004).

Poza wydzielaniem wielu substancji o działaniu hormonalnym, tkanka tłuszczowa jest miejscem ekspresji wielu enzymów zaangażowanych w metabolizm hormonów steroidowych wydzielanych przez obwodowe gruczoły wydzielania wewnętrznego: korę nadnerczy, jądra i jajniki. Szczególne znaczenie mają: aromataza, katalizująca konwersję androgenów do estrogenów: androstendionu i testosteronu odpowiednio do estronu i estradiolu (reakcja ta jest źródłem estrogenów u mężczyzn i kobiet po menopauzie), oraz dehydrogenaza 11β -hydroksysteroidowa typu 1 (11β HSD1), odpowiedzialna za konwersję nieaktywnego kortyzonu w aktywny kortyzol (co prowadzić może do lokalnego nasilenia działania glikokortykosteroidów, akumulacji tkanki tłuszczowej trzewnej i w konsekwencji rozwoju metabolicznych powikłań otyłości trzewnej) (RINK i współaut. 1996, SKOWROŃSKA i współaut. 2005, GIMENO i KLAMAN 2005).

Tkanka tłuszczowa nie jest tkanką jednorodną pod względem rozmieszczenia w organizmie i właściwości metabolicznych oraz wydzielniczych. Największym depozytem tkanki tłuszczowej jest tkanka podskórna (dzielona jeszcze na tkankę powierzchowną i podpowięziową-głęboką), która stanowi 65–70% masy tkanki tłuszczowej. Tkanka trzewna wewnątrz- i wewnątrzotrzewnowa, zlokalizowana w okolicach narządów wewnętrznych, stanowi 20% u mężczyzn i 5–8% u kobiet całkowitej masy tkanki tłuszczowej. 12% masy całej tkanki znajdującej się w organizmie stanowić może tkanka tłuszczowa zlokalizowana w mięśniach szkieletowych (LAFONTAN i BERLAN 2003).

Poszczególne depozyty tkanki tłuszczowej wykazują istotne różnice morfologiczne i funkcjonalne. Adipocyty podskórnej tkanki tłuszczowej (AP) gromadzą większe ilości tłuszczu i mają większe rozmiary niż adipocyty trzewne (AT). AT wykazują większą aktywność metaboliczną. Mimo mniejszej, podstawowej aktywności lipolitycznej oraz aktywności HSL w AT, tempo lipolizy jest tu większe ze względu na większą gęstość i wrażliwość receptorów β_3 -adrenergicznych (LAFONTAN i BERLAN 2003). Nasilona lipoliza dostarcza dużych ilości wolnych kwasów tłuszczowych, które, uwalniane z adipocytów, trafiają bezpośrednio do wątroby. Adipocyty AT są odporne na antylipolityczny wpływ insuliny, pozostają jednak wrażliwe na inne działania insuliny: pobudzanie wychwyty glukozy i liponeogenezy. Poszcze-

gólne depozyty tkanki tłuszczowej wykazują heterogenną aktywność LPL. W przypadku tkanki zlokalizowanej w okolicy pośladkowej jest ona wyższa u kobiet niż u mężczyzn; analogiczny dymorfizm płciowy obserwowany jest w przypadku tkanki trzewnej (SIEMIŃSKA 2007).

Tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje również większą aktywność hormonalną niż tkanka podskórna. Wydziela ona większe ilości adipocytokin i innych związków biologicznie aktywnych, w tym adiponektyny, IL-6, $TNF\alpha$, PAI1, CRP, wisfatyny, rezystyny (ale nie leptyny), wykazuje również większą ekspresję angiotensynogenu i inhibitora apoptozy 2 (cIAP2), PPAR γ . W WAT większej ekspresji ulega enzym 11β HSD1, co przy większej gęstości receptorów glikokortykosteroidowych świadczy o większej lokalnej wrażliwości na glikokortykosteroidy nadnerczowe i konwersji nieaktywnego biologicznie kortyzonu w aktywny kortyzol (LAFONTAN i BERLAN 2003, SIEMIŃSKA 2007).

Ilość i skład tłuszczu dostarczanego z pożywieniem ma istotny wpływ na rozwój, rozmiary, rozmieszczenie i czynność endokrynną tkanki tłuszczowej oraz metabolizm lipidów. Wpływ kwasów tłuszczowych na szybkość przebiegu procesów metabolicznych w adipocycie może zachodzić przez ich odmienny udział w regulacji ekspresji, syntezy oraz aktywności enzymów lipolitycznych, lipogenicznych i oksydacyjnych (RACLOT i OUDART 1999, AL-HASANI i JOOST 2005, MADSEN i współaut. 2005, OLLER DO NASCIMENTO 2009).

