

KINGA GWÓZDŹ

*Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach  
Katedra Fizjologii i Biochemii Zwierząt  
Wołyńska 35, 60-637 Poznań  
E-mail: kinga.gwozdz@up.poznan.pl*

## CHARAKTERYSTYKA ZMIAN METABOLICZNYCH ZACHODZĄCYCH W PROCESIE STARZENIA SIĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

### WSTĘP

Wraz z wiekiem wiele procesów fizjologicznych i metabolicznych zmienia się. Powstające zmiany w dużym stopniu dotyczą tkanek zaangażowanych w metabolizm, a ich konsekwencją może być rozwój chorób metabolicznych: cukrzycy i otyłości, a także chorób nowotworowych. Zaobserwowano, że w czasie starzenia rozmieszczenie i właściwości tkanki tłuszczowej ulegają zmianom. Zmniejsza się ilość tkanki tłuszczowej podskórnej, która w prawidłowych warunkach wykazuje dużą insulinowrażliwość i jest dość ważnym miejscem sekrecji hormonów, m.in. adiponektyny i leptyny. Wraz z wiekiem wzrasta ilość tkanki tłuszczowej trzewnej, której nadmiar stanowi jeden z czynników ryzyka rozwoju chorób metabolicznych (HUFFMAN i BARZILAI 2009).

Okazuje się, że zapoczątkowanie procesów starzenia w różnych tkankach zachodzi na różnych etapach funkcjonowania i z różnym nasileniem. Procesom starzenia się podlegają wszystkie żywe komórki, tkanki i układy, w tym także tkanka tłuszczowa. Przez wiele lat tkanka tłuszczowa była uważana głównie za narząd odpowiadający za gromadzenie nadmiaru substratów energetycznych pod postacią triacylogliceroli w komórkach tłuszczowych (adipocytach), adipocytach, oraz za termoizolację cieplną organizmu. Obecnie wiadomo, że jest ona narządem złożonym; wyróżniamy trzy typy komórek tkanki tłuszczowej: (i) adipocyty białe umiejscowione głównie w tkance podskórnej,

okołonarządowej i otrzewnowej, (ii) adipocyty brązowe zlokalizowane w okolicy międzyopatkowej i szyjnej oraz (iii) adipocyty różowe zlokalizowane w aktywnym gruczole mlekowym (GIORDANO i współaut. 2014, CINTI 2015).

Brązowa tkanka tłuszczowa jaką tworzą brązowe adipocyty spełnia nieco inną funkcję niż biała, ponieważ ze względu na odmienną strukturę wewnątrzkomórkową jest ona przystosowana do generowania ciepła. Stąd tkanka ta jest bardziej rozwinięta u niemowląt i dzieci, a wraz z wiekiem ulega częściowej degeneracji. W procesie starzenia dochodzi do atrofi brązowej tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji może skutkować pogorszeniem utrzymania prawidłowej temperatury ciała u osób starszych (GRAJA i SCHULZ 2015).

Trzeci typ komórek tłuszczowych to adipocyty różowe, które stanowią subpopulację adipocytów podskórnej tkanki tłuszczowej. Adipocyty uczestniczą w procesie laktacji po porodzie, stąd też ich liczba jest większa u samic spodziewających się potomstwa, a zwiększa się szczególnie pod koniec ciąży i w procesie laktacji (GIORDANO i współaut. 2014, CINTI 2015).

Biała tkanka tłuszczowa jest narządem aktywnym metabolicznie, w którym naprzemiennie zachodzą procesy kataboliczne i anaboliczne, specyficzne dla tego narządu, tj. proces lipolizy i lipogenezy, i także procesy związane z wychwytem oraz metabolizowaniem substratów energetycznych. Ponadto, ten typ tkanki tłuszczowej jest na-

rzędem aktywnym endokrynowo. Do tej pory odkryto ponad 600 adipokin, hormonów wydzielanych przez białą tkankę tłuszczową (DI RAIMO i współaut. 2015). Ze względu na ilość tkanki tłuszczowej białej w stosunku do tkanki brązowej i różowej oraz złożoność pełnionych przez nią funkcji, to właśnie jej zostanie poświęcony niniejszy artykuł.

#### STARZENIE SIĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ. ZMIANY W ROZMIESZCZENIU I STRUKTURZE

Podczas starzenia się dochodzi do zmian w rozmieszczeniu i funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej. Wraz z wiekiem obserwuje się redukcję podskórnej tkanki tłuszczowej, natomiast zwiększa się tendencja do gromadzenia tłuszczu trzewnego. Nagromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej zwiększa ryzyko wystąpienia chorób metabolicznych, stąd obserwuje się istotną korelację pomiędzy występowaniem chorób metabolicznych a wiekiem (WEHRLI i współaut. 2007, GULCELIK i współaut. 2013). Wraz z wiekiem wzrasta również tendencja do odkładania tłuszczu wewnątrz organów, m.in. w wątrobie i mięśniach szkieletowych (UNGER 2003, WEHRLI i współaut. 2007). Postępujące otłuszczenie wątroby i mięśni szkieletowych może pogarszać ich funkcjonowanie oraz stanowić czynnik ryzyka rozwoju insulinooporności tych narządów (SHIH i TSENG 2009).

W procesie starzenia obserwuje się obniżenie wydzielania steroidów płciowych, hormonu wzrostu i IGF-1 (ang. insulin like growth factor, insulinopodobny czynnik wzrostu) (BARZILAI i współaut. 2012). Ścieżka insulina/IGF-1 odgrywa zasadniczą rolę w kontroli wzrostu, rozwoju, a także długości życia, co zostało potwierdzone w badaniach na organizmach modelowych (SIKORA 2014). Z wiekiem sekrecja IGF-1 zmniejsza się (HUFFMAN i współaut. 2016). Jednym z agonistów wydzielania IGF-1 u ssaków jest hormon wzrostu (ang. growth hormone, GH). Podczas starzenia się maleje sekrecja GH (STOUT i współaut. 2014), przez co pogarsza się ścieżka sygnalizacyjna GH/IGF-1. Zaobserwowano, że u człowieka obniżona koncentracja IGF-1 ma związek z rozwojem cukrzycy typu 2, chorób krążenia, sarkopenii, a także osteoporozy (BARZILAI i współaut. 2012).

W doświadczeniach na myszach wykazano, że nadekspresja GH była związana ze skróceniem długości życia, natomiast niedobór tego hormonu wydłużał czas życia badanych zwierząt. Tkanka tłuszczowa jest jednym z miejsc docelowych działania hormonu wzrostu. U starzejących się myszy zaobserwowano, że obniżona aktywność GH

skutkowała zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej. Redukcja sekrecji GH sprzyja zatem zwiększaniu gromadzenia tej tkanki, a także jest związana z występowaniem zaburzeń rozwijających się wraz z wiekiem w tkance tłuszczowej (STOUT i współaut. 2014).

#### PORÓWNANIE FIZJOLOGII TKANKI TŁUSZCZOWEJ PODSKÓRNEJ I TRZEWNEJ

Podskórna tkanka tłuszczowa stanowi około 80% masy całkowitej tkanki tłuszczowej białej i charakteryzuje się większą liczbą małych adipocytów oraz większą wrażliwością na działanie insuliny. U kobiet tkanka podskórna stanowi wyższy odsetek niż u mężczyzn i dość obficie występuje w okolicy udowo-pośladkowej. Zaobserwowano, że adipocyty podskórne wykazują większe powinowactwo do insuliny oraz charakteryzują się większą ilością i zdolnością aktywacji substratu receptora insulinowego-1 (IRS-1), stąd też antylipolityczne działanie insuliny jest większe w podskórnej tkance tłuszczowej. Z racji występowania większej wrażliwości na insulinę, tkanka podskórna wydziela więcej leptyny i adiponektyny, w stosunku do tkanki tłuszczowej trzewnej (ARNER 2005, IBRAHIM 2010).

