

Tkanka tłuszczowa – budowa i funkcje, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki wybranych adipokinin i ich wpływu na organizm

Marta Buczkowska^{1,A-D}, Krzysztof Buczkowski^{2,C-D}, Anna Głogowska-Gruszka^{1,B}, Sylwia Duda^{1,B}, Michał Dyaczyński^{2,C}, Przemysław Nowak^{3,A,E-F}

¹ Zakład Toksykologii i Ochrony Zdrowia w Środowisku Pracy, Katedra Toksykologii i Uzależnień Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska

² Oddział Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej, Szpital Miejski w Siemianowicach Śląskich

³ Zakład Farmakologii, Instytut Medycyny, Uniwersytet Opolski

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Buczkowska M, Buczkowski K, Głogowska-Gruszka A, Duda S, Dyaczyński M, Nowak P. Tkanka tłuszczowa – budowa i funkcje, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki wybranych adipokinin i ich wpływu na organizm. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/110429

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Światowa epidemia otyłości przyczyniła się do rozwoju badań mających na celu dokładne poznanie budowy i zrozumienie procesów zachodzących w tkance tłuszczowej, której nadmiar jest głównym wyznacznikiem tej choroby. Obecnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa dzięki wytwarzanym adipokinom może być jedną z przyczyn zaburzeń związanych z otyłością. Celem pracy jest przedstawienie budowy i funkcji tkanki tłuszczowej, ze szczególnym uwzględnieniem jej aktywności hormonalnej.

Skrócony opis stanu wiedzy. Adipokiny wytwarzane przez tkankę tłuszczową działają nie tylko lokalnie (autokrynnie i parakrynnie), ale także na narządy odległe (działanie endokrynnie). Regulują one metabolizm komórkowy, angiogenezę, ciśnienie krwi, procesy immunologiczne i zapalne, utrzymują równowagę energetyczną czy też odpowiadają za uczucie łaknienia i procesy związane z płodnością. Obecnie zidentyfikowano kilkaset adipokinin, zróżnicowanych zarówno pod względem budowy, jak i pełnionej funkcji. W pracy opisano wybrane adipokiny o szczególnym znaczeniu dla organizmu.

Podsumowanie. Tkanka tłuszczowa wpływa na funkcjonowanie całego organizmu i może odgrywać fundamentalną rolę w rozwoju wielu chorób, zwłaszcza metabolicznych. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum działania adipokinin, należy stwierdzić, że szczególnie ważne staje się dokładne poznanie wpływu tych związków na procesy życiowe, co w przyszłości może umożliwić ich zastosowanie kliniczne w farmakoterapii czy w diagnostyce chorób.

Słowa kluczowe

tkanka tłuszczowa, leptyna, adiponektyna, wisfatyna, rezystyna

WPROWADZENIE

Światowa epidemia otyłości przyczyniła się do rozwoju badań, mających na celu dokładne poznanie budowy i zrozumienie procesów zachodzących w tkance tłuszczowej, której nadmiar jest głównym wyznacznikiem tej choroby. W 1994 roku, po odkryciu leptyny – bioaktywnego polipeptydu (adipokinin) wytwarzanego przez tkankę tłuszczową – stało się jasne, że aktywność tej tkanki może być jedną z przyczyn rozwoju zaburzeń związanych z otyłością. Obecnie zidentyfikowano kilkaset adipokinin, przy czym profil adipokinowy jest zróżnicowany, zależnie od ilości czy stanu tkanki tłuszczowej. Zaburzenie homeostazy adipokinowej staje się przyczyną przewlekłego stanu zapalnego, prowadząc m.in. do insulinooporności czy rozwoju zmian miażdżycowych a w konsekwencji do wielu chorób [1, 2]. Celem tej pracy jest przedstawienie budowy i funkcji tkanki tłuszczowej, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki wybranych adipokinin i ich wpływu na organizm.

Adres do korespondencji: Marta Buczkowska, Zakład Toksykologii i Ochrony Zdrowia w Środowisku Pracy, Katedra Toksykologii i Uzależnień, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Polska
E-mail: mbuczkowska@sum.edu.pl

Nadesłano: 10.04.2019; Zaakceptowano do druku: 02.07.2019; first published: 6 September 2019

OPIS STANU WIEDZY

Charakterystyka tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa jest zróżnicowana zarówno pod względem budowy, jak i pełnionej funkcji. Na jej strukturę składają się głównie dojrzałe komórki tłuszczowe (adipocyty), zrąb łącznotkankowy, komórki podścieliska, naczynia krwionośne i limfatyczne, komórki układu immunologicznego i nerwowego oraz komórki macierzyste. Wszystkie elementy tej tkanki współdziałają ze sobą, co sprawia, że stanowi ona nie tylko magazyn energii, ale również swoisty narząd, uczestniczący w przemianach metabolicznych ustroju. Jak wykazały liczne badania, w tkance tłuszczowej zachodzą m.in. reakcje: glikolizy, cyklu Krebsa, cyklu pentozowego, syntezy kwasów tłuszczowych i triglicerydów (lipogenezy), rozkładu triglicerydów (lipolizy), utleniania kwasów tłuszczowych czy syntezy białek. Szczególnie istotne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu jest zachowanie równowagi między procesami lipolizy, lipogenezy oraz oksydacji kwasów tłuszczowych – zaburzenia tej homeostazy mogą skutkować rozwojem otyłości [1–3].

Istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tkanki tłuszczowej odgrywa proces adipogenezy, czyli konwersji mezenchymalnych komórek macierzystych (MSC, ang. *mesenchymal stem cells*) do preadipocytów, które różnicują się

w kierunku adipocytów. Przemianie komórek prekursorowych w dojrzałe adipocyty towarzyszy proliferacja klonalna (mitotyczna ekspansja klonalna, MCE, ang. *mitotic clonal expansion*), polegająca na kilku (najczęściej dwóch) podziałach mitotycznych tej samej komórki przed jej wejściem w proces różnicowania. MCE może być stymulowana przez: insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF1, ang. *insulin-like growth factor 1*), glikokortykoidy, estrogeny, prolaktynę oraz pochodzące z diety wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Z kolei inhibitorami tego procesu są: androgeny, interleukina 6 (IL-6) oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor*) [4–6].