Kwasy tłuszczowe w dużym stopniu wpływają na regulację różnicowania i dojrzewania adipocytów. W zależności od rodzaju kwasów tłuszczowych działają one pro-, bądź antyadipogennie, stymulując lub blokując kluczowe czynniki i receptory, sprawujące kontrolę nad przebiegiem procesu adipogenezy. W efekcie tego kwasy tłuszczowe pośredniczą we wpływie na ilość i wielkość komórek tkanki tłuszczowej oraz na stopień gromadzenia tłuszczu w ciele (DUPLUS i współaut. 2000).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA) z rodziny n-6 (n-6 PUFA), głównie kwas arachidonowy (AA), są niezbędne do prawidłowego przebiegu różnicowania preadipocytów. Wpływ ten zachodzi przez bezpośredni udział AA w syntezie prostaglandyn, która z kolei zależy od aktywności cyklooksyzgenaz, enzymów kluczowych w tym procesie. W porównaniu do kwasu ara-

chidonowego, a także linolenowego (LNL), substratem ubogim dla cyklooksyzgenaz jest kwas eikozapentaenowy (EPA) z rodziny n-3 (n-3 PUFA). Dodatkowo, kwasy n-3 są zdolne do inhibicji cyklooksyzgenaz. Wiadomo ponadto, że AA zapobiega różnicowaniu adipocytów. Z drugiej strony, ich różnicowanie przebiega w obecności PUFA z rodziny n-3. Nie wykazano natomiast wpływu nasyconych (SFA) i jednonienasyconych (MUFA) kwasów tłuszczowych na ten proces (MADSEN i współaut. 2005). Są jednak dowody potwierdzające, iż PUFA (szczególnie n-6) oraz MUFA, w większym stopniu niż SFA (kwas laurynowy, palmitynowy i stearynowy), stymulują różnicowanie preadipocytów (DING i współaut. 2003).

Udział kwasów tłuszczowych w regulacji adipogenezy, wynika z ich wpływu na ekspresję genów czynników transkrypcyjnych oraz ekspresję genów receptorów jądrowych, zaangażowanych w ten proces. Wyniki licznych badań wskazują, że zarówno PUFA i MUFA, jak i SFA mogą w różnym stopniu zarówno je aktywować, jak i hamować (DING i współaut. 2003, MADSEN i współaut. 2005).

Kwasy tłuszczowe pożywienia, poprzez oddziaływanie na adipogenezę, wpływają na ilość komórek tkanki tłuszczowej. Wykazano, że stosowanie diet bogatych w SFA powoduje hiperplazję tkanki tłuszczowej, zaś w MUFA oraz PUFA – nie prowadzi do wzrostu ilości adipocytów (ELLIS i współaut. 2002, DING i współaut. 2003).

Rodzaj spożywanych kwasów tłuszczowych wpływa nie tylko na ilość komórek tłuszczowych, ale również na ich rozmiary (RACLOT 2003). W trakcie różnicowania komórek obserwowano, że w obecności n-3 i n-6 PUFA wakuole tłuszczowe były znacznie mniejsze, niż w obecności SFA i MUFA (MADSEN i współaut. 2005). Po zastosowaniu diet bogatych w olej rybi doszło do zahamowania hipertrofii WAT (FLACHS i współaut. 2006). Przeciwny efekt wykazywały diety zawierające taką samą ilość SFA, których źródłem był smalec (RACLOT 2003). Z drugiej strony odnotowano, że dieta wysokotłuszczowa, zawierająca duże ilości PUFA, MUFA lub SFA, w porównaniu do diety niskotłuszczowej, wpływa istotnie na zwiększenie rozmiarów komórek tkanki tłuszczowej niezależnie od rodzaju kwasów tłuszczowych (MARGARETO i współaut. 2001, ELLIS i współaut. 2002).

Udział kwasów tłuszczowych diety w regulacji stopnia gromadzenia TAG w adipocytach wynika przede wszystkim z ich po-

budzającego bądź hamującego wpływu na ekspresję i aktywność enzymów kluczowych w procesie lipogenezy w tkance tłuszczowej i wątrobie (AL-HASANI i JOOST 2005, OLLER i współaut. 2009).

Synteza kwasów tłuszczowych w WAT i wątrobie ulega ograniczeniu na skutek hamującego wpływu kwasów wielonienasyconych na aktywność i ekspresję genów karboksylazy acetylo-CoA (ACC) i syntazy kwasów tłuszczowych (FAS). Efektu takiego nie wywierają długo- i średniołańcuchowe SFA, natomiast MUFA wpływają na ten proces w niewielkim stopniu lub na niego nie wpływają (JUMP i CLARKE 1999, AL-HASANI i JOOST 2005).

Co ciekawe, do zahamowania ekspresji enzymów lipogenicznych w tkance tłuszczowej i wątrobie, pod wpływem tłuszczu pożywienia bogatego w kwasy n-3, dochodzi niezależnie od ich ilości w diecie (TAKAHASHI i IDE 2000, GAÍVA i współaut. 2001, MADSEN i współaut. 2005). Udowodniono, że kwasy te wpływają także na redukcję masy WAT (TAKAHASHI i IDE 2000), czego nie zaobserwowano stosując dietę z MUFA (JUMP i CLARKE 1999).

Na regulację procesu lipogenezy, kwasy tłuszczowe wpływają także poprzez ich udział we własnej biosyntezie. Kwasy wielonienasycone hamują biosyntezę SFA oraz MUFA w hepatocytach, a ich niska podaż w pożywieniu, prowadzi do redukcji lipogenezy, na skutek zmniejszenia ekspresji enzymu zaangażowanego w biosyntezę nienasyconych kwasów tłuszczowych. Udowodniono, że zmniejszenie aktywności tego enzymu nastąpiło nie tylko przy udziale PUFA (głównie kwasu linolowego), ale również SFA. Obniżenie aktywności SCD-1 u myszy skutkowało zmniejszeniem liczby adipocytów oraz zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę. Redukcja poziomu SCD-1 może prowadzić nie tylko do zmniejszenia zawartości TAG w tkance tłuszczowej, ale również ilości TAG bogatych w SFA (JEFFCOAT 2007).