Tkanka tłuszczowa trzewna (wisceralna) stanowi około 10-20% masy całkowitej tkanki tłuszczowej białej u mężczyzn, natomiast u kobiet jej zawartość wynosi około 5-8%. To odmienne rozmieszczenie u obu płci wynika z tendencji gromadzenia się tłuszczu w okolicy brzusznej u mężczyzn. Ponadto, tkanka wisceralna charakteryzuje się występowaniem większej liczby dużych adipocytów, w porównaniu do tkanki podskórnej (IBRAHIM 2010). Zaobserwowano, że małe adipocyty cechuje większa insulino-wrażliwość, w porównaniu do dużych adipocytów, z tego względu tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje mniejszą wrażliwość na działanie insuliny. Właściwość ta stanowi jeden z możliwych czynników ryzyka rozwoju insulinooporności tego narządu, a także, w następstwie rozwijającej się niewrażliwości komórek na działanie insuliny, rozwoju chorób metabolicznych.

W tkance wisceralnej znajduje się większa liczba receptorów adrenergicznych oraz receptorów dla glikokortykoidów, stąd tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje większą wrażliwość na działanie agonistów tych receptorów, m.in. amin katecholowych i glikokortykoidów (IBRAHIM 2010). Adipocyty trzewne charakteryzują się większą zdolnością wychwytu glukozy i aktywnością lipolityczną. Uwolnione w procesie lipolizy kwasy tłuszczowe, po przedostaniu się do krwi obwodowej

wej są transportowane żyłą wrotną do wątroby. W wątrobie nadmierny dopływ kwasów tłuszczowych przesuwają się w kierunku jego gromadzenia w narządzie, co może prowadzić do pogorszenia insulinooporności i wyzwalac insulinooporność wątroby. Stąd też wzrost ilości trzewnej tkanki tłuszczowej stanowi jeden z czynników ryzyka rozwoju insulinooporności wątrobowej (IBRAHIM 2010). Ponadto tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje większą sekrecję cytokin prozapalnych, m.in. interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ), inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (EINSTEIN i współaut. 2005, FAIN i współaut. 2004).

Jednym z procesów metabolicznych zachodzących w tkance tłuszczowej jest proces lipolizy. Jego głównymi stymulatorami są katecholaminy, hormon wzrostu, glukagon, peptydy natriuretyczne i TSH (ARNER 2005). Katecholaminy, m.in. adrenalina i noradrenalina, działają poprzez receptory adrenergiczne zlokalizowane w błonie adipocytów. Wśród tych receptorów wyróżniono 5 podtypów:  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 i  $\beta$ 3. Zarówno adrenalina, jak i noradrenalina wykazują w adipocytach białych wysokie powinowactwo do receptorów  $\alpha$ 2-adrenergicznych i mniejsze do pozostałych receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (LAFONTAN i BERLAN 1993). Receptory  $\alpha$ 2 i  $\beta$ -adrenergiczne należą do grupy receptorów metabotropowych i są sprzężone z białkami G; receptor  $\alpha$ 2-adrenergiczny aktywuje białko Gi- hamujące, a receptory  $\beta$ -adrenergiczne aktywują białko Gs- stymulujące cyklazę adenylanową do produkcji cAMP (cykliczny adenozylo-3',5'-monofosforan- wtórny przekaźnik wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału). Aktywacja białka Gs stymuluje proces lipolizy, natomiast aktywacja receptora  $\alpha$ 2-adrenergicznego sprzężonego z białkiem Gi prowadzi do hamowania aktywności cyklazy adenylanowej i w konsekwencji zahamowania procesu lipolizy.

W podskórnej tkance tłuszczowej lipoliza bazalna jest większa w stosunku do komórek tkanki trzewnej, natomiast tkanka tłuszczowa trzewna wykazuje większą wrażliwość na katecholaminy, stąd lipoliza stymulowana jest efektywniejsza niż w tkance podskórnej (VAN HARMELEN i współaut. 1997).

#### PROFIL SEKRECJI ADIPOKIN ZMIENIA SIĘ Z WIEKIEM

Tkanka tłuszczowa jest narządem aktywnym endokrynnie. Uważa się, że jest to największy gruczoł wydzielania wewnętrznego, nie tylko ze względu na rozmiar i zajmowany obszar, ale także ze względu na ilość wydzielanych adipokin (hormonów tkanki

tłuszczowej). Jak już wspomniano do tej pory odkryto ich ponad 600 (DI RAIMO i współaut. 2015). Do najważniejszych hormonów tkanki tłuszczowej mających bezpośredni wpływ na metabolizm i fizjologiczne funkcje organizmu należy: leptyna, adiponektyna, wisfatyna, apelina, adiposyna, omentyna, waspina, chemeryna i rezyntyna.

Aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej zmienia się w procesie starzenia. Wraz z wiekiem sekrecja leptyny wzrasta, zmniejsza się natomiast liczba jej receptorów i efektywność oddziaływania hormonu. Skutkiem tych zaburzeń jest nasilająca się leptynoporność tkanek. Zaobserwowano jednak, że rozwijająca się oporność na działanie leptyny nie jest zależna od przyrostu masy ciała i jego współczynnika (ang. Body Mass Index, BMI), natomiast jest skutkiem postępujących z wiekiem zaburzeń metabolicznych (GABRIELY i współaut. 2002, GULCELİK i współaut. 2013). W procesie starzenia wzrasta również sekrecja adiponektyny. Wykazano, że hormon ten zwiększa insulinooporność tkanek i transport glukozy do komórek oraz wykazuje działanie ograniczające rozwój stanu zapalnego (WU i współaut. 2003). Poziom adiponektyny negatywnie koreluje z indeksem masy ciała (SLUTSKY i współaut. 2016). Wraz z wiekiem zmniejsza się ilość tłuszczu podskórnego, natomiast zwiększa się masa tkanki tłuszczowej trzewnej, która prawdopodobnie w wieku starczym stanowi główne źródło syntezy i sekrecji adiponektyny (MOTOSHIMA i współaut. 2002, IBRAHIM 2010). Zaobserwowano, że u starzejących się osób zwiększona sekrecja adiponektyny może być jednym z czynników wydłużających czas życia (GULCELİK i współaut. 2013), aczkolwiek hipoteza ta w dalszym ciągu wzbudza wiele kontrowersji.

Jednym z czynników ograniczających sekrecję i działanie leptyny oraz adiponektyny jest testosteron. Stąd też u mężczyzn występuje większe ryzyko rozwoju insulinooporności (XU i współaut. 2005). Podczas andropauzy produkcja androgenów obniża się i poziom testosteronu spada, a w konsekwencji zmniejsza się również hamujące działanie testosteronu na wydzielanie zarówno leptyny, jak i adiponektyny. Leptyna jest również jednym z czynników sytości (MORTON i współaut. 2006). Prawdopodobnie obniżenie łaknienia u osób starszych jest wynikiem wysokiego poziomu leptyny. Ponadto, wraz z wiekiem wzrasta poziom czynnika CCK (cholecystokinina), który również może ograniczać odczuwanie głodu u osób starszych (MACINTOSH i współaut. 1999, MORTON i współaut. 2006).