Ostatecznie, dzięki całej kaskadzie czynników transkrypcyjnych i białek jądrowych, wrzecionowate preadipocyty ulegają przekształceniu w młode, bardzo aktywne metabolicznie adipocyty. Komórki te są małe, a zgromadzone w nich triglicerydy występują pod postacią drobnych kropelek tłuszczu, rozsianych w cytoplazmie. U dorosłych częściej spotyka się je w trzewnej tkance tłuszczowej, wokół naczyń. Głównymi markerami niedojrzałych adipocytów są: białko C/EBP α , GLUT-4 oraz perylipiny. W trakcie dalszego dojrzewania zgromadzone lipidy zlewają się w jedną, dużą kroplę tłuszczu, spychając na obwód pojedyncze mitochondria i jądro. Spada także aktywność metaboliczna komórek tłuszczowych. Stare, zróżnicowane adipocyty występują głównie w podskórnej tkance tłuszczowej. Charakteryzuje je ekspresja genów PPAR γ , lipazy lipoproteinowej (LPL, ang. *lipoprotein lipase*) i niektórych adipokin np. adiponektyny i leptyny [3, 4, 6].

Prawidłowo funkcjonująca tkanka tłuszczowa ulega ciągłej przebudowie, z zachowaniem równowagi między adipocytami młodymi i starymi. Przyrost ilości tłuszczu wraz z wiekiem wiąże się głównie z przerostem już istniejących komórek i może prowadzić do tzw. otyłości przerostowej. Duże adipocyty wykazują zwiększoną aktywność metaboliczną w zakresie glikolizy, lipogenezy i lipolizy, co skutkuje większym zużyciem glukozy oraz syntezą wolnych kwasów tłuszczowych. W przypadku gdy masa tkanki tłuszczowej przekracza wartość krytyczną (ok. 40 kg), większą rolę w regulacji ilości tłuszczu w organizmie zaczyna odgrywać rozrost komórek (zwiększanie się ich liczby). Skutkiem jest tzw. otyłość rozrostowa [3, 6].

U ssaków tkanka tłuszczowa występuje w dwóch postaciach histologicznych – białej (WAT, ang. *white adipose tissue*) i brunatnej (BAT, ang. *brown adipose tissue*), a ich wzajemne proporcje są uzależnione od wieku, metabolizmu, unaczynienia i unerwienia tkanki, a także od czynników dziedzicznych i środowiskowych. Białe i brązowe komórki tłuszczowe prawdopodobnie nie posiadają wspólnej komórki prekursorowej, ale w wyniku pobudzenia receptorów γ , aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR γ , ang. *peroxisome proliferator activated receptor γ*) oraz stymulacji układu współczulnego może dochodzić do przekształcenia komórek WAT w komórki BAT [1, 7].

Biała tkanka tłuszczowa występuje u wszystkich ssaków i jest magazynem energii w formie triacylogliceroli. Zbudowana jest z adipocytów o średnicy 100–200 μm , wypełnionych pojedynczą kroplą tłuszczu, która może stanowić ponad 90% objętości komórki. Resztę komórki zajmują położone peryferyjnie jądro i na ogół nieliczne, wydłużone mitochondria. Biała tkanka tłuszczowa jest unaczyniona, dzięki sieci włosowatych naczyń krwionośnych, oraz unerwiona, głównie dzięki włóknom adrenergicznym przebiegającym wokół

naczyń krwionośnych. Badania wskazują, że zwiększona objętość WAT koreluje z większym ryzykiem występowania powikłań w przebiegu otyłości. W miarę starzenia się organizmu udział WAT ulega zwiększaniu [1, 7].

Brunatna tkanka tłuszczowa występuje jedynie u gryzoni oraz u naczelnych, przede wszystkim we wczesnym okresie życia. U dorosłych występowanie BAT ogranicza się głównie do szyi oraz okolicy międzybrowowej, okołonerkowej i okołonadnerczowej. Jednak badania wykazały, że na skutek długotrwałej ekspozycji na niskie temperatury może dochodzić do aktywacji BAT i zwiększenia jej objętości, dzieje się tak np. u pracowników wykonujących swoje obowiązki na otwartej przestrzeni [3, 8]. Adipocyty BAT są zdecydowanie mniejsze, ale charakteryzują się obecnością licznych dużych i sferycznych mitochondriów. Lipidy stanowią tylko 30–50% objętości komórki i występują w postaci małych kropelek, co ułatwia ich szybki rozkład na potrzeby termogenezy. Brunatna tkanka tłuszczowa jest bogato unaczyniona oraz unerwiona, gdyż zakończenia adrenergiczne występują nie tylko wzdłuż naczyń, ale także bezpośrednio na komórkach. BAT podlega regulacji za pośrednictwem katecholamin, gonadotropin i kortyzolu. Nieprawidłowe funkcjonowanie brunatnej tkanki tłuszczowej może sprzyjać rozwojowi otyłości [1, 3, 7, 8]. W odróżnieniu od WAT, główną funkcją BAT jest wytworzenie ciepła na drodze spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Na potrzeby tego procesu tkanka brunatna wytwarza termogeninę – swoiste białko rozprzegające UCP-1 (ang. *uncoupling protein-1*). Funkcją UCP-1 jest przenoszenie protonów, powstających w procesie rozkładu lipidów, do wnętrza macierzy mitochondrialnej, bez udziału fosforylacji oksydacyjnej, a w konsekwencji również bez syntezy ATP. W efekcie energia uwalniana jest pod postacią ciepła [1, 8].

Aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa, jako aktywny narząd wydzielania wewnętrznego, wytwarza wiele białkowych związków biologicznie czynnych, zwanych adipokinami, które działają nie tylko lokalnie (autokrynnie i parakrynnie), ale także na narządy odległe (działanie endokrynnie). Regulują one metabolizm komórkowy, angiogenezę, ciśnienie krwi, procesy immunologiczne i zapalne, utrzymują równowagę energetyczną czy też odpowiadają za uczucie łaknienia i procesy związane z płodnością. Obecnie zidentyfikowano kilkaset adipokin, zróżnicowanych zarówno pod względem budowy, jak i pełnionej funkcji [9, 10]. Najważniejsze grupy adipokin wraz z przykładami, wyróżnione ze względu na ich główną funkcję fizjologiczną, przedstawiono w tab. 1.