Kolejnym enzymem, od którego zależy stopień gromadzenia TAG w adipocytach, a na którego poziom wpływają kwasy tłuszczowe jest LPL. Poziom mRNA LPL wzrósł w BAT po zastosowaniu diety bogatej w tłuszcz (TAKAHASHI i IDE 2000). Wykazano również spadek aktywności LPL w tkance tłuszczowej u szczurów spożywających dietę wysokotłuszczową i wysokosacharozową (ROBERTS i współaut. 2002), diety wysokotłuszczowe bogate zarówno w PUFA (olej krokoszowy), jak i SFA (olej palmowy) (TA-

KAHASHI i IDE 2001). DING i współaut. (2003), zaobserwowali natomiast bardzo niewielki wzrost mRNA tego enzymu po spożyciu diety z kwasem linolowym, oleinowym lub lino-
lenowym.

Kwasy tłuszczowe regulują także aktywność enzymów zaangażowanych w syntezę nukleotydów NADPH (istotnych w czasie syntezy kwasów tłuszczowych), takich jak dehydrogenaza glukozy-6-fosforanu (G-6pD) oraz enzym jabłczanowy (ME). Po zastosowaniu pożywienia bogatego w PUFA doszło do obniżenia aktywności G-6pD (MERSMANN 2002) oraz ME (GAÍVA i współaut. 2001).

Zwiększonej kumulacji TAG może sprzyjać spożywanie kwasu palmitynowego, natomiast PUFA z rodziny n-3 oraz n-6 (szczególnie EPA i AA) mogą wykazać efekt przeciwny (MADSEN i współaut. 2005).

Kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 przyczyniają się do zmniejszenia gromadzenia tłuszczu w ciele, także poprzez nasilenie procesu termogenezy poposiłkowej (TAKAHASHI i IDE 2000). Udział PUFA (a szczególnie kwasu dokosaheksaenowego) oraz MUFA w regulacji termogenezy polega na zwiększeniu ekspresji termogeniny w białej i brunatnej tkance tłuszczowej (TAKAHASHI i IDE 2000, 2001; RODRIGUES i współaut. 2002, MADSEN i współaut. 2005). Poziom mRNA termogeniny był prawie trzykrotnie wyższy w WAT szczurów spożywających dietę wysokotłuszczową zawierającą olej krokoszowy, rybi i perilla (bogaty w LNL) niż dietę z niską podażą tłuszczu (TAKAHASHI i IDE 2000).

Udział kwasów tłuszczowych pożywienia w regulacji procesu mobilizacji KT z WAT może wynikać z ich odmiennego wpływu na aktywność enzymów uczestniczących w procesie lipolizy (AL-HASANI i JOOST 2005). Głównym z nich jest lipaza hormonozależna, która pobudza uwalnianie kwasów tłuszczowych z wakuoli lipidowych. Uwalnianie SFA przez ten enzym ulega ograniczeniu, gdy ilość atomów węgla w cząsteczce kwasu tłuszczowego jest większa od 18. Działanie HSL zmniejsza się wraz z długością łańcucha i stopniem nienasycenia kwasu tłuszczowego (RACLOT 2003). Zaobserwowano, że n-3 PUFA, silniej niż n-6 PUFA, stymulują aktywność lipazy hormonozależnej (RACLOT i OUDART 1999, GAÍVA i współaut. 2001). Z kolei SFA tylko w nieznacznym stopniu wpływają na zwiększenie aktywności tego enzymu (RACLOT i OUDART 1999).

Kwasy tłuszczowe regulują proces β -oksydacji w brunatnej tkance tłuszczowej,

wątrobie oraz w WAT. Wpływają one na aktywację lub inhibicję enzymów kluczowych w tym procesie (NESCEN i współaut. 2002, LOMBARDO i współaut. 2007). Stwierdzono, że w obecności PUFA, tempo utleniania KT w adipocycie ulega nasileniu (NESCEN i współaut. 2002, AL-HASANI i JOOST 2005). Kwas arachidonowy wykazał większy wpływ na ten efekt niż EPA. Jednakże EPA i DHA (których źródłem był olej rybi), w większym stopniu niż AA (którego źródłem był olej krokoszowy), pobudziły ten proces w wątrobie, przez indukcję transkrypcji genów enzymów regulujących utlenianie kwasów tłuszczowych (NESCEN i współaut. 2002).

Funkcja wydzielnicza tkanki tłuszczowej podlega bardzo szeroko pojętej regulacji, zarówno ze strony czynników hormonalnych, transkrypcyjnych, jak i żywieniowych. Adaptacja tkanki tłuszczowej do żywienia znajduje odzwierciedlenie na wielu poziomach: poziom mRNA dla określonych białek, poziom samych białek w tkance tłuszczowej oraz w krążeniu obwodowym.

Spośród czynników żywieniowych zostanie omówiony wpływ tłuszczu, jego zawartość w pożywieniu i rodzaj (czyli profil kwasów tłuszczowych).

Skład spożywanego pokarmu i ilość spożywanych składników odżywczych mogą wpływać na poziom leptyny w osoczu krwi obwodowej. Spośród składników modyfikujących ten poziom na szczególną uwagę zasługują kwasy tłuszczowe oraz ogólnie zawartość tłuszczu w pożywieniu.