Wraz z wiekiem wrażliwość tkanki tłuszczowej na działanie hormonów pogarsza się,

przez co staje się ona oporna na stymulację hormonalną. Zaobserwowano, że w mechanizmie obniżenia insulinowrażliwości tkanki tłuszczowej mogą uczestniczyć wisfatyna i omentyna. Wykazano, że są one adipokinami działającymi podobnie do adiponektyny, a mianowicie uwrażliwiają komórki na działanie insuliny, jednak wraz z wiekiem ich sekrecja spada (GÜRISOY i współaut. 2010, AUGUET i współaut. 2011, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ i współaut. 2014, KOCELAK i współaut. 2015). Czynnikiem zmniejszającym insulinowrażliwość tkanek jest rozwijający się stan zapalny. Charakteryzuje się on wzrostem cytokin prozapalnych, m.in. TNF $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu) i IL-6 (interleukina-6). Dowiedziono, że IL-10 może hamować rozwój stanu zapalnego poprzez hamowanie sekrecji cytokin prozapalnych, jednak wykazano także, że jej poziom maleje w procesie starzenia i mechanizmy przeciwzapalne ulegają pogorszeniu (SKURK i współaut. 2007). Zmiany w profilu sekrecji adipo-

kin podczas starzenia się zostały przedstawione w Tabeli 1.

### ZMIANY DŁUGOŚCI TELOMERÓW PODCZAS STARZENIA SIĘ TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Jednym z aspektów starzenia się jest zjawisko skracania długości telomerów. Różne tkanki wykazują odmienny stopień regeneracji, stąd w tkankach charakteryzujących się wysokim stopniem proliferacji, m.in. w skórze czy komórkach krwi, obserwuje się krótsze telomery w porównaniu do tkanek o mniejszym aktywności proliferacyjnej, m.in. w nerkach, mięśniach czy tkance tłuszczowej (DANIALI i współaut. 2013).

Podczas starzenia się długość telomerów w adipocytach zmienia się. Zaobserwowano, że wraz ze zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej liczba kopii sekwencji telomerowej ulega redukcji. Wzrost masy ciała i otyłość są związane z nasileniem proliferacji adipocytów. Podczas replikacji dochodzi do redukcji liczby kopii sekwencji telomerowej. Skracanie długości telomerów w adipocytach wykazuje pozytywną korelację zarówno ze wzrostem rozmiarów adipocytów, wskaźnikiem masy ciała, wcześniej wspomnianą otyłością, cukrzycą typu 2, a także ze zwiększoną sekrecją cytokin prozapalnych oraz rozwojem stanu zapalnego w tkance tłuszczowej (MORENO-NAVARRETE i współaut. 2010, MONICKARAJ i współaut. 2012).

W tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej długość telomerów w adipocytach jest zbliżona. Zaobserwowano, że w podskórnych adipocytach skracanie telomerów koreluje z wiekiem (DANIALI i współaut. 2013, LAKOWA i współaut. 2015), natomiast w adipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej długość telomerów różniła się znacznie w zależności od rozmiaru komórek (EL BOUAZZAOU I i współaut. 2014). Wraz z wiekiem zwiększa się gromadzenie tkanki tłuszczowej trzewnej, której przerost charakteryzuje się obecnością dużych adipocytów. Badania dowodzą, że adipocyty, które przekraczają rozmiarem 100  $\mu$ m charakteryzują się krótszymi telomerami, a tendencja ta wykazuje dodatnią korelację wraz ze wzrostem rozmiarów komórki (EL BOUAZZAOU I i współaut. 2014, LAKOWA i współaut. 2015).

### ZMIANY W EKSPRESJI GENÓW

Ekspresja genów w adipocytach zaangażowanych w metabolizm tkanki tłuszczowej zmienia się z wiekiem. W prawidłowych warunkach fizjologicznych geny ulegają ekspresji na różnych poziomach. Pewne czynniki mogą zwiększać (ang. up-regulation) lub

Tabela 1. Zmiany w profilu sekrecji adipokin białej tkanki tłuszczowej w procesie starzenia się.

Adipokina	Wzrasta + Zmniejsza się -	Literatura
Leptyna	+	KRSKOVA i współaut. 2011 ESCRIVÁ i współaut. 2007
Adiponektyna	+	BJØRNDAL i współaut. 2011 MOTOSHIMA i współaut. 2002
Rezystyna	+	ESCRIVÁ i współaut. 2007
Wisfatyna	-	KOCELAK i współaut. 2015 OLSZANECKA-GLINIANOWICZ i współaut. 2014
Apelina	+	DAVIAUD i współaut. 2006
Waspina	+	HIDA i współaut. 2005
Omentyna	-	AUGUET i współaut. 2011
Chemeryna	+	BOZAOGLU i współaut. 2010
IL-1	+	WU i współaut. 2007
IL-6	+	WU i współaut. 2007
IL-10	-	SKURK i współaut. 2007
TNF $\alpha$	+	PEDERSEN i współaut. 2003

obniżać (ang. down-regulation) efektywność ekspresji. W procesie starzenia wykazano istotne zmiany w ekspresji czynników związanych ze szlakiem białka p53 i procesami nowotworzenia, a także zmieniony profil ekspresji czynników zaangażowanych w rozwój otyłości i cukrzycy (MINAMINO i współaut. 2009, GLASS i współaut. 2013). W procesie starzenia się tkanki tłuszczowej zwiększa się ekspresja genów związanych z odpowiedzią zapalną, dysfunkcją mitochondriów i czynnikami zaangażowanymi w mechanizmy regulujące translację, natomiast zmniejsza się ekspresja genów związanych z mechanizmami różnicowania adipocytów i regulacji lipolizy, funkcjonowaniem mitochondriów, metabolizmem kwasów tłuszczowych i procesach degradacji białek (LINFORD i współaut. 2007, LIU i współaut. 2011). Wraz z wiekiem w tkance tłuszczowej obniża się także ekspresja sirtuin, a mianowicie sirtuiny 1 i sirtuiny 3. Są one uważane za enzymy długowieczności, ograniczają procesy starzenia, a tym samym mogą hamować procesy apoptozy komórek, a także zwiększają metabolizm komórek tłuszczowych, przez co uczestniczą w kontroli masy ciała. Sirtuina 3 indukuje mechanizmy antyzapalne i antyoksydacyjne komórek tkanki tłuszczowej, jednak wraz z wiekiem ekspresja obu sirtuin maleje (KWON i współaut. 2015).

#### ZMIANY AKTYWNOŚCI ENZYMÓW ZAANGAŻOWANYCH W METABOLIZM LIPIDÓW

Tkanka tłuszczowa jest miejscem konwersji angiotensyny I z racji występowania w niej konwertazy angiotensyny I, i zaraz po wątrobie, jest głównym źródłem angiotensyny II. Wykazano, że zarówno aktywność konwertazy, jak i produkcja angiotensyny II zmniejszają się z wiekiem. Działanie angiotensyny II w adipocytach jest związane z redukcją ilości tłuszczu, przez co może zapobiegać hipertrofii adipocytów. Stąd uważa się, że jest ona jednym z czynników uczestniczących w kontroli rozmiarów komórek tłuszczowych. Obniżenie produkcji angiotensyny II może sprzyjać zwiększonemu gromadzeniu tkanki tłuszczowej i hipertrofii adipocytów (KRSKOVA i współaut. 2011, SHUM i współaut. 2013).