Leptyna

Pierwszą poznaną adipokiną była leptyna, czyli polipeptyd kodowany przez gen *ob* (ang. *obesity*), należący do rodziny helikalnych cytokin klasy I. Leptyna wydzielana jest niemal wyłącznie przez dojrzałe adipocyty WAT, zlokalizowane głównie w tłuszczu podskórnym, a jej stężenie we krwi dodatnio koreluje z masą tkanki tłuszczowej oraz objętością adipocytów. Niewielkie ilości leptyny (ok. 5% całkowitej produkcji) są również syntetyzowane w żołądku, mięśniach, łożysku, gruczole piersiowym kobiet i w mózgu. Stymulująco na wytwarzanie tej adipokiny wpływają: insulina, glikokortykoidy, czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor*), estrogeny i białka α wiążące się z sekwencją CCAAT (C/EBP α , ang. *CCAAT enhancer binding proteins*),

Tabela 1. Najważniejsze grupy adipokin wraz z przykładami, wyróżnione ze względu na ich główną funkcję fizjologiczną [9,10, zmodyfikowane przez autorów]

Grupy adipokin ze względu na ich główną funkcję fizjologiczną	Przykłady adipokin
Adipokiny ostrej fazy i odpowiedzi na stres komórkowy	haptoglobina, białko C-reaktywne (CRP, ang. <i>C-reactive protein</i>), inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, ang. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>).
Adipokiny związane z układem odpornościowym	czynnik chemotaktyczny monocytów (MCP-1, ang. <i>monocyte chemotactic protein 1</i>), czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF ang. <i>macrophage migration inhibitory factor</i>), leptyna, rezystyna, adiposyna, interleukina 6 (IL-6), interleukina 8 (IL-8).
Adipokiny odpowiedzialne za angiogenezę	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>), leptyna, adiponektyna, angiopoetyna-2.
Adipokiny wpływające na zwężenie / rozszerzenie naczyń krwionośnych	prostaglandyna E ₂ , angiotensyna II, angiotensyna 1–7, adrenomedulina, adiponektyna, omentyna, wisfatyna, leptyna, rezystyna.
Adipokiny wpływające na koagulację i fibrylizację	PAI-1, leptyna.
Adipokiny uczestniczące w metabolizmie lipidów i magazynowaniu energii	lipaza lipoproteinowa (LPL, ang. <i>lipoprotein lipase</i>), białko transportujące estry cholesterolu (CETP, ang. <i>cholesterol ester transfer protein</i>), białko stymulujące acylację (ASP, ang. <i>acylation stimulating protein</i>), białko angiopoetynopodobne 4 (ANGPTL4, ang. <i>angiopoietin-like protein 4</i>).
Adipokiny zaangażowane w metabolizm i homeostazę	leptyna, adiponektyna, wisfatyna, IL-6, TNF- α .
Adipokiny wpływające na metabolizm kości	leptyna, adiponektyna, interleukina 1 (IL-1), IL-6, TNF- α
Adipokiny wpływające na dojrzewanie płciowe	leptyna
Adipokiny uczestniczące w konwersji hormonów steroidowych	dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa (17 β HSD) dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1 (11 β HSD1)

z kolei działanie supresyjne w stosunku do leptyny wykazują: androgeny, hormon wzrostu, katecholaminy, WKT i agoniści PPAR γ . Zaobserwowano również, że ekspresja leptyny wzrasta w warunkach stresu emocjonalnego, a także w następstwie silnych reakcji zapalnych, np. podczas szoku septycznego powstałego w wyniku działania lipopolisacharydu [11–14].

Leptyna wywiera działanie biologiczne dzięki wiązaniu z receptorem błonowym (Ob-R), produktem genu *db* (ang. *diabetes*). Receptory leptynowe występują w kilku izoformach, które różnią się między sobą liczbą reszt aminokwasowych w odcinku cytoplazmatycznym [10–12, 14]. Wśród receptorów Ob-R wyróżniamy formy krótkie ObR-S i znacznie bardziej aktywne w przetwarzaniu sygnału leptyny, formy długie ObR-L. Receptory ObR-L zlokalizowane są w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), głównie w podwzgórze, ale w mniejszym stężeniu występują również w wątrobie, jelitach, sercu i mięśniach szkieletowych, w tkance tłuszczowej, komórkach β trzustki, w płucach, nerkach i nadnerczach oraz w jądrach i jajnikach [15]. W obecności leptyny dochodzi do dimeryzacji receptorów a następnie aktywacji kinaz janusowych (JAK, ang. *Janus kinases*), które fosforylują czynniki transkrypcyjne STAT (ang. *signal transducer and activator of transcription*), umożliwiając ich translokację do jądra. W jądrze białka STAT wiążą się z DNA, regulując ekspresję określonych genów [11, 14]. Szlak sygnałowy JAK/STAT jest jednocześnie hamowany przez samą leptynę, gdyż jej interakcja z receptorem indukuje ekspresję supresora sygnalizacji cytokinowej SOCS-3 (ang. *suppressor of cytokine signalling*), będącego inhibitorem kinazy JAK. Aktywacja receptorów ObR-L wpływa również na inne drogi przekazywania sygnałów, poprzez regulowanie aktywności IRS1 i IRS2, fosfoinozytol-3 kinazy (PI-3K, ang. *phosphoinositol-3 kinase*), kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*), zewnątrzkomórkowej kinazy regulującej sygnały (ERKs, ang. *extracellular signal-regulated kinases*), kinazy białkowej B (PKB, ang. *protein kinase B*, inaczej Akt), fosfolipazy C oraz prostaglandyny E₂/F₂ [16, 17].

Leptyna jest hormonem o działaniu plejotropowym, który uwolniony z adipocytów do krwi, reguluje homeostazę energetyczną, kontroluje apetyt, uczestniczy w procesach immunologicznych i metabolizmie tkanki kostnej, wpływa na funkcjonowanie układu endokrynnego, na angiogenezę, hematopoezę i fibrylizację. Ogólnie efekty działania leptyny można podzielić na centralne i obwodowe [15, 17, 18].

Działanie centralne wynika z pobudzenia receptorów leptynowych w OUN, głównie w podwzgórze. W konsekwencji nasila się produkcja neuropeptydów antyoreksogennych, czyli hamujących apetyt – proopiomelanocortyny (POMC, ang. *pro-opiomelanocortin*) i substancji będących transkryptami kokainy i amfetaminy (CART, ang. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), natomiast zmniejsza się wydzielanie peptydów oreksygennych, czyli pobudzających łaknienie – neuropeptydu Y (NPY, ang. *neuropeptide Y*), białek agouti (AGRP, ang. *agouti-related protein*) i oreksyny. W wyniku zwiększonej syntezy POMC rośnie poziom powstającego z niej anorektycznego peptydu – α -melanotropiny (α -MSH, ang. *α -melanocyte-stimulating hormone*), co w połączeniu z wysokim poziomem CART wpływa na wzrost stężenia tyreotropiny (TSH, ang. *thyroid-stimulating hormone*) i kortykoliberyny (CRH, ang. *corticotropin-releasing hormone*). Skutkuje to zahamowaniem spożycia pokarmów, zwiększonym zużyciem energii oraz zintensyfikowaniem termogenezy w BAT i mięśniach szkieletowych. Interakcja leptyny z receptorami w OUN ma również pośredni wpływ na wrażliwość tkanek na insulinę oraz metabolizm węglowodanów i lipidów w tkankach obwodowych [3, 10, 16].