Spożywanie pokarmu wysokotłuszczowego prowadzi do wzrostu ekspresji genu leptyny (TAKAHASHI i IDE 2001, MORENO-ALIAGA i współaut. 2010). W osoczu osób spożywających takie pożywienie poziom leptyny jest wyższy, w stosunku do osób spożywających pokarm o niższej zawartości tłuszczu. Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem leptyny w osoczu a spożyciem tłuszczu. Uważa się, że jest to jeden z prawdopodobnych patomechanizmów powstawania zjawiska nadmiernego jedzenia i w konsekwencji przyrostu masy ciała w wyniku spożywania wysokotłuszczowych pokarmów. Leptyna bowiem jest anorektykiem, jednak jej podwyższonemu wydzielaniu i poziomowi we krwi, wynikającemu ze spożywania diety bogatej w tłuszcz, towarzyszy hiperfagia, co może sugerować rozwój leptynoooporności (NADERALI i współaut. 2003, KERSHAW i współaut. 2005, AILHAUD, 2006). Z drugiej strony, przyjmowanie pożywienia wysoko-

tłuszczowego przez otyłe osoby powoduje obniżenie ekspresji genu leptyny oraz jej poziomu w osoczu (VIGUERIE i współaut. 2005). Otyłość wynikająca ze spożywania pożywienia wysokotłuszczowego prowadzi więc do zaburzeń produkcji i sekrecji tego hormonu.

Krótkotrwałe spożywanie pokarmu bogatego w tłuszcz prowadzi do wzrostu ekspresji genu adiponektyny, co jest interpretowane jako wczesna adaptacja do nadmiaru dostarczanego tłuszczu pokarmowego. Efektem działania adiponektyny jest bowiem pobudzanie procesu β -oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zmniejszenie poziomu krążących we krwi triacylogliceroli. Jednak długotrwałe spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcz prowadzi do hipertrofii adipocytów i w konsekwencji do zahamowania produkcji i sekrecji z tkanki tłuszczowej czynników zwiększających wrażliwość tkanek na insulinę, m.in. adiponektyny, co może sprzyjać powstawaniu otyłości i towarzyszącej jej insulinooporności. Efekt ten interpretowany jest jako adaptacja organizmu do konieczności magazynowania nadmiaru tłuszczu. U osób otyłych stwierdza się obniżoną ekspresję i sekrecję adiponektyny (ROBERTS i współaut. 2002, NADERALI i współaut. 2003, KERSHAW i współaut. 2005, LOPEZ i współaut. 2005, MORENO-ALIAGA i współaut. 2010).

Co interesujące jednak, efekty wpływu pokarmu bogatego w tłuszcz niekoniecznie znajdują odzwierciedlenie w osoczym stężeniu obu adipocytokin. Hiperleptynemii i hipoadiponektynemii niekoniecznie odpowiada podwyższony poziom leptyny, a obniżony adiponektyny w osoczu. Prawdopodobnie istnieją inne pozatranskrypcyjne czynniki, kontrolujące poziom krążących we krwi hormonów (NADERALI i współaut. 2003).

Rodzaj tłuszczu, a co za tym idzie, zawartość poszczególnych kwasów tłuszczowych, diety okazuje się mieć również istotne znaczenie.

Kwasy tłuszczowe mogą modulować poziom leptyny w osoczu, m.in. poprzez wpływ na ekspresję jej genu w tkance tłuszczowej.

Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe z rodziny n-3, zawarte głównie w tłuszczu pochodzącym z ryb morskich, wzbudzają ogromne zainteresowanie ze względu na ich wielokierunkowe, pozytywne działanie na organizm. Istotnym wydaje się być ich redukujący wpływ na ilość białej tkanki tłuszczowej, wielkość adipocytów, rozwój otyłości, insulinooporności i w konsekwencji cukrzycy (MADSEN i współaut. 2005, AL-HASANI i JOOST

2005, KOPECKY i współaut. 2009, MORENO-ALIAGA i współaut. 2010). Między innymi wykazano niższą ekspresję genu leptyny w tkance tłuszczowej szczurów spożywających pokarm wzbogacony w kwasy tłuszczowe PUFA n-3, w stosunku do zwierząt spożywających pokarm zawierający smalec bogaty w SFA. Efekt kwasów tłuszczowych na ekspresję genu leptyny wynika z ich wpływu na receptor jądrowy PPAR γ , zaangażowany w regulację ekspresji wielu genów w tkance tłuszczowej, m.in. ekspresję genu leptyny. Wykazano, że kwasy tłuszczowe EPA i DHA zawarte w tłuszczu rybim redukują ekspresję genu tego czynnika transkrypcyjnego *in vitro* i *in vivo* (MORENO-ALIAGA i współaut. 2010). Inne badania wykazały stymulujący efekt kwasu EPA na ekspresję genu leptyny oraz jej sekrecję *in vitro*. Efekt tego kwasu tłuszczowego był tożsamy z efektem działania insuliny i towarzyszył mu wzrost tlenowego metabolizmu glukozy (PÉREZ-MATUTE i współaut. 2005).