W metabolizmie lipidów uczestniczy bardzo wiele enzymów. W tkance tłuszczowej zachodzi m.in. proces lipogenezy, w którym uczestniczy syntaza kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid synthase, FAS), liaza ATP-cytrynianowa (ang. ATP-citrate lyase, ACL), dehydrogenaza glukozo-6-fosforanowa (ang. glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD), karboksylaza acetylo-CoA (ang. ace-

tyl-CoA carboxylase, ACC). Zaobserwowano, że aktywność tych enzymów jest zależna od miejsca lokalizacji. Tkanka podskórna wykazuje dużą aktywność FAS, natomiast tkanka tłuszczowa trzewna charakteryzuje się większą aktywnością ACL i G-6-PD (WROŃSKA i współaut. 2014). W doświadczeniach na zwierzętach eksperymentalnych (szczurach) dowiedziono, że w procesie starzenia zarówno w tkance podskórnej, jak i trzewnej, aktywność enzymów zaangażowanych w proces lipogenezy zmniejsza się (NOGALSKA i współaut. 2003, ZHU i współaut. 2007, WROŃSKA i współaut. 2014).

#### METABOLIZM TKANKI TŁUSZCZOWEJ

Adipocyty tkanki tłuszczowej są komórkami metabolicznie aktywnymi, w których zachodzi wiele procesów specyficznych dla funkcji spełnianych przez tę tkankę. Specyficzną funkcją adipocytów jest zdolność gromadzenia kwasów tłuszczowych pod postacią triacylogliceroli we wnętrzu komórek. Wraz ze wzrostem zapotrzebowania organizmu na substraty energetyczne zgromadzone estry kwasów tłuszczowych i glicerolu ulegają hydrolizie w procesie lipolizy (proces kataboliczny), natomiast wzrost podaży pokarmu i substratów energetycznych w stosunku do zapotrzebowania organizmu prowadzi do magazynowania ich nadmiaru w komórkach tłuszczowych w procesie lipogenezy (proces anaboliczny). Wszystkie procesy metaboliczne w komórkach tłuszczowych są regulowane hormonalnie.

#### PROCES LIPOLIZY

W podstawowych warunkach fizjologicznych adipocyty przeprowadzają tzw. lipolizę bazalną, która zachodzi bez stymulacji hormonalnej. Lipoliza bazalna jest miarą podstawowej przemiany metabolicznej adipocytów. Wraz ze wzrostem zapotrzebowania na substraty energetyczne lub pod wpływem pewnych czynników hormonalnych dochodzi do stymulacji i nasilenia procesu lipolizy. Głównymi agonistami lipolizy są katecholaminy: adrenalina i noradrenalina, tyreotropina (TSH), glukagon i adrenokortykotropina (ACTH). U noworodków i niemowląt największą aktywność lipolityczną wykazuje TSH. Wraz z rozwojem znaczenie tego hormonu w procesie lipolizy maleje, natomiast wzrasta aktywność lipolityczna amin katecholowych. Niska efektywność katecholamin u noworodków wynika prawdopodobnie z wysokiej aktywności receptora  $\alpha_2$ -adrenergicznego w tym okresie. Aktywacja tego receptora wykazuje działanie antylipolityczne i prowadzi do obniżenia procesu lipolizy. W trakcie rozwoju młodego organizmu wzrasta wrażliwość

adipocytów na działanie amin katecholowych (WANG i współaut. 2008).

Proces lipolizy jest wyzwalany poprzez stymulację receptora adrenergicznego. U człowieka istotne znaczenie odgrywiają receptory  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- oraz, w mniejszym stopniu, receptor  $\beta$ 3-adrenergiczny, natomiast u gryzoni receptor ten wykazuje największą aktywność (ARNER 2005). W tkance tłuszczowej trzewnej receptor  $\beta$ 3 jest dość obficie ekspresjonowany, natomiast w tkance tłuszczowej podskórnej stanowi około 20% ilości wszystkich receptorów  $\beta$ -adrenergicznych (TAVERNIER i współaut. 1996). U gryzoni nie obserwuje się takiego zróżnicowania w rozmieszczeniu ilości receptora  $\beta$ 3 adrenergicznego (ARNER 2005).

Wszystkie trzy typy receptora  $\beta$ -adrenergicznego są receptorami metabotropowymi i są sprzężone z białkiem Gs. Białko Gs (stymulujące), pod wpływem aktywacji receptora, zmienia swoją konformację i stymuluje cyklazę adenylanową do produkcji cAMP, który następnie aktywuje kinazę białkową A (PKA). Aktywowana kinaza PKA fosforyluje i aktywuje hormonozależną lipazę (HSL), która bezpośrednio przeprowadza proces hydrolizy triglicerydów. W warunkach bazalnych powierzchnia kropli tłuszczu jest otoczona przez białka perlipiny, które chronią przed konstytutywną lipolizą. Ponadto, białka te występują wspólnie z kompleksem CGI-85. Głównym enzymem, który przeprowadza lipolizę bazalną jest deznutrina (ang. adipose trigliceryde lipase, ATGL). W warunkach konstytutywnych enzym ten zarówno pośredniczy w hydrolizie triglicerydów, jak i ich reestryfikacji. Podczas stymulacji hormonalnej aktywna kinaza PKA fosforyluje perlipiny obecne na powierzchni kropli tłuszczu, co skutkuje dysocjacją kompleksu CGI-58, który następnie ulega translokacji do miejsca występowania ATGL i zwiększa jej aktywność hydrolityczną. PKA aktywuje także HSL, która także przeprowadza hydrolizę diglicerydów (GRANNEMAN i współaut. 2009).

Intensywność procesu lipolizy jest zależna od miejsca występowania. Lipoliza bazalna jest większa w podskórnej tkance tłuszczowej, natomiast tkanka tłuszczowa trzewna charakteryzuje się większą wrażliwością na działanie katecholamin, prawdopodobnie ze względu na większą liczbę receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i mniejszą liczbę receptora  $\alpha$ 2-adrenergicznego w porównaniu z tkanką podskórną. Stąd też lipoliza stymulowana w tkance wisceralnej zachodzi intensywniej, natomiast u gryzoni lipoliza stymulowana jest większa w podskórnej tkance tłuszczowej (ARNER 2005).

Jednak wydajność procesu lipolizy zmienia się wraz z wiekiem. Zaobserwowano, że u starzejących się osób bazalna lipoliza

w podskórnej tkance tłuszczowej nie zmienia się z wiekiem, natomiast w odpowiedzi na działanie katecholamin jest ona zredukowana o około 50% (LÖNNQVIST i współaut. 1990). Zmiany te mogą być efektem obniżenia wrażliwości receptorów adrenergicznych na działanie katecholamin lub ich rozmieszczenia. Zaobserwowano, że receptor  $\alpha$ 2-adrenergiczny nie podlega zmianom zależnym od wieku, natomiast w przypadku aktywacji receptora  $\beta$ -adrenergicznego, obniżenie efektywności procesu lipolizy jest wynikiem zaburzeń występujących na etapie postreceptorowym (LÖNNQVIST i współaut. 1990, IMBEAULT i współaut. 2000). W tkance tłuszczowej trzewnej obserwuje się dość szerokie spektrum zmian w procesie starzenia. U zwierząt modelowych zaobserwowano, że zarówno lipoliza podstawowa, jak i stymulowana, obniżają się z wiekiem. U starzejących się szczurów mediana stężenia efektywnego epinefryny, która wywołuje połowę maksymalnego efektu jest wyższa, w porównaniu do wyniku uzyskanego u szczurów młodych, czego prawdopodobną przyczyną jest obniżająca się z wiekiem wrażliwość na katecholaminę (DAX i współaut. 1981). Zaobserwowano, że w procesie starzenia dochodzi do pogorszenia aktywacji cyklazy adenylanowej, przez co efektywność tego enzymu obniża się (GETTYS i współaut. 1995, GWÓZDŹ i współaut. 2016). Okazało się, że także aktywności HSL maleje wraz z wiekiem (ZHU i współaut. 2007, MENNES i współaut. 2013).