Natomiast efekty obwodowe leptyny są uogólnione, ponieważ wynikają z jej potencjalnego wpływu na procesy zachodzące we wszystkich częściach organizmu, z wyłączeniem OUN [16]. Leptyna może bezpośrednio oddziaływać na aktywność wielu enzymów komórkowych, podlegających jednocześnie jej wpływowi centralnemu za pośrednictwem podwzgórze. Działając na adipocyty, leptyna zwiększa aktywność enzymów uczestniczących w β -oksydacji – oksydazy acyl-CoA (ACO, ang. *acyl-CoA oxidase*) i palmitoilotransferazy

karnitynowej 1 (CPT1, ang. *carnitine palmitoyltransferase 1*). Ponadto aktywuje ona białkową kinazę AMP (AMPK, ang. *5' adenosine monophosphate-activated protein kinase*), co skutkuje zahamowaniem procesów anabolicznych na korzyść reakcji, w których powstaje ATP. W konsekwencji obserwowany jest większy wychwyt glukozy przez komórki mięśni szkieletowych oraz dalszy wzrost tempa utleniania kwasów tłuszczowych w mitochondriach. Nasilenie utylizacji glukozy prowadzi do obniżenia jej stężenia we krwi, gromadzenia glikogenu w komórkach mięśniowych oraz zwiększenia wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę. Jednocześnie leptyna hamuje powstawanie enzymów zaangażowanych w biosyntezę kwasów tłuszczowych, m.in. syntazy kwasów tłuszczowych (FAS, ang. *fatty acid synthase*) oraz karboksylazy acetylo-CoA (ACC, ang. *acetyl-CoA carboxylase*), z kolei zwiększa ekspresję genów kodujących enzymy odpowiedzialne za lipolizę [8, 18–20].

Obwodowym skutkiem działania leptyny jest także hamowanie wydzielania insuliny, dzięki interakcji z długimi receptorami leptynowymi komórek β trzustki [19, 20]. Supresyjne działanie tej adipokiny na sekrecję insuliny wynika głównie z aktywacji kanałów potasowych zależnych od ATP oraz zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} [21]. Na efekt ten ma również wpływ: obniżenie poziomu cAMP, aktywacja fosfodiesterazy 3B i hamowanie ekspresji proinsuliny. Jednocześnie na drodze sprzężenia zwrotnego stężenie leptyny jest regulowane przez insulinę – stan hiperinsulinemii koreluje z nasiloną syntezą tej adipokiny w tkance tłuszczowej [19].

Leptyna, jako adipokina prozapalna, pobudza również procesy immunologiczne, a hiperleptynemia jest bezpośrednią przyczyną przewlekłego stanu zapalnego. Wykazano, że zwiększa ona produkcję IL-6, interleukiny 12 (IL-12) i TNF- α przez monocyty oraz chemokin CC (CCL3, CCL4 i CCL5) przez makrofagi. Substancja ta oddziałuje również na limfocyty T, a zwłaszcza na subpopulację T_H – w konsekwencji dochodzi do wzrostu syntezy interleukiny 2 (IL-2) i interferonu γ (IFN γ , ang. *interferon gamma*) przez komórki T_H 1 oraz hamowania produkcji interleukiny 4 (IL-4) przez T_H 2. Leptyna zwiększa też aktywność komórek NK (ang. *natural killer cells*) i neutrofilii, sprzyja proliferacji monocytów oraz nasila powstawanie RFT, przez co może prowadzić do stresu oksydacyjnego [22].

Pomimo iż leptyna przeciwdziała nadmiernemu gromadzeniu tkanki tłuszczowej, to u osobników otyłych obserwuje się podwyższony poziom tej adipokiny. Przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek docelowych na leptynę, czyli tzw. leptynooporność. U podstaw tego zjawiska mogą leżeć trzy mechanizmy: zaburzenie przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, utrudnione przechodzenie leptyny przez barierę krew–mózg oraz nieprawidłowości w ekspresji receptorów leptynowych. Insulinooporność w połączeniu z wysokim stężeniem WKT i cytokin zapalnych może przyczyniać się do spadku utleniania lipidów w tkankach insulinowrażliwych, prowadząc do ich akumulacji a w konsekwencji do insulinooporności [17–19].

Adiponektyna

Adiponektyna to białkowy hormon o masie 30 kDa, wytwarzany głównie przez drobne, różnicujące się adipocyty tkanki podskórnej, a w niewielkich ilościach również przez komórki mięśniowe, w tym miocyty serca, komórki nabłonkowe, osteoblasty oraz przez łożysko [23, 24]. Pojedyncza

cząsteczka adiponektyny składa się z 4 regionów: krótkiej sekwencji sygnałowej, regionu zmiennego, wykazującego duże zróżnicowanie międzygatunkowe, regionu kolagenowego o strukturze homologicznej z kolagenem typu VIII i X oraz z domeny globularnej zbliżonej budową do czynnika dopełniacza C1q. Dodatkowo struktura przestrzenna domeny globularnej jest identyczna ze strukturą TNF- α , pomimo odmiennej sekwencji aminokwasowej [15].

Wyprodukowana adiponektyna podlega w komórkach licznym modyfikacjom, polegającym głównie na polimeryzacji jej monomerów, w efekcie czego powstają różne izoformy o odmiennej wielkości, funkcji i aktywności biologicznej. Ostatecznie w osoczu krwi zdecydowana większość adiponektyny występuje w postaci form długich: multimeru o dużej masie cząsteczkowej (HMW, ang. *high molecular weight*), zawierającego 12–18 jednostek monomerowych, średnicząsteczkowego heksameru (MMW, ang. *middle molecular weight*) oraz trimeru o niskiej masie cząsteczkowej (LMW, ang. *low molecular weight*). Ponadto w niewielkim stężeniu są obecne także krótkie formy monomerowe adiponektyny – monomery pełnej długości (*fAdiponektyna*, ang. *full-length form*) oraz produkty ich proteolizy, czyli fragmenty zawierające jedynie domenę globularną (*gAdiponektyna*, ang. *globular form*). Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że forma HMW adiponektyny jest najbardziej aktywna biologicznie [15, 25].