W przypadku wpływu PUFA n-3 (EPA i DHA) na ekspresję i sekrecję adiponektyny stwierdzono, że wykazują one działanie pobudzające, zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Co więcej, efekt ten występuje zarówno w przypadku spożywania pokarmu wysokotłuszczowego, jak i o normalnej zawartości tłuszczu. W powstawaniu powyższego efektu kwasów PUFA n-3 uczestniczy receptor jądrowy PPAR γ . Ponadto wykazano, że PUFA n-3 są stymulatorami aktywności AMP-zależnej kinazy (AMPK), enzymu zaangażowanego w regulację bilansu energetycznego, co wydaje się być prawdopodobnym mechanizmem stymulacyjnego efektu działania tych kwasów tłuszczowych na ekspresję i sekrecję adiponektyny (FLACHS i współaut. 2006, PÉREZ-MATUTE i współaut. 2007b, SWARBRICK i HAVEL 2008, MORENO-ALIAGA i współaut. 2010). Nie jest to jednak jednoznaczne, bowiem inne badania wykazały hamujący wpływ EPA na ekspresję i sekrecję adiponektyny oraz receptora jądrowego PPAR γ (LORENTE-CEBRIÁN i współaut. 2006).

Wynika stąd, iż PUFA n-3 wywierają istotny wpływ na ekspresję i sekrecję, a co za tym idzie na poziom leptyny i adiponektyny w osoczu, a ich efekt zależy od składu stosowanego pożywienia oraz fizjologicznego i metabolicznego statusu zwierząt doświadczalnych.

Kontrowersyjne wyniki badań otrzymano także w przypadku wpływu AA na ekspresję genu i sekrecję leptyny w tkance tłuszczowej. Wykazano, że AA hamuje ekspresję i

sekrecję leptyny, co więcej, znosi on pobudzający w tym zakresie efekt insuliny. Kwas arachidonowy oraz jego metabolity wpływają na metabolizm glukozy i działanie insuliny (istotne modulatory produkcji leptyny), zatem przypuszczalnie efekt AA wydaje się być wtórny do tego wpływu. Stwierdzono bowiem, że redukcji ekspresji i sekrecji leptyny towarzyszył wzrost beztlenowego metabolizmu glukozy (PÉREZ-MATUTE i współaut. 2003). Jednakże inne badania wskazują na pobudzający efekt AA na sekrecję leptyny.

W ostatnich latach obserwuje się wzrost spożycia PUFA n-6, szczególnie kwasu linolowego, którego głównymi źródłami są oleje roślinne: rzepakowy, kukurydziany, sojowy, słonecznikowy oraz oliwa z oliwek. Wiele badań wskazuje na związek pomiędzy spożyciem właśnie tego kwasu a patologią otyłości i insulinoooporności. Stwierdzono, że kwas linolowy nie wpływa bezpośrednio na ekspresję i sekrecję leptyny w adipocytach, jednakże hamuje pobudzające działanie insuliny. Podobnie hamuje pobudzający wpływ insuliny na sekrecję adiponektyny. Efekt działania tego kwasu jest niezależny od jego wpływu na metabolizm glukozy, co sugeruje inną drogę powstawania efektu kwasu linolowego na sekrecję adiponektyny i leptyny. Konsekwencją tego działania kwasu linolowego może być obniżenie insulinowrażliwości obwodowej tkanek (PÉREZ-MATUTE i współaut. 2007a).

Reasumując można stwierdzić, że czynniki żywieniowe mogą wpływać na ekspresję i sekrecję, a tym samym poziom w osoczu adipocytokin zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. W efekcie czynniki te mogą modyfikować wiele procesów zachodzących w organizmie, m.in. uczucie głodu i sytości, wydatek energetyczny, insulinowrażliwość tkanek i wiele innych.

Synteza aktywnych biologicznie glukokortykosteroidów przez tkankę tłuszczową odbywa się z udziałem enzymu dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej (11 β -HSD). Enzym ten wzbudza ogromne zainteresowanie ze względu na jego prawdopodobny udział w patogenezie zespołu metabolicznego. Wzrost aktywności tego enzymu jest korelowany z rozwojem, względnie nasileniem zaburzeń charakteryzujących zespół metaboliczny w otyłości typu trzewnego. Jednym z istotniejszych patomechanizmów tego zespołu jest wzrost sekrecji glikokortykosteroidów wskutek wzrostu aktywności 11 β -HSD, czemu towarzyszy wzrost osoczowego stężenia wol-

nych kwasów tłuszczowych. Z kolei poziom krążących we krwi wolnych kwasów tłuszczowych jest podstawowym modulatorem insulinowrażliwości tkanek i metabolizmu glukozy (SZOPA i WAMIL 2007).

Stwierdzono, że karmienie transgenicznych myszy z nadekspresją genu tego enzymu pokarmem wysokotłuszczowym powoduje zaostrzenie tych zaburzeń. Pogłębieniu ulega insulinoooporność, leptynoooporność, a dodatkowo myszy te cechuje hiperfagia. Z drugiej strony, karmienie transgenicznych myszy pozbawionych genu tego enzymu takim pokarmem powoduje oporność na hiperglikemię oraz zwiększenie insulinowrażliwości tkanek i tolerancję glukozy (SZOPA i WAMIL 2007). Ekspresja genu kodującego 11 β -HSD podlega regulacji tkankowozależnej. Stwierdzono, że spożywanie pożywienia bogatego w tłuszcz powoduje redukcję aktywności tego enzymu w tkance tłuszczowej, co może być adaptacją organizmu do sposobu żywienia i przeciwdziałaniem rozwojowi zaburzeń charakterystycznych dla zespołu metabolicznego. Molekularny mechanizm powstawania tego efektu nie został satysfakcjonująco wyjaśniony. Spożywanie pokarmu wysokotłuszczowego prowadzi do wzrostu stężenia kwasów tłuszczowych w osoczu, które są aktywatorami receptora jądrowego PPAR γ , natomiast receptor ten hamuje aktywność 11 β -HSD (BERGER i współaut. 2001, MORTON i współaut. 2004, GURNELL 2005, KERSHAW i współaut. 2005).