Opisane zmiany efektywności lipolizy mogą być wynikiem odchyłeń jakie zachodzą w rozmieszczeniu i liczebności receptorów adrenergicznych w błonach komórkowych adipocytów. Zaobserwowano, że wraz z wiekiem liczba receptorów  $\beta$ -adrenergicznych adipocytów trzewnej tkanki tłuszczowej drastycznie maleje (GIUDICELLI i PECQUERY 1978, GETTYS i współaut. 1995). Wraz z wiekiem wzrasta także ilość białka Gi (hamujące) (GREEN i współaut. 1995). Stąd zmiany w rozmieszczeniu receptorów rzutują na mechanizm aktywacji i aktywność enzymów uczestniczących w procesie lipolizy.

#### PROCESY ZALEŻNE OD INSULINY

Tkanka tłuszczowa należy do triady tkanek insulinozależnych, wraz z tkanką mięśniową szkieletową i tkanką wątrobową. Insulina jest hormonem, który uczestniczy w kontroli i utrzymaniu prawidłowej glikemii, a także jest czynnikiem wzrostowym i anabolicznym. Insulina wywiera szerokie spektrum działania na procesy metaboliczne zachodzące w komórkach tłuszczowych, stąd pogorszenie wrażliwości komórek na działanie tego hormonu lub zmiany w kaskadzie aktywacji enzymów uczestniczących w transduk-

cji sygnału insuliny, mogą wpływać na metabolizm tkanki tłuszczowej.

Insulina oddziałuje na komórki tłuszczowe za pomocą receptora insulinowego zlokalizowanego w błonie komórkowej. Receptor insulinowy składa się z dwóch podjednostek  $\alpha$  i  $\beta$ , połączonych mostkami siarczkowymi. Podjednostka  $\beta$  ma aktywność kinazy tyrozynowej i po aktywacji receptora podjednostki te ulegają autofosforylacji. Liczba receptorów dla insuliny jest tkankowo-specyficzna. W tkance tłuszczowej i wątrobie liczba receptorów insulinowych jest bardzo duża i może dochodzić do około 200.000–300.000 na komórkę (w celu porównania: komórki mięśniowe mają około 10x mniej receptorów, eryocyty około 40 na komórkę) (WATANABE i współaut. 1998), stąd też metabolizm tych tkanek jest wysoce zależny od działania insuliny. Hormon ten stymuluje w adipocytach takie procesy jak: wychwyt i metabolizm glukozy, utlenianie substratów energetycznych, lipogenezę, syntezę i sekrecję adipokin, adipogenezę oraz różnicowanie adipocytów, ponadto wykazuje działanie antylipolityczne (hamuje proces lipolizy).

Wraz z wiekiem dochodzi do obniżenia wrażliwości komórek na działanie insuliny. Ponadto, w starzejącym się organizmie nasilają się procesy zapalne i w konsekwencji zwiększa się sekrecja cytokin prozapalnych, m.in. TNF $\alpha$ , który, jak dowiedziono, uczestniczy w mechanizmie powstawania insulinooporności komórek. W procesie starzenia dochodzi do obniżenia fosforylacji receptora insulinowego oraz aktywacji jego substratów: IRS-1 i IRS-2 (SERRANO i współaut. 2005). Wraz z wiekiem wzrasta sekrecja TNF $\alpha$ , który również prowadzi do obniżenia aktywacji IRS-1 i równocześnie zaburza ekspresję tego białka w adipocytach linii modelowej 3T3-L1 (STEPHENS i współaut. 1997). Dalsza kaskada transdukcji sygnału jest obniżona, co w konsekwencji prowadzi do pogorszenia stymulowanego transportu glukozy do wnętrza adipocytów (LI i współaut. 2000). Metabolizm glukozy pogarsza się, przez co zwiększa się uwalnianie mleczanu z komórek (GWÓZDZ i współaut. 2016). Mleczan wydzielany z adipocytów może oddziaływać na nie autokrynnie, poprzez receptor HCA1, który jest sprzężony z białkiem Gi (hamujące) i w konsekwencji może obniżyć efektywność lipolizy (ARNER i LANGIN 2014).

Pod wpływem działania insuliny komórki tłuszczowe przeprowadzają proces lipogenezy, podczas którego metabolizują glukozę w kierunku syntezy kwasów tłuszczowych. Zarówno u starzejących się zwierząt doświadczalnych, jak i u człowieka, dochodzi do obniżenia aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie lipidów (patrz: Zmiany

w aktywności enzymów zaangażowanych w metabolizm lipidów), co w konsekwencji prowadzi do obniżenia efektywności lipogenezy i pogorszenia konwersji glukozy do lipidów (KAMEL i współaut. 2004, ESCRIVÁ i współaut. 2007, KUNJARA i współaut. 2010).

Insulina jest również jednym z regulatorów procesu lipolizy, a mianowicie wykazuje działanie antylipolityczne w adipocytach. Podczas procesu lipolizy wzrasta aktywność cykazy adenylanowej i koncentracja cAMP w komórce, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji kinazy PKA. Insulina stymuluje aktywność fosfodiesterazy 3B (PDE3B), która hydrolizuje cAMP i na tym etapie szlaku transdukcji sygnału dochodzi do hamowania procesu lipolizy (RONDINONE i współaut. 2000). Ponadto, aktywacja PKA również stymuluje PDE3B i prawdopodobnie tą drogą, na zasadzie sprzężenia zwrotnego, komórka reguluje nadmierny proces stymulowanej lipolizy (PERINO i współaut. 2011). Nieliczna literatura naukowa podaje, że wiek nie wpływa na aktywność PDE3B w adipocytach (DAX i współaut. 1981, HOFFMAN i współaut. 1984), natomiast zaobserwowano, że ekspresja tego białka u starzejących się myszy (14- i 18- miesięcznych) była wyraźnie obniżona (LIU i współaut. 2011). Antylipolityczne działanie insuliny obniża się z wiekiem, a ostatnie doniesienia wskazują, że zaburzenia działania insuliny w adipocytach mogą powstawać już w dość wczesnym wieku (GWÓZDZ i współaut. 2016). Powyższe zmiany mogą wynikać z obniżenia wrażliwości receptorów na działanie insuliny oraz redukcji liczby receptorów insulinowych w starzejących się adipocytach (SHIH i TSENG 2009).