U zdrowych dorosłych stężenie adiponektyny we krwi jest stosunkowo wysokie i waha się w granicach 2–30 $\mu\text{g/ml}$, co stanowi 0,01–0,05% wszystkich białek osocza [26]. Najważniejszą rolę w indukcji ekspresji tej adipokiny odgrywa aktywacja czynników transkrypcyjnych uczestniczących w adipogenezie, zwłaszcza receptora PPAR γ . W związku z tym syntezę adiponektyny nasilają agonści PPAR γ i insulina, z kolei hamująco na ten proces wpływają katecholaminy, glikokortykoidy, cytokiny prozapalne (TNF- α i IL-6), hipoksja oraz stres oksydacyjny. Poziom adiponektyny w osoczu ujemnie koreluje ze stężeniem insuliny, triglicerydów oraz z masą tkanki tłuszczowej, a dodatkowo ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Ponadto ekspresja adiponektyny i udział jej poszczególnych izoform zależą od płci – testosteron selektywnie obniża sekrecję formy HMW adiponektyny, dlatego wyższe stężenie tej adipokiny odnotowuje się u kobiet. Zaobserwowano również zmiany poziomu tego hormonu w różnych jednostkach chorobowych. Hiperadiponektynemia występuje często w cukrzycy typu 1, anoreksji oraz w przewlekłych stanach zapalnych nerek, natomiast cukrzycę typu 2, otyłość brzuszna, nadciśnienie i inne choroby układu sercowo-naczyniowego cechuje hipoadiponektynemia [16, 18, 23, 24].

Biologiczne efekty działania adiponektyny są głównie wynikiem oddziaływania jej krótkich form monomerowych z transbłonowymi receptorami adiponektynowymi 1 i 2 (AdipoR1 i AdipoR2). Stwierdzenie to stanowi w pewnym sensie zaprzeczenie teorii o największej aktywności biologicznej form multimerowych, dlatego obecnie przypuszcza się, że na powierzchni komórek docelowych obok receptorów obecne są „reduktazy”, rozkładające HMW adiponektynę do pojedynczych podjednostek [24]. Receptory AdipoR1 występują w największym stężeniu w mięśniach szkieletowych, w mniejszym w wątrobie, wykazując wysokie powinowactwo do *gAdiponektyny*. Natomiast receptory AdipoR2 są obecne głównie w hepatocytach, gdzie wiążą przede wszystkim *fAdiponektynę* [15, 25]. Oba receptory mają zbliżoną budowę

molekularną i składają się z 7 domen transbłonowych zakończonych cytoplazmatyczną sekwencją N-terminalną oraz zewnątrzkomórkową sekwencją C-terminalną [25, 27]. Pobudzenie receptorów AdipoR1 skutkuje głównie aktywacją AMPK, a receptorów AdipoR2 – aktywacją PPAR, zwłaszcza PPAR α [28]. Z kolei zdolność do wiązania form LMW, MMW i HMW adiponektyny wykazują T-kadheryny. Są to białka błonowe zakotwiczone za pomocą glikozylofosfatydyloinozytolu (GPI, ang. *glycosylphosphatidylinositol*), występujące powszechnie w całym organizmie, ale przede wszystkim w układzie krwionośnym, w tym w komórkach śródbłonna naczyń, komórkach mięśni gładkich i perycytach. Interakcja T-kadheryna-adiponektyna ma zasadnicze znaczenie dla aktywności reaskularyzacyjnej adiponektyny oraz dla ochrony układu sercowo-naczyniowego przed stresem oksydacyjnym, jednakże dokładny mechanizm działania tego zjawiska pozostaje nieznany [29, 30].

Skutki działania adiponektyny można ograniczyć do efektów obwodowych. Potencjalnie istnieje możliwość aktywacji szlaku AMPK w podwzgórzu, dzięki obecnym tam receptorom adiponektynowym, jednak naukowcy poddają to w wątpliwość, ponieważ w normalnych warunkach bariera krew–mózg jest prawdopodobnie nieprzepuszczalna dla HMW adiponektyny [15, 16].

Adiponektyna odgrywa istotną rolę w zwiększaniu insulino-wrażliwości tkanek i narządów, w następstwie kilku mechanizmów będących konsekwencją aktywacji AMPK i PPAR α . W wątrobie dochodzi do zmniejszenia aktywności glukozy-6-fosfatazy i karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej, co prowadzi do zahamowania glukoneogenezy. Dodatkowo zarówno w mięśniach, jak i w wątrobie zwiększa się wychwyt glukozy, hamowana jest glikogenoliza oraz nasilona oksydacja kwasów tłuszczowych. W tkance tłuszczowej adiponektyna hamuje podstawową i stymulowaną insuliną lipogenezę [25, 27, 28]. Adiponektynowa stymulacja AMPK i PPAR α powoduje także wzrost aktywności ceramidaz, co prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego ceramidu i antyapoptotycznego metabolitu – sfingozyno-1-fosforanu. Skutkuje to hamowaniem procesów apoptozy stymulowanych przez palmityny lub C2-ceramid w kardiomiocytach i komórkach β trzustki [28].

W zakresie oddziaływania na układ naczyniowy i immunologiczny adiponektyna jest antagonistą leptyny. Działanie protekcyjne adiponektyny w stosunku do układu sercowo-naczyniowego wynika z hamowania procesu tworzenia blaszki miażdżycowej. Na efekt antyaterogenny składa się kilka czynników: zmniejszenie stymulowanej TNF- α ekspresji IL-8 w komórkach śródbłonna, hamowanie ekspresji białek adhezyjnych VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion protein 1*), ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule 1*), selektyny E, dzięki supresji czynnika NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), ograniczenie proliferacji mięśni gładkich oraz nasilenie syntezy tkankowego inhibitora metaloproteinaz 1 (TIMP1, ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases 1*) i przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10) [22, 24]. Istotne jest także supresyjne działanie adiponektyny w stosunku do receptorów zmiataczy klasy A (SR-A, ang. *scavenger receptors A*), odpowiedzialnych za wychwyt utlenionego cholesterolu LDL (oxLDL) przez makrofagi, które w konsekwencji mogą przekształcać się w tzw. komórki piankowe, będące głównym składnikiem wczesnych blaszek miażdżycowych [22, 31]. Adiponektyna sprzyja również homeostazie naczyniowej, dzięki aktywacji,

za pośrednictwem AMPK, endotelialnej syntazy NO (eNOS, ang. *endothelial nitric oxide synthase*), warunkującej wytworzenie NO przez komórki śródbłonna [22]. Natomiast działanie przeciwzapalne adiponektyny wynika głównie z jej hamującego wpływu na proliferację i aktywację limfocytów T, fagocytozę, limfopoezę limfocytów B oraz stres oksydacyjny, a wcześniej wspomniana stymulacja sekrecji przeciwzapalnej IL-10 dodatkowo nasila ten efekt [23, 30]. Ponadto badania wykazały występowanie odwrotnej zależności między poziomem adiponektyny a stężeniem CRP, TNF- α i IL-6 [18, 22].