Interesującym jest również fakt, iż wszystkie czynniki powodujące nadmierną produkcję wolnych rodników zaburzają funkcje tkanki tłuszczowej, w tym jej funkcje sekrecyjne. Wykazano, że stres oksydacyjny w adipocytach obniża ekspresję genów, m.in. leptyny i adiponektyny. Wydaje się zatem, że kierunek zmian w ekspresji adipocytokin, wywołany stresem oksydacyjnym, jest aterogenny (KAMIGAKI i współaut. 2006). Do czynników wywołujących stres oksydacyjny zalicza się m.in. żywienie pokarmem wysokotłuszczowym. Jednym z patomechanizmów powstawania zjawiska stresu oksydacyjnego jest indukowanie hiperglikemii związane ze spożywaniem właśnie takiego pokarmu. W konsekwencji dochodzi do rozwoju upośledzenia metabolizmu glukozy, hiperinsulinemii i insulinoooporności tkanek, m.in. tkanki tłuszczowej. Następuje pobudzenie wytwarzania wolnych rodników, które w znaczącym stopniu upośledzają funkcje tej tkanki, w tym funkcje sekrecyjne (NAWROCKI i SCHE-

RER 2005, SAUTER i współprac. 2008, OLLER DO NASCIMENTO i współprac. 2009).

Rozwój i czynności tkanki tłuszczowej są procesami złożonymi i uzależnionymi od wielu czynników. W powyższym artykule scharakteryzowano wpływ tłuszczu pokarmu, który jest uzależniony zarówno od jego ilości, jak i składu kwasów tłuszczowych w nim zawartych. Przedstawione wyniki badań dowodzą dodatkowo, że wpływ ten może być pozytywny i negatywny. Zaburzenia czynności adipocytów prowadzą do licznych powikłań metabolicznych, które dotyczą głównie gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz manifestują się najczęściej w postaci nadmiaru zgromadzonego w ciele tłuszczu. W kon-

sekwencji prowadzi to do rozwoju nadwagi i otyłości oraz związanej z nimi insulinooporności, a także niesie ze sobą wysokie ryzyko wystąpienia schorzeń niezakaźnych: cukrzycy typu 2, chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworów (ROBERTS i współprac. 2002, JEFFCOAT 2007, LOMBARDO i współprac. 2007). Ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością i ich skutków w dużej mierze zależy nie tylko od stopnia otyłości, ale głównie od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Jednakże mechanizm wpływu tłuszczu pokarmowego na tkankę tłuszczową nie został jak dotąd wyczerpująco i satysfakcjonująco wyjaśniony.

DIFFERENT SIDES OF THE ADIPOSE TISSUE AND OF DIETARY FAT

Summary

The adipose tissue has ceased to be recognized as energy deposit only. This review summarizes the current state of knowledge on the cellular composition, metabolic and hormonal activity, as well as of adipogenesis and heterogeneity of bodily depots of adipose tissue. Moreover, data pertaining to mechanisms of nutritional regulation of widely understood activity of adipose tissue are highlighted, and focus on the role of dietary fat in both quan-

titative and qualitative terms. Altogether, the article helps to understand different aspects of adipose tissue functions and provides insights into physiology of human body homeostasis and pathophysiology of obesity and obesity-related diseases e.g. diabetes, CVD, hypertension etc., and into possible dietary approaches to the prevention and treatment of these morbidities.

