



Tkanka tłuszczowa.

Patofizjologia, rozmieszczenie, różnice płciowe oraz znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych

Adipose tissue.

Pathophysiology, distribution, sex differences and the role in inflammation and cancerogenesis

Lucyna Siemińska

Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Streszczenie

Tkanka tłuszczowa jest magazynem energii, ale w ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się adipocytom oraz adipokinom, które odgrywają istotną rolę w procesach metabolicznych i zapalnych. W pracy przedstawiono patofizjologię poszczególnych zapasów tkanki tłuszczowej. Omówiono również powiązania pomiędzy tkanką tłuszczową, hormonami płciowymi i czynnikami ryzyka. Szczególną uwagę poświęcono wpływowi adipokin na układ immunologiczny oraz mechanizmom wiążącym nadmiar tkanki tłuszczowej ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka.

(*Endokrynol Pol 2007; 58 (4): 330-342*)

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa trzewna, podskórna, brunatna, adipokiny, proces zapalny, nowotworzenie

Abstract

The role of adipose tissue is energy storage, but there is increasing evidence that adipocytes and adipokines are involved in metabolic and inflammatory processes. This paper reviews the pathophysiology of different adipose tissue depots. Interrelationships between sex hormones, adipose tissue and risk factors are also discussed. Present study focuses on the effects of adipokines on immune system and on the mechanisms relating adiposity to cancer risk.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (4): 330-342*)

Key words: adipose tissue: visceral, subcutaneous, brown, adipokines, inflammatory process, cancerogenesis

Wstęp

Tkanka tłuszczowa jest magazynem tłuszczu oraz narządem wydzielania wewnętrznego. Od innych narządów endokrynych różni się tym, że jest rozproszona po całym ciele, a najważniejsze lokalizacje to brzuszna trzewna, brzuszna podskórna i pośladowo-udowa.

Poszczególne depozyty różnią się między sobą strukturą, funkcją, ekspresją genów, aktywnością metaboliczną i endokrynną oraz odmiennie wpływają na funkcjonowanie narządów: wątroby i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zróżnicowany jest również wpływ hormonów na tkankę tłuszczową w poszczególnych obszarach ciała.

Budowa i tworzenie tkanki tłuszczowej

Podstawową masę tkanki tłuszczowej stanowią adipocyty, które są rozproszone w obrębie szkieletu utworzonego przez włókna kolagenowe. Oprócz adipocytów w tkance tłuszczowej znajduje się subpopulacja komórek macierzystych, zwanych komórkami SVF



Dr med. Lucyna Siemińska
Zakład Patofizjologii
Katedry Patofizjologii i Endokrynologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny
plac Traugutta 2, 41-800 Zabrze
tel./faks: 032 278 61 26
e-mail: lusiem@poczta.onet.pl

(stromal vascular fraction), oraz preadipocyty, fibroblasty, leukocyty, makrofagi i komórki endotelialne. Wszystkie rodzaje komórek odgrywają istotną rolę w fizjologii i patofizjologii tkanki tłuszczowej. Zależniakiem adipogenezy są niezróżnicowane komórki macierzyste, które są obecne również w tkance mięśniowej, kostnej i we krwi. Ze względu na to, że posiadają właściwości multipotencjalne mogą ulegać przemianom w kierunku tkanek mezenchymalnych (tłuszczowej, kostnej, chrzęstnej i mięśniowej), mogą się też różnicować w kierunku śródbłonna i linii glejowej. Komórki SVF w tkance tłuszczowej wydzielają również cytokiny o właściwościach hematopoetycznych i prozapalnych [1].