Rezystyna

Rezystyna to adipokina o masie 12,5 kDa o działaniu antagonistycznym do insuliny. Należy ona do rodziny białek prozapalnych, określanych terminem RELMs (ang. *resistin-like molecules*), których cechą wspólną jest obecność bogatej w cysteinę domeny C-terminalnej. U ludzi ekspresja genu rezystyny jest największa w: komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC, ang. *peripheral blood mononuclear cell*), makrofagach i komórkach szpiku kostnego, natomiast mniejszy udział w jej produkcji mają preadipocyty WAT. Ponadto mRNA rezystyny wykryto w komórkach trofoblastycznych łożyska, komórkach wysp trzustkowych, w jelicie cienkim, żołądku, tarczycy, mięśniach szkieletowych, mazi stawowej i w komórkach białaczkowych. Warto zauważyć, że u gryzoni (myszy, szczury) wzór ekspresji tej adipokiny jest odmienny, gdyż jest ona wydzielana głównie przez dojrzałe adipocyty WAT, a komórki krwi obwodowej zasadniczo nie uczestniczą w jej produkcji [32, 33].

Cząsteczka rezystyny, poza globularną sekwencją C-końcową, składa się ze zmiennego regionu środkowego oraz N-końcowej sekwencji sygnałowej i podobnie jak adiponektyna ulega polimeryzacji, tworząc struktury przestrzenne. W krwioobiegu występuje ona pod postacią heksameru HMW, obecnego w wyższym stężeniu, oraz trimeru LMW, o większej aktywności biologicznej [34]. Poziom rezystyny u ludzi może być zróżnicowany, gdyż podlega wpływowi wielu czynników. Badania *in vitro* wykazały, że stymulacja makrofagów LPS lub cytokinami prozapalnymi (IL-1, IL-6 i TNF) prowadzi do znacznego wzrostu produkcji rezystyny podczas infekcji. Ekspresję i wydzielanie rezystyny zwiększają również hiperglikemia, NPY, glikokortykoidy, hormon wzrostu i hormony płciowe. Ponadto wyższe stężenie tej adipokiny odnotowuje się u osób otyłych, proporcjonalnie do rozmiarów tkanki tłuszczowej. Natomiast czynnikami ograniczającymi syntezę rezystyny są: insulina, głodzenie, wolne kwasy tłuszczowe, hormony tarczycy czy niektóre leki, np. kwas acetylosalicylowy [34, 35].

Mechanizm działania rezystyny u ludzi nie jest do końca jasny, prawdopodobnie wiąże się z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (p50/p65). Wiadomo, że rezystyna wpływa głównie na PBMC, komórki naczyń krwionośnych (komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich), adipocyty, miocyty oraz hepatocyty, jednak jej receptory także pozostają nieznane. Przypuszcza się, że funkcję tę mogą pełnić receptory typu Toll 4 (TLR4, ang. *toll-like receptor 4*) oraz białko związane z cyklazą adenylową 1 (CAPI, ang. *adenylyl cyclase-associated protein 1*) [34]. Natomiast u gryzoni skutki działania rezystyny wynikają głównie z hamowania AMPK w wątrobie, mięśniach szkieletowych i adipocytach WAT oraz następującej w konsekwencji aktywacji SOCS3. Z kolei rolę receptorów rezystynowych spełniają przypuszczalnie:

dekoryna (proteoglikan, powszechny w macierzy pozakomórkowej zawierającej kolagen) oraz transbłonowe receptory kinaz tyrozynowych (ROR1, ang. *tyrosine-protein kinase transmembrane receptor*) [22, 34].

Indukcja NF- κ B wpływa na szereg szlaków sygnałowych. W ludzkich PBMC oraz w komórkach gwieździstych wątroby rezystyna nasila ekspresję cytokin prozapalnych, w tym: TNF- α , IL-6, IL-12 czy MCP-1. Z kolei w komórkach śródbłonna, pośrednio poprzez aktywację MAPK, nasilone zostają procesy aterogenne. Stymulowana jest synteza białek adhezyjnych, markerów miażdżycy naczyń wieńcowych, VCAM-1 i ICAM-1, zwiększających przyleganie monocytów do komórek endotelialnych [34]. Rezystyna indukuje również proliferację komórek mięśni gładkich w obrębie aorty oraz przekształcanie makrofagów do komórek piankowych [33].

Szczególnie istotny jest wpływ rezystyny na szlak insuliny, manifestujący się zwiększeniem insulinooporności, zwłaszcza w wątrobie, tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych. Uważa się, że adipokina ta może stanowić czynnik łączący otyłość z patogenezą cukrzycy typu 2, ponieważ zaobserwowano, że u gryzoni indukuje ona apoptozę komórek β trzustki. Nie można również wykluczyć roli hiperrezystencji w rozwoju insulinooporności w stanie ostrego zakażenia [33, 35]. W adipocytach rezystyna dodatkowo osłabia szlak sygnałowy insuliny, ograniczając jej zdolność do łączenia się z receptorami, prawdopodobnie na skutek aktywacji SOCS3. W mięśniach szkieletowych hamuje ona stymulowaną insuliną syntezę glikogenu i wychwyt glukozy, zapewne poprzez zmniejszenie aktywności transporterów glukozy GLUT. Wpływ rezystyny na metabolizm glukozy widoczny jest także w wątrobie – obniżona zostaje aktywność receptorów insuliny i syntazy glikogenu, a zwiększona aktywność fosforylasy glikogenu, co skutkuje nasileniem glikogenolizy, a zahamowaniem glikogenezy. Niektórzy naukowcy sugerują, że w rezystynowym oddziaływaniu na homeostazę glukozy w wątrobie może pośredniczyć podwzgórze.

Badania wskazują również na możliwy związek rezystyny z innymi chorobami, w tym z nowotworami, tzn. z rakiem piersi u kobiet, chłoniakiem i rakiem okrężnicy (stymuluje wzrost i proliferację komórek nowotworowych) a także z chorobami reumatycznymi (aktywuje cytokiny prozapalne), osteoporozą (stymuluje różnicowanie osteoklastów i aktywność NF- κ B związanego z osteoklastogenezą), chorobami zapalnymi jelit (aktywuje cytokiny prozapalne), przewlekłą chorobą nerek (aktywuje cytokiny prozapalne) oraz z astmą (poziom rezystyny wzrastający wraz z nasileniem objawów choroby) [33, 36, 37].