LITERATURA

- AHIMA R. S., 2005. *Central actions of adipocyte hormones*. Trends Endocrinol. Metab. 16, 307–312.
- AILHAUD G., 2006. *Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome*. C. R. Biologies 329, 570–577.
- AL-HASANI H., JOOST H.-G., 2005. *Nutrition-/diet-induced changes in gene expression in white adipose tissue*. Clin. Endocrinol. Metab. 19, 589–603.
- BERGER J., TANEN M., ELBRECHT A., HERMANOWSKI-VOSATKA A., MOLLER D. E., WRIGHT S. D., THIERINGER R., 2001. *Peroxisome proliferators-activated receptor- γ ligands inhibit adipocyte 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity*. J. Biol. Chem. 276, 12629–12635.
- DING S.-T., WANG J.-C., MERSMANN H. J., 2003. *Effect of unsaturated fatty acids on porcine adipocyte differentiation*. Nutr. Res. 23, 1059–1069.
- DUPUIS E., GLORIAN M., FOREST C., 2000. *Fatty acid regulation of gene transcription*. J. Biol. Chem. 275, 30749–30752.
- ELLIS J., LAKE A., HOOVER-PLOW J., 2002. *Monounsaturated canola oil reduces fat deposition in growing female rats fed a high or low fat diet*. Nutr. Res. 22, 609–621.
- FÉVE B., 2005. *Adipogenesis: cellular and molecular aspects*. Clin. Endocrinol. Metab. 19, 483–499.
- FLACHS P., MOHAMMED-ALI V., HORAKOVE O., ROSSMEISL M., HOSSEINZADEH-ATTAR M.J., HENSLER M., RUZICKOVA J., KOPECKY J., 2006. *Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponec-*
- tin in mice fed a high-fat diet*. Diabetologia 49, 394–397.
- GAÍVA M. H. G., COUTO R. C., OYAMA L. M., COUTO G. E. C., SILVEIRA V. L. F., RIBERIO E. B., NASCIMENTO C. M. O., 2001. *Polyunsaturated fatty acid - rich diets: effect on adipose tissue metabolism in rats*. Br. J. Nutr. 86, 371–377.
- GIMENO R. E., KLAMAN L. D., 2005. *Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances*. Curr. Opin. Pharmacol. 5, 122–128.
- GURNELL M., 2005. *Peroxisome proliferators-activated receptor- γ and the regulation of adipocyte function: lessons from human genetic studies*. Clin. Endocrinol. Metab. 19, 501–523.
- HAUNER H., 2004. *The new concept of adipose tissue function*. Physiol. Behav. 83, 653–658.
- HAIDER D. G., SCHALLER G., KAPIOTIS S., MAIER C., LUGER A., WOLZT M., 2006. *The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin*. Diabetologia 49, 1909–1914.
- JEFFCOAT R., 2007. *Obesity – a perspective based on the biochemical interrelationships of lipids and carbohydrates*. Med. Hypotheses 68, 1159–1171.
- JUMP D. B., CLARKE S. D., 1999. *Regulation of gene expression by dietary fat*. Annu. Rev. Nutr. 19, 63–90.
- KAMEL A. F., NORGEREN S., STRIGARD K., THÖRNE A., FAKHRAI-RAD H., GALLI J., MARCUS C., 2004. *Age-dependent regulation of lipogenesis in human and rat adipocytes*. J. Endocrinol. Metab. 89, 4601–4605.
- KAMIGAKI M., SAKAUE S., TSUJINO I., OHIRA H., IKEDA D., ITOH N., ISHIMARU S., OHTSUKA Y., NISHIMURA