## PODSUMOWANIE

Tkanka tłuszczowa odgrywa bardzo ważną rolę w organizmach ludzi i zwierząt. Jest nie tylko magazynem triglicerydów stanowiących substraty energetyczne, ale również miejscem syntezy i sekrecji adipokin. Odkrycie zdolności sekrecji adipokin zmieniło dotychczasowy pogląd na temat jej funkcji w organizmie. Utrzymanie prawidłowej masy ciała, jak i tkanki tłuszczowej, ogranicza ryzyko wystąpienia nie tylko nadwagi, ale również chorób metabolicznych. W procesie starzenia dochodzi jednak do wielu zmian w rozmieszczeniu i strukturze tkanki tłuszczowej. Obserwuje się pogorszenie wrażliwości komórek tej tkanki na działanie hormonów, zmiany w ekspresji genów, skracanie telomerów oraz obniżenie aktywności enzymów zaangażowanych w podstawowe procesy metaboliczne. Aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej również zmienia się z wiekiem. Adipokiny uczestniczą w regulacji wielu pro-

cesów metabolicznych, wzrostowych, działają protekcyjnie na liczne narządy, a także regulują mechanizmy łaknienia i pobierania pokarmu. Tak więc utrzymanie zarówno prawidłowej funkcji tkanki tłuszczowej, jak i jej masy, może zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób związanych z wiekiem, chorób metabolicznych i niekorzystnych wtórnych skutków tych chorób.

#### Streszczenie

Wraz z wiekiem wiele procesów fizjologicznych i metabolicznych zmienia się. Efektem tych zmian mogą być powstające zaburzenia w funkcjonowaniu tkanek i narządów, co w konsekwencji może prowadzić do zapoczątkowania procesów starzenia. Zaobserwowano, że w podczas starzenia się rozmieszczenie i właściwości tkanki tłuszczowej ulegają zmianom. Zmniejsza się ilość podskórnej tkanki tłuszczowej oraz obserwuje się wzrost tendencji do odkładania tłuszczu trzewnego, którego nadmiar może stanowić czynnik ryzyka rozwoju chorób metabolicznych. W starzejących się adipocytach dochodzi do zmian w rozmieszczeniu receptorów, co może mieć również związek z obniżeniem wrażliwości na działanie hormonów, ponadto obserwuje się zmiany w ekspresji genów, długości telomerów i aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie lipidów. Aktywność wydzielnicza tkanki tłuszczowej zmienia się z wiekiem, ponadto podczas starzenia dochodzi do rozwoju wielu zaburzeń w metabolizmie komórek tłuszczowych. Całokształt zmian prowadzi do obniżenia wydajności metabolicznej komórek i całej tkanki, co może mieć ogromny wpływ na stan zdrowia i pozostawać w związku z rozwojem chorób metabolicznych oraz chorób związanych z wiekiem.

#### LITERATURA

- ARNER P., 2005. *Human fat cell lipolysis: biochemistry regulation and clinical role*. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 19, 471-482.
- ARNER P., LANGIN D., 2014. *Lipolysis in lipid turnover cancer cachexia and obesity-induced insulin resistance*. Trends Endocrinol. Metab. 25, 255-262.
- AUGUET T., QUINTERO Y., RIESCO D., MORANCHO B., TERRA X., CRESCENTI, A., BROCH M., AGUILAR C., OLONA M., PORRAS J. A., 2011. *New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women*. BMC Med. Genet. 12, 60.
- BARZILAI N., HUFFMAN D. M., MUZUMDAR R. H., BARTKE A., 2012. *The critical role of metabolic pathways in aging*. Diabetes 61, 1315-1322.
- BJØRNDAL B., BURRI L., STAALSEN V., SKORVE J., BERGE R. K., 2011. *Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents*. J. Obes. doi: 10.1155/2011/490650.
- BOZAOGLU K., CURRAN J. E., STOCKER C. J., ZAIBI M. S., SEGAL D., KONSTANTOPOULOS N., MORRISON S., CARLESS M., DYER T. D., COLE, S. A., 2010. *Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 2476-2485.
- CINTI S., 2015. *The adipose organ: Implications for prevention and treatment of obesity*. [W:] *The ECOG's eBook on child and adolescent obesity*. FRELUT M. L. (red.), <http://ebook.ecog-obesity.eu/chapter-biology/adipose-organ-implications-prevention-treatment-obesity/>.
- DANIALI L., BENETOS A., SUSER E., KARK J. D., LABAT C., KIMURA M., DESAI K. K., GRANICK M., AVIV A., 2013. *Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults*. Nat. Comm. 4, 1597.
- DAVIAUD D., BOUCHER J., GESTA S., DRAY C., GUIGNE C., QUILLIOT D., AYAV, A., ZIEGLER O., CARPENE C., SAULNIER-BLACHE J. S., 2006. *TNFA up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue*. FASEB J. 20, 1528-1530.
- DAX E. M., PARTILLA J. S., GREGERMAN R. I., 1981. *Mechanism of the age-related decrease of epinephrine-stimulated lipolysis in isolated rat adipocytes: beta-adrenergic receptor binding adenylate cyclase activity and cyclic AMP accumulation*. J. Lipid Res. 22, 934-943.
- DI RAIMO T., AZZARA G., CORSI M., CIPOLLONE D., VASCO V. R. L., BUSINARO R., 2015. *Adipokines and their involvement as a target of new drugs*. J. Pharmacovigil. 3, 166.
- EINSTEIN F. H., ATZMON G., YANG X. M., MA X. H., RINCON M., RUDIN E MUZUMDAR R., BARZILAI N., 2005. *Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients*. Diabetes 54, 672-678.
- EL BOUZZAOUI F., HENNEMAN P., THIJSSSEN P., VISSER A., KONING F., LIPS M., JANSSEN I., PIJL H., VAN DIJK K. W., VAN HARMELEN V., 2014. *Adipocyte telomere length associates negatively with adipocyte size, whereas adipose tissue telomere length associates negatively with the extent of fibrosis in severely obese women*. Int. J. Obes. 38, 746-749.
- ESCRIVA F., GAVETE M. L., FERMIN Y., PEREZ C., GALLARDO N., ALVAREZ C., ANDRÉS A., ROS M., CARRASCOSA J. M., 2007. *Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity*. J. Endocrinol. 194, 131-141.
- FAIN J. N., MADAN A. K., HILER M. L., CHEEMA P., BAHOUTH S. W., 2004. *Comparison of the release of adipokines by adipose tissue adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans*. Endocrinology 145, 2273-2282.
- GABRIELY I., MA X. H., YANG X. M., ROSSETTI L., BARZILAI N., 2002. *Leptin resistance during aging is independent of fat mass*. Diabetes 51, 1016-1021.
- GETTYS T. W., ROHLFS E. M., PRPIC V., DANIEL K. W., TAYLOR I., COLLINS S., 1995. *Age-dependent changes in beta-adrenergic receptor subtypes and adenylyl cyclase activation in adipocytes from Fischer 344 rats*. Endocrinology 136, 2022-2032.
- GIORDANO A., SMORLESI A., FRONTINI A., BARBATELLI G., CINTI S., 2014. *White brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ*. Eur. J. Endocrinol. 170, 159-171.
- GIUDICELLI Y., PECQUERY R., 1978. *β-Adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate cyclase in rat fat cell membranes: Influence of growth cell size and aging*. Eur. J. Biochem. 90, 413-419.
- GLASS D., VIÑUELA A., DAVIES M. N., RAMASAMY A., PARTS L., KNOWLES D., BROWN A. A., HEDMAN A. K., SMALL K. S., BUIL A., 2013. *Gene expression changes with age in skin adipose tissue blood and brain*. Genome Biol. 14, R75.
- GRAJA A., SCHULZ T. J., 2015. *Mechanisms of aging-related impairment of brown adipocyte development and function*. Gerontology 61, 211-217.
- GRANNEMAN J. G., MOORE H. PH., KRISHNAMOORTHY R., RATHOD M., 2009. *Perilipin controls lipolysis by regulating the interactions of AB-hydrolase containing 5 (Abhd5) and adipose triglyceride lipase (Atgl)*. J. Biol. Chem. 284, 34538-34544.
- GREEN A., GASIC S., MILLIGAN G., DOBIAS S. B., 1995. *Increased concentrations of proteins Gi1 and Gi2 in adipocytes from aged rats alter the sensitivity of adenylyl cyclase to inhibitory and stimulatory agonists*. Metabolism 44, 239-244.