Wisfatyna

Wisfatyna to duże, o masie 52 kDa, białko odkryte jako czynnik stymulujący kolonie limfocytów pre-B (PEBF, ang. *pre-B-cell colony-enhancing factor 1*), czyli cytokina, produkowana głównie przez aktywowane limfocyty, wykazująca działanie synergistyczne z interleukiną 7 (IL-7). Późniejsze badania dowiodły, że struktura wisfatyny jest również identyczna z fosforybulozotransferazą nikotynamidową (Nampt, ang. *nicotinamide phosphoribosyl-transferase*), czyli enzymem rezerwowego szlaku biosyntezy NAD⁺ (ang. *nicotinamide adenine dinucleotide*) z nikotynamidu [38]. Nampt występuje w dwóch formach: wewnątrzkomórkowej – iNampt (ang. *intracellular form of Nampt*) oraz zewnątrzkomórkowej – eNampt (ang. *extracellular form of Nampt*). Dotychczasowe

badania nie wykazały rozbieżności w sekwencji aminokwasowej obu form. Wiadomo, że iNampt odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu aktywności enzymów zależnych od NAD⁺, reguluje metabolizm energetyczny w odpowiedzi na dostępne substancje odżywcze, wpływa na dojrzewanie i żywotność komórek. Natomiast formie eNampt przypisuje się aktywność adipokinową, ale jej funkcje i efekty działania nadal są słabo poznane [39].

Aktywna postać wisfatyny jest dimerem, w którym każdy z monomerów składa się z 491 aminokwasów i zawiera 19 struktur β -beczułki oraz 13 α -helisy, podzielonych na dwie domeny. W strukturze wisfatyny brak jest peptydu sygnałowego [40].

Największy poziom ekspresji tej adipokiny występuje w trzewnej tkance tłuszczowej, gdzie jest produkowana zarówno przez adipocyty (głównie podczas różnicowania preadipocytów do dojrzałych komórek), jak i makrofagi, ale wiele badań wskazuje na to, że mogą ją wytwarzać niemal wszystkie komórki organizmu – jednojądrzaste komórki krwi obwodowej, hepatocyty, komórki β trzustki, szpik kostny, komórki mózgowe, komórki mięśni szkieletowych, makrofagi, komórki endotelialne naczyń, fibroblasty maziowe czy niektóre komórki nowotworowe [36, 37]. Produkcja wisfatyny podlega wpływowi wielu różnych czynników, w zależności od rodzaju tkanki, na którą oddziałują. Adipocyty mogą być stymulowane do produkcji tej adipokiny przez glukozę, oxLDL, leptynę, białko 3 związane z C1q/TNF (CTRP3, ang. *C1q/TNF related protein 3*) oraz proces różnicowania, natomiast supresyjnie w tym przypadku działają: insulina, kwercetyna, PI-3K i Akt. Ekspresja wisfatyny może ulegać zwiększeniu również pod wpływem ATP i LPS w komórkach układu odpornościowego, niedoboru tlenu oraz glukozy w neuronach i komórkach glejowych czy TNF- α , interleukiny 1 β (IL-1 β), głodzenia, stresu oksydacyjnego, C-peptydu w pozostałych częściach organizmu, np. w komórkach β trzustki, komórkach śródbłonna naczyń, kardiomiocytach czy fibroblastach [39].

Molekularne podstawy działania wisfatyny nie są w pełni wyjaśnione. W 2005 roku wykazano, że białko to ma właściwości insulinomimetyczne, ponieważ wywołuje efekt hipoglikemizujący *in vitro* i *in vivo*, bez zmian w stężeniu insuliny. Początkowo naukowcy uważali, że przyczyną jest bezpośrednie oddziaływanie adipokiny z IR, na skutek jej wiązania w innym miejscu niż insulina. W konsekwencji wisfatyna może indukować fosforylację IRS1 i IRS2, wiązanie PI-3K do IRS1 i IRS2 oraz fosforylację Akt i MAPK, co pobudza nie tylko szlak insuliny, ale także szlaki mitogenne. Późniejsze badania wykazały jednak, że działanie insulinomimetyczne tej adipokiny jest prawdopodobnie wtórne wobec jej aktywności enzymatycznej Nampt, ponieważ stymulacja szlaków sygnałowych PI-3K i MAPK jest możliwa na drodze pośredniej przez mononukleotyd nikotynamidowy (NMN, ang. *nicotinamide mononucleotide*), bez interakcji wisfatyny z IR. Nie można również wykluczyć, że biologiczne efekty działania tego białka wynikają z jego oddziaływania z własnymi receptorami, których nie udało się jeszcze zidentyfikować. Ostatnio sugeruje się, że receptorami dla eNampt mogą być TLR-4 [38, 39].

Metaboliczne skutki działania wisfatyny dotyczą gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wykazano, że wisfatyna zwiększa wychwyt glukozy w adipocytach i komórkach mięśni szkieletowych oraz hamuje jej uwalnianie przez wątrobę. Ponadto adipokina ta stymuluje syntezę triglicerydów

z glukozy oraz nasila ich odkładanie w preadipocytach. W warunkach fizjologicznych hipoglikemiczne działanie wisfatyny ma niewielkie znaczenie, ze względu na jej niskie stężenie w surowicy w porównaniu z insuliną oraz mało istotne zmiany jej poziomu po posiłku. Jednak u osób otyłych, na skutek zwiększonych rozmiarów tkanki tłuszczowej, zwiększa się również produkcja tego białka a w konsekwencji jego możliwy wpływ na metabolizm [38, 40].