- M., 2006. *Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 339, 624–632.
- KERSHAW E. E., MORTON N. M., DHILLON H., RAMAGE L., SECKL J. R., FLIER J. S., 2005. *Adipocyte-specific glucocorticoid inactivation protects against diet-induced obesity*. Diabetes 54, 1023–1031.
- KOPECKY J., ROSSMEISL M., FLACHS P., KUDA O., BRAUNER P., JILKOVA Z., STANKOVA B., TVRZICKA E., BRYHN M., 2009. *n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function*. Proc. Nutr. Soc. 68, 361–369.
- LAFONTAN M., BERLAN M., 2003. *Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights?* Trends Pharmacol. Sci. 24, 276–283.
- LEFTEROVA M. I., LAZAR M. A., 2009. *New developments in adipogenesis*. Trends Endocrin. Metab. 20, 107–114.
- LOMBARDO Y. B., HEIN G., CHICCO A., 2007. *Metabolic syndrome: effect of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity*. Lipids 42, 427–437.
- LOPEZ I. P., MILAGRO F. I., MARTI A., MORENO-ALIAGA M. J., MARTINEZ J. A., DE MIGUEL C., 2005. *High-fat feeding period affects gene expression in rat white adipose tissue*. Mol. Cell. Biochem. 275, 109–115.
- LORENTE-CEBRIÁN S., PÉREZ-MATUTE P., MARTINEZ J. A., MARTI A., MORENO-ALIAGA M. J., 2006. *Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) on adiponectin gene expression and secretion in primary cultured rat adipocytes*. J. Physiol. Biochem. 62, 61–70.
- MADSEN L., PETERSEM R. K., KRISTIANSEN K., 2005. *Regulation of adipocyte differentiation and function by polyunsaturated fatty acids*. Biochim. Biophys. Acta 1740, 266–286.
- MERSMANN H. J., 2002. *Mechanisms for conjugated linoleic acid-mediated reduction in fat deposition*. J. Anim. Sci. 80, E126–E134.
- MARGARETO J., GÓMEZ-AMBROSI J., MARTI A., MARTINEZ J. A., 2001. *Time-dependent effects of a high-energy-yielding diet on the regulation of specific white adipose tissue genes*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 283, 6–11.
- MORENO-ALIAGA M. J., LORENTE-CEBRIÁN S., MARTINEZ J. A., 2010. *Fatty acids and the immune system. Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids*. Proc. Nutr. Soc. 69, 324–332.
- MORTON N. M., RAMAGE L., SECKL J. R., 2004. *Down-regulation of adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high-fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease*. Endocrinology 145, 2707–2712.
- NADERALI E. K., ESTADELLA D., ROCHA M., PICKAVANCE L. C., FATANI S., DENIS R. G. P., WILLIAMS G., 2003. *A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue*. Clin. Sci. 105, 403–408.
- NAWROCKI A. R., SCHERER P. E., 2005. *The adipocyte as a drug discovery target*. D.D.T. 10, 1219–1230.
- NESCHEN S., MOORE I., REGITTING W., LI YU C., WNAG Y., PYPART M., PETERSEM K. F., SHULMAN G. I., 2002. *Contrasting effects of fish oil and safflower oil on hepatic peroxisomal and tissue lipid content*. Am. J. Physiol. 282, E395–E401.
- OLLER DO NASCIMENTO C. M., RIBEIRO E. B., OYAMA L. M., 2009. *Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat*. An. Acad. Bras. Cienc. 81, 453–466.
- OTTO-BUCZKOWSKA E., 2005. *Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym i jej implikacje dla cukrzycy*. Med. Rodz. 35, 74–78.
- PENICAUD L., COUSIN B., LELOUP C., LORSIGNOL A., CASTELLA L., 2000. *The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance*. Nutrition 16, 903–908.
- PÉREZ-MATUTE P., MARTI A., MARTINEZ J. A., FERNÁNDEZ-OTERO M. P., STANHOPE K. L., HAVEL P. J., MORENO-ALIAGA M. J., 2005. *Eicosapentaenoic fatty acid increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes: role of glucose metabolism*. Am. J. Physiol. 288, R1682–R1688.
- PÉREZ-MATUTE P., MARTI A., MARTINEZ J. A., MORENO-ALIAGA M. J., 2003. *Effects of arachidonic acid on leptin secretion and expression in primary cultured rat adipocytes*. J. Physiol. Biochem. 59, 201–208.
- PÉREZ-MATUTE P., MARTINEZ J. A., MARTI A., MORENO-ALIAGA M. J., 2007a. *Linoleic acid decreases leptin and adiponectin secretion from primary rat adipocytes in the presence of insulin*. Lipids 42, 913–920.
- PÉREZ-MATUTE P., PÉREZ-ECHARRI N., MARTINEZ J. A., MARTI A., MORENO-ALIAGA M. J., 2007b. *Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α* . Br. J. Nutr. 97, 389–398.
- RABEN D. M., BALDASSARE J. J., 2005. *A new lipase in regulating lipid mobilization: hormone-sensitive lipase is not alone*. Trends Endocrin. Metab. 16, 35–36.
- RACLOT T., 2003. *Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue triacylglycerols*. Prog. Lip. Res., 42, 257–288.
- RACLOT T., OUDART H., 1999. *Selectivity of fatty acids lipid metabolism and gene expression*. Proc. Nutr. Soc. 58, 633–646.
- RINK J. D., SIMPSON E. R., BARNARD J. J., BULUN S. E., 1996. *Cellular characterization of adipose tissue from various body sites of women*. J. Clin. Endocrin. Metab. 81, 2443–2447.
- ROBERTS CH. K., BERGER J. J., BERNARD R. J., 2002. *Long-term effects of diet on leptin, energy intake, and activity in a model of diet-induced obesity*. J. Appl. Physiol. 93, 887–893.
- RODRIGUES V. M., PORTILLO M. P., PICO C., MACARULLA M. T., PALOU A., 2002. *Olive oil feeding up-regulates uncoupling protein genes in rat brown adipose tissue and skeletal muscle*. Am. J. Clin. Nutr. 75, 213–220.
- SAUTER N. S., SCHULTHEISS F. T., GALASSO R., CASTELLANI L. W., MAEDLER K., 2008. *The anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist protects from high-fat diet-induced hyperglycemia*. Endocrinology 149, 2208–2218.
- SAWICKI W., 2008. *Histologia*. Wyd. Lek. PZWL.
- SIEMIŃSKA L., 2007. *Tkanka tłuszczowa. Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych*. Endokrynologia Polska 4, 330–341.
- SKOWROŃSKA B., FICHNA M., FICHNA P., 2005. *Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym*. Endokryn. Otyłość Zab. Przem. Mat. 1, 21–29.
- SWARBRICK M. M., HAVEL P. J., 2008. *Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans*. Metab. Syndr. Relat. Disord. 6, 87–102.
- SZOPA M., DEMBIŃSKA-KIEĆ A., 2005. *Wisfatyna- nowa adipokina*. Diabetol. Prakt., 6, 266–269.
- SZOPA M., WAMIL M., 2007. *Inhibitor dehydrogenazy 11beta-hydroksysteroidowej: nowy cel w farmakoterapii zespołu metabolicznego*. Diabetologia Praktyczna 8, 77–83.

- TAKAHASHI Y., IDE T., 2000. *Dietary n-3 fatty acids affect mRNA level of brown adipose tissue uncoupling protein 1, and white adipose tissue leptin and glucose transporter 4 in the rat.* Br. J. Nutr. 84, 175–184.
- TAKAHASHI Y., IDE T., 2001. *Dietary fat-dependent changes of gene expression in rat adipose tissue.* J.A.R.Q. 35, 31–38.
- VIGUERIE N., VIDAL H., ARNER P., HOLST C., VERDICH C., AVIZOU S., ASTRUP A., SARIS W. H. M., MACDONALD I. A., KLIMACAKOVA E., CLÉMENT K., MARTINEZ A., HOFFSTEDT J., SØRENSEN T. I. A., LANGIN D., 2005. *Adipose tissue gene expression in obese subjects during low-fat and high-fat hypocaloric diets.* Diabetologia 48, 123–131.
- VILLENA J. A., ROY S., SARKADY-NAGY E., KIM K. H., SUL H. S., 2004. *Desnutrin, an adipocyte gene encoding a novel patatin domain-containing protein is induced by fasting and glucocorticoids: ectopic expression of desnutrin increases triglyceride hydrolysis.* J. Biol. Chem. 279, 47066–47075.