- GULCELIK N., HALL M., ARIOGUL S., USMAN A., 2013. *Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin*. *Minerva Endocrinol.* 38, 203-210.
- GÜRISOY G., KIRNAP N., EŞBAH O., ACAR Y., DEMIRBAŞ B., AKÇAYÖZ S., ÖZTÜRK A., 2010. *The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetic women*. *Clin. Rev. Opi.* 2, 49-54.
- GWÓZDŹ K., SZKUDELSKI T., SZKUDELSKA K., 2016. *Characteristics of metabolic changes in adipocytes of growing rats*. *Biochimie* 125, 195-203.
- HIDA K., WADA J., EGUCHI J., ZHANG H., BABA M., SEIDA A., HASHIMOTO I., OKADA T., YASUHARA A., NAKATSUKA A., 2005. *Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 10610-10615.
- HOFFMAN B. B., CHANG H., FARAHBAKHSH Z. T., REAVEN G. M., 1984. *Age-related decrement in hormone-stimulated lipolysis*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 247, 772-777.
- HUFFMAN D. M., BARZILAI N., 2009. *Role of visceral adipose tissue in aging*. *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1117-1123.
- HUFFMAN D. M., FARIAS QUIPILOR G., MAO K., ZHANG X., WAN J., APONTES P., COHEN P., BARZILAI N., 2016. *Central insulin-like growth factor-1 (IGF-1) restores whole-body insulin action in a model of age-related insulin resistance and IGF-1 decline*. *Aging Cell* 15, 181-186.
- IBRAHIM M. M., 2010. *Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences*. *Obes. Rev.* 11, 11-18.
- IMBEAULT P., PRUD'HOMME D., TREMBLAY A., DESPRÉS J. P., MAURIEGE P., 2000. *Adipose tissue metabolism in young and middle-aged men after control for total body fatness*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2455-2462.
- KAMEL A. F., NORGREN S., STRIGÅRD K., THÖRNE A., FAKHRAI-RAD H., GALLI J., MARCUS C., 2004. *Age-dependent regulation of lipogenesis in human and rat adipocytes*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 4601-4606.
- KOCELAK P., OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., OWCZAREK A., BOŻENTOWICZ-WIKAREK M., BRZOZOWSKA A., MOSSAKOWSKA M., ZDROJEWSKI T., GRODZICKI T., WIĘCEK A., CHUDEK J., 2015. *Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase levels in hypertensive elderly—results from the PolSenior substudy*. *J. Am. Soc. Hypertens.* 9, 1-8.
- KRSKOVA K., FILIPCIK P., ZILKA N., OLSZANECKI R., KORBUT R., GAJDOSECHOVA L., ZORAD S., 2011. *Angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme mRNA decrease and AT1 receptor mRNA and protein increase in epididymal fat tissue accompany age-induced elevation of adiposity and reductions in expression of GLUT4 and peroxisome proliferator-activated receptor PPAR $\gamma$* . *J. Physiol. Pharmacol.* 62, 403-410.
- KUNJARA S., GREENBAUM A. L., RADEMACHER T. W., MCLEAN P., 2010. *Age-related changes in the response of rat adipocytes to insulin: evidence for a critical role for inositol phosphoglycans and cAMP*. *Biogerontology* 11, 483-493.
- KWON Y., KIM J., LEE C. Y., KIM H., 2015. *Expression of SIRT1 and SIRT3 varies according to age in mice*. *Anat. Cell Biol.* 48, 54-61.
- LAFONTAN M., BERLAN M., 1993. *Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function*. *J. Lipid Res.* 34, 1057-1091.
- LAKOWA N., TRIEU N., FLEHMIG G., LOHMANN T., SCHÖN M. R., DIETRICH A., ZEPLIN P. H., LANGER S., STUMVOLL M., BLÜHER M., 2015. *Telomere length differences between subcutaneous and visceral adipose tissue in humans*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 457, 426-432.
- LI J., HOUSEKNECHT K. L., STENBIT A. E., KATZ E. B., CHARRON M. J., 2000. *Reduced glucose uptake precedes insulin signaling defects in adipocytes from heterozygous GLUT4 knockout mice*. *FASEB J.* 14, 1117-1125.
- LINFORD N. J., BEYER R. P., GOLLAHON K., KRAJCIK R. A., MALLOY V. L., DEMAS V., BURMER G. C., RABINOVITCH P. S., 2007. *Transcriptional response to aging and caloric restriction in heart and adipose tissue*. *Aging Cell* 6, 673-688.
- LIU L. F., SHEN W. J., UENO M., PATEL S., KRAEMER F. B., 2011. *Characterization of age-related gene expression profiling in bone marrow and epididymal adipocytes*. *BMC Genomics* 12, 212.
- LÖNNQVIST F., NYBERG B., WAHRENBERG H., ARNER P., 1990. *Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue of the elderly*. *J. Clin. Invest.* 85, 1614-1621.
- MACINTOSH C. G., ANDREWS J. M., JONES K. L., WISHART J. M., MORRIS H. A., JANSEN J. B., MORLEY J. E., HOROWITZ M., CHAPMAN I. M., 1999. *Effects of age on concentrations of plasma cholecystokinin glucagon-like peptide 1 and peptide YY and their relation to appetite and pyloric motility*. *Am. J. Clin. Nutr.* 69, 999-1006.
- MENNES E., DUNGAN C. M., FRENDO-CUMBO S., WILLIAMSON D. L., WRIGHT D. C., 2013. *Aging-associated reductions in lipolytic and mitochondrial proteins in mouse adipose tissue are not rescued by metformin treatment*. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 1060-1068.
- MINAMINO T., ORIMO M., SHIMIZU I., KUNIEDA T., YOKOYAMA M., ITO T., NOJIMA A., NABETANI A., OIKE Y., MATSUBARA H., 2009. *A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance*. *Nat. Med.* 15, 1082-1087.
- MONICKARAJ F., GOKULAKRISHNAN K., PRABU P., SATHISHKUMAR C., ANJANA R. M., RAJKUMAR J. S., MOHAN V., BALASUBRAMANYAM M., 2012. *Convergence of adipocyte hypertrophy telomere shortening and hypoadiponectinemia in obese subjects and in patients with type 2 diabetes*. *Clin. Biochem.* 45, 1432-1438.
- MORENO-NAVARRETE J., ORTEGA F., SABATER M., RICART W., FERNANDEZ-REAL J., 2010. *Telomere length of subcutaneous adipose tissue cells is shorter in obese and formerly obese subjects*. *Int. J. Obes.* 34, 1345-1348.
- MORTON G., CUMMINGS D., BASKIN D., BARSH G., SCHWARTZ M., 2006. *Central nervous system control of food intake and body weight*. *Nature* 443, 289-295.
- MOTOSHIMA H., WU X., SINHA M. K., HARDY V. E., ROSATO E. L., BARBOT D. J., ROSATO F. E., GOLDSTEIN B. J., 2002. *Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 5662-5667.
- NOGALSKA A., PANKIEWICZ A., GOYKE E., SWIERCZYNSKI J., 2003. *The age-related inverse relationship between ob and lipogenic enzymes genes expression in rat white adipose tissue*. *Exp. Gerontol.* 38, 415-422.
- OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M., OWCZAREK A., BOŻENTOWICZ-WIKAREK M., BRZOZOWSKA A., MOSSAKOWSKA M., ZDROJEWSKI T., GRODZICKI T., WIĘCEK A., CHUDEK J., 2014. *Relationship between circulating visfatin/NAMPT nutritional status and insulin resistance in an elderly population—results from the PolSenior substudy*. *Metabolism* 63, 1409-1418.
- PEDERSEN M., BRUUNSGAARD H., WEIS N., HENDEL H. W., ANDREASSEN B. U., ELDRUP E., DELA F., PEDERSEN B. K., 2003. *Circulating levels of TNF-alpha and IL-6—relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes*. *Mech. Ageing Dev.* 124, 495-502.
- PERINO A., GHIGO A., FERRERO E., MORELLO F., SANTUOLI G., 2011. *Integrative cardiac PIP3 cAMP signalling*