Wisfatyna wykazuje również działanie immunomodulatoryjne, a jej stężenie w krwiobieggu znacząco rośnie w chorobach o podłożu zapalnym np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobach zapalnych jelit czy w posocznicy. Udo wodniono, że w komórkach immunologicznych pobudza ona sekrecję IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α czynnika stymulującego kolonie granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) i metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 2 i 9 (MMP-2/9, ang. *matrix metalloproteinase-2/9*) oraz hamuje proces apoptozy. W efekcie obserwuje się nasilenie fagocytozy, zwiększenie żywotności komórek immunokompetentnych a przede wszystkim uwalnianie kolejnych mediatorów reakcji zapalnych, w tym indukowanej NOS (iNOS, ang. *inducible NOS*) czy też wolnych rodników tlenowych. Działanie prozapalne tej adipokiny znajduje również odzwierciedlenie w jej negatywnym wpływie na komórki śródbłonka i komórki mięśni gładkich naczyń. Powstające cytokiny i chemokiny (głównie IL-8, TNF- α) bezpośrednio promują zapalenie naczyń oraz mogą przyczynić się do destabilizacji blaszki miażdżycowej. Wisfatyna zwiększa również ekspresję białek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1, E-selektyny), promuje akumulację lipidów w makrofagach, neowaskularyzację oraz nasila proliferację komórek mięśni gładkich, co w połączeniu ze stanem zapalnym naczyń sprzyja arteriosklerozie [36, 38]. Wpływ tego adipohormonu na mięsień sercowy pozostaje dyskusyjny. Z jednej strony wykazano działanie kardioprotekcyjne jednorazowo podanej wisfatyny we wczesnym etapie zawału (zmniejszenie obszaru objętego niedokrwieniem o 30–50%), z drugiej – jej nadekspresja indukuje zwłóknienie mięśnia sercowego z wtórnym przerostem [41]. Ponadto wykazano, że wisfatyna uczestniczy w patogenezie niektórych rodzajów nowotworów (rak gruczołu krokowego, glejaki, rak piersi, nowotwory jelita grubego, rak wątroby), zwiększając ich żywotność i zdolność do przerzutowania oraz oporność na chemioterapeutyki [36, 37, 39].

PODSUMOWANIE

Światowa epidemia otyłości przyczyniła się do rozwoju badań mających na celu dokładane poznanie budowy i zrozumienie procesów zachodzących w tkance tłuszczowej, której nadmiar jest głównym wyznacznikiem tej choroby. W ciągu ostatnich dwóch dekad stało się jasne, że rola tkanki tłuszczowej nie ogranicza się tylko do magazynowania kwasów tłuszczowych czy uczestniczenia w procesie termoregulacji. W rzeczywistości tkanka tłuszczowa to swoisty narząd, który dzięki wytwarzanym związkom – adipokinom – pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy energetycznej organizmu, a także w regulacji: apetytu i sytości, metabolizmu węglowodanów i lipidów, ciśnienia krwi, procesu krzepnięcia czy w rozwoju reakcji zapalnych. Z tego względu zaburzenia w produkcji adipokin, najczęściej spowodowane nadmiernym rozrostem tkanki tłuszczowej, wpływają na funkcjonowanie całego

organizmu i mogą odgrywać fundamentalną rolę w rozwoju wielu chorób, zwłaszcza metabolicznych. Mimo wielu lat badań, wciąż odkrywane są nowe związki wytwarzane przez tkankę tłuszczową, a w przypadku tych już opisanych nadal nie są w pełni poznane ich mechanizmy działania. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum działania adipokin, należy stwierdzić, iż szczególnie ważne staje się dokładne poznanie wpływu tych związków na procesy życiowe, co w przyszłości może umożliwić ich zastosowanie kliniczne w farmakoterapii czy w diagnostyce chorób.

PIŚMIENNICTWO

1. Lou L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 2016; 231(3): 77–99.
2. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014; 40: 16–28.
3. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Otyłość – zespół metaboliczny. Wydanie I. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
4. Tang QQ, Lane MD. Adipogenesis: From Stem Cell to Adipocyte. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 715–736.
5. Moseti D, Regassa A, Kim W-K. Molecular Regulation of Adipogenesis and Potential Anti-Adipogenic Bioactive Molecules. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1–24.
6. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20: 242–258.
7. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology* 2012; 58: 15–23.
8. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 26–35.
9. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(7): 461–470.
10. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33(1): 2–13.
11. Stern J, Rutkowski J, Scherer P. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab* 2016; 23(5): 770–784.
12. Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 87–94.
13. Parka H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism* 2015; 64(1): 24–34.
14. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548–2556.
15. Galica S, Oakhilla JS, Steinberga GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 129–139.
16. Harwood Jr. HJ. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology* 2012; 63: 57–75.
17. Paz-Filho G, Mastrorardi C, Franco CB et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56(9): 597–607.
18. Słomian GJ, Nowak D, Buczkowska M, Głogowska-Gruszka A, Słomian SP, Rocznik W, Janyga S, Nowak P. The role of adiponectin and leptin in the treatment of ovarian cancer patients. *Endokrynol Pol* 2019; 70(1): 57–63.
19. Gogga P, Karbowska J, Meissner W, Zdzisław K. Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. *Postepy Hig Med Dosw* 2011; 65: 255–262.
20. Dardeno T, Chou S, Moon HS et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(3): 377–393.
21. Kieffer TJ, Heller RS, Leech CA et al. Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic β -cells. *Diabetes* 1997; 46: 1087–1093.
22. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.
23. Dąbrowska M, Szydłarska D, Bar-Andziak E. Adiponektyna a insulinooporność i miażdżycę. *Endokrynol Otyłość* 2011; 7(3): 186–191.
24. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol* 2016; 8(2): 93–100.
25. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int* 2014; ID: 658913.
26. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care* 2011; 15(2): 1–9.

27. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(2): 137–147.
28. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M et al. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 15–23.
29. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem* 2013; 288(34): 24886–24897.
30. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR et al. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 55–70.
31. Józefowski Sz. Rola receptorów zmiataczy klasy A, SR-A i MARCO, w układzie odpornościowym. Część I. Budowa receptorów, repertuar wiązanych ligandów i zdolność do transdukcji sygnału. *Postepy Hig Med Dosw* 2012; 66: 104–119.
32. Abate N, Sallam HS, Rizzo M et al. Resistin: an inflammatory cytokine. role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 4961–4969.
33. Filková M, Haluzik M, Gay S et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157–170.
34. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 607–615.
35. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* 2013; 18: 1–13.
36. Słomian G, Świętochowska E, Nowak G, Pawlas K, Żelazko A, Nowak P. Chemotherapy and plasma adipokines level in patients with colorectal cancer. *Postepy Hig Med Dosw* 2017; 71(0): 281–290.
37. Słomian G, Świętochowska E, Malinowska-Borowska J, Kasperczyk S, Rogalska A, Nowak P. Association between chemotherapy and plasma adipokines in patients with colorectal cancer. *Pharmacol Rep.* 2014; 66(5): 902–7.
38. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev* 2012; 6: 120–124.
39. Grolla AA, Travelli C, Genazzani AA et al. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase, a new cancer metabokine. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2182–2194.
40. Sonoli SS, Shivprasad S, Prasad CVB et al. Visfatin – a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 9–14.
41. Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediat Inflamm* 2013; ID: 946427.