- through a PKA anchoring function of p 100γ. *Mol. Cell* 42, 84-95.
- RONDINONE C. M., CARVALHO E., RAHN T., MANGANIELLO V. C., DEGERMAN E., SMITH U. P., 2000. *Phosphorylation of PDE3B by phosphatidylinositol 3-kinase associated with the insulin receptor*. *J. Biol. Chem.* 275, 10093-10098.
- SERRANO R., VILLAR M., MARTINEZ C., CARRASCOSA J., GALLARDO N., ANDRES A., 2005. *Differential gene expression of insulin receptor isoforms A and B and insulin receptor substrates 1, 2 and 3 in rat tissues: modulation by aging and differentiation in rat adipose tissue*. *J. Mol. Endocrinol.* 34, 153-161.
- SHIH S. R., TSENG C. H., 2009. *The effects of aging on glucose metabolism*. *Taiwan Geriatr. Gerontol.* 4, 27-38.
- SHUM M., PINARD S., GUIMOND M. O., LABBÉ S., ROBERGE C., BAILLARGEON J. P., LANGLOIS M. F., ALTERMAN M., WALLINDER C., HALLBERG A., 2013. *Angiotensin II type 2 receptor promotes adipocyte differentiation and restores adipocyte size in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistance in rats*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 304, 197-210.
- SIKORA E., 2014. *Starzenie i długowieczność*. *Post. Biochem.* 60, 125-137.
- SKURK T., ALBERTI-HUBER C., HERDER C., HAUNER H., 2007. *Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1023-1033.
- SLUTSKY N., VATERESCU M., HAIM Y., GOLDSTEIN N., KIRSHEIN B., HARMAN-BOEHM I., GEPNER Y., SHAI I., BASHAN N., BLÜHER M., 2016. *Decreased adiponectin links elevated adipose tissue autophagy with adipocyte endocrine dysfunction in obesity*. *Int. J. Obes.* doi:10.1038/ijo.2016.5
- STEPHENS J., M. LEE J., PILCH P. F., 1997. *Tumor necrosis factor-α-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction*. *J. Biol. Chem.* 272, 971-976.
- STOUT M. B., TCHKONIA T., PIRTSKHALAVA T., PALMER A. K., LIST E. O., BERRYMAN D. E., LUBBERS E. R., ESCANDE C., SPONG A., MASTERNAK M. M., 2014. *Growth hormone action predicts age-related white adipose tissue dysfunction and senescent cell burden in mice*. *Aging* 6, 575-586.
- TAVERNIER G., BARBE P., GALITZKY J., BERLAN M., CAPUT D., LAFONTAN M., LANGIN D., 1996. *Expression of beta3-adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous white adipocytes*. *J. Lipid Res.* 37, 87-97.
- UNGER R. H., 2003. *Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome*. *Endocrinology* 144, 5159-5165.
- VAN HARMELEN V., LÖNNQVIST F., THÖRNE A., WENNLUND A., LARGE V., REYNISDOTTIR S., ARNER P., 1997. *No-radrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects*. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 21, 972-979.
- WANG S., SONI K. G., SEMACHE M., CASAVANT S., FORTIER M., PAN L., MITCHELL G. A., 2008. *Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism*. *Mol. Genet. Metab.* 95, 117-126.
- WATANABE M., HAYASAKI H., TAMAYAMA T., SHIMADA M., 1998. *Histologic distribution of insulin and glucagon receptors*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 31, 243-256.
- WEHRLI N. E., BURAL G., HOUSENI M., ALKHAWALDEH K., ALAVI A., TORIGIAN D. A., 2007. *Determination of age-related changes in structure and function of skin adipose tissue and skeletal muscle with computed tomography magnetic resonance imaging and positron emission tomography*. *Semin. Nucl. Med.* 37, 195-205.
- WROŃSKA A., SLEDZINSKI T., GOYKE E., LAWNICZAK A., WIERZBICKI P., KMIĘC Z., 2014. *Short-term calorie restriction and refeeding differently affect lipogenic enzymes in major white adipose tissue depots of young and old rats*. *J. Physiol. Pharmacol.* 65, 117-126.
- WU D., REN Z., PAE M., GUO W., CUI X., MERRILL A. H., MEYDANI S. N., 2007. *Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue*. *J. Immunol.* 179, 4829-4839.
- WU X., MOTOSHIMA H., MAHADEV K., STALKER T. J., SCALIA R., GOLDSTEIN B. J., 2003. *Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes*. *Diabetes* 52, 1355-1363.
- XU A., CHAN K. W., HOO R. L., WANG Y., TAN K. C., ZHANG J., CHEN B., LAM M. C., TSE C., COOPER G. J., 2005. *Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes*. *J. Biol. Chem.* 280, 18073-18080.
- ZHU M., LEE G. D., DING L., HU J., QIU G., DE CABO R., BERNIER M., INGRAM D. K., ZOU S., 2007. *Adipogenic signaling in rat white adipose tissue: modulation by aging and calorie restriction*. *Exp. Gerontol.* 42, 733-744.

**KOSMOS Vol. 66, 2, 285–295, 2017**

KINGA GWÓZDŹ

*Poznan University of Life Sciences, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Department of Animal Physiology and Biochemistry, Wolynska 35, 60-637 Poznan, E-mail: kinga.gwozdz@up.poznan.pl*

THE CHARACTERISTICS OF METABOLIC CHANGES IN ADIPOSE TISSUE AGING

Summary

With the increasing age of organisms there are observed numerous changes in their metabolic and physiological processes. These changes may affect functioning of various tissues and organs, leading in consequence to initiation of aging process. Aging process is also taking place in adipose tissue and is characterized by changes in fat distribution. There is observed a decrease in subcutaneous adipose tissue mass while that of visceral fat increases and may contribute to development of metabolic syndrome. In aging adipocytes there were observed alteration in receptor distribution, changes in telomere length, gene expression profile and enzyme's activity. The secretory activity of adipose tissue alters during aging. All these changes lead to reduction of the metabolic capacity of adipocytes and of the whole tissue, which may exert a significant impact on the health and may be associated with development of the age-related and metabolic diseases.

Key word: adipocytes, adipokines, adipose tissue, aging process, metabolism