Komórki zarodkowe wyizolowane z różnych źródeł wykazują homologiczną ekspresję cząstek adhezyjnych, enzymów i receptorów. Podczas różnicowania poszczególne linie komórkowe nabywają indywidualnych cech immunofenotypowych, ale w związku ze wspólnym pochodzeniem, część markerów powierzchniowych na dojrzewających preadipocytach, komórkach endotelialnych i fibroblastach jest identyczna [2]. Nie do końca poznano mechanizmy regulujące przekształcanie komórek macierzystych. Wiadomo, że adipogenezę pobudzają czynniki transkrypcyjne: Krox20, białko wiążące się z sekwencją CCAAT (C/EBP, CCAAT/enhancer binding protein), receptor γ aktywowany peroksymalnym czynnikiem proliferacyjnym (PPAR γ , peroxisome proliferator activated receptor γ), KLF5 (*Kruppel-like factor 5*) i ADD-1/SREBP-1 (*adipocyte determination and differentiation – dependent factor 1/sterol regulatory element binding transcription factor 1*), natomiast hamują ją czynniki: GATA-2, GATA-3, KLF2 (*Kruppel-like factor 5*) oraz molekuly Foxo1, Foxa2, SMAD-3, WNT-10b [3]. W trakcie wieloetapowego wzrastania tkanki tłuszczowej wrzecionowate preadipocyty przekształcają się w drobne adipocyty, które zaczynają się wypełniać lipidami pod postacią rozproszonych kropelek. Niedojrzałe adipocyty charakteryzuje ekspresja genów: C/EBP α , Glut-4 i perilipiny. Podczas kolejnych etapów różnicowania lipidy w adipocytach zlewają się w jedną dużą kroplę i ostateczny kształt komórek tłuszczowych jest kulisty. Zmienia się również ekspresja genów i ostatecznie markerami dojrzałych adipocytów są: PPAR γ , lipaza lipoproteinowa (LPL, *lipoprotein lipase*), adiponektyna, leptyna, wisfatyna, rezystyna, omentyna. Jeśli objętość komórek tłuszczowych osiągnie krytyczną wielkość, dalsze gromadzenie triglicerydów (TG, *triglyceride*) jest możliwe dopiero po rekrutacji nowych komórek z obecnych w tkance tłuszczowej preadipocytów, podczas gdy stare komórki tłuszczowe ulegają apoptozie. W związku z tym tkanka tłuszczowa, podobnie jak tkanka kostna, ulega stałej przebudowie.

Tkankę tłuszczową dzieli się na białą i brunatną. W tkance tłuszczowej białej dominują adipocyty, których średnica osiąga 100–200 μm , a 95% objętości stanowią TG. W tkance tłuszczowej brunatnej adipocyty są bardziej rozproszone w obrębie podłoża, a rozmiary komórek są zdecydowanie mniejsze. Lipidy stanowią tylko 30–50% objętości komórek i gromadzą się pod postacią małych kropelek, a w obrębie cytoplazmy znajdują się liczne mitochondria. Brunatna tkanka tłuszczowa w porównaniu z białą charakteryzuje się bogatszym unerwieniem współczulnym i obecnością specyficznego systemu mitochondrialnego, w którym udział bierze swoiste białko rozprzegające UCP-1 (*uncoupling protein-1*). Zasadnicza różnica funkcjonalna między tkankami polega na tym, że biała magazynuje energię pod postacią TG, natomiast brunatna utylizuje lipidy z wytworzeniem energii. Stymulacja układu współczulnego i aktywacja PPAR γ sprzyjają przekształcaniu się tkanki tłuszczowej białej w brunatną [4].

Tkanka tłuszczowa brunatna

Tkanka brunatna wytwarza ciepło, które jest rozprowadzane po całym organizmie. U osób dorosłych lokalizuje się w okolicy okołonerkowej, wzdłuż naczyń szyjnych i w otoczeniu serca. Termogeneza rozpoczyna się od pobudzenia przez noradrenalinę receptorów β_3 -adrennergicznych na powierzchni adipocytów. Sygnały są transmitowane przez cAMP i kinazę białkową A, która z kolei stymuluje lipazę zależną od hormonów (HSL, *hormone-sensitive lipase*). Rozpoczyna się lipoliza, w trakcie której z kropli lipidów uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Większość z nich jest transportowana do mitochondriów i utleniana z wytworzeniem acylo-CoA. Na wewnętrznej błonie mitochondriów znajduje się białko UCP-1, które podczas procesu utleniania rozprzega gradient protonowy i zamienia go w rozproszoną energię, czyli ciepło. Aktywacja układu sympatycznego nie tylko pobudza receptory β i białko UCP-1, ale rozszerza też kapilary otaczające adipocyty. Zwiększa się podaż tlenu, a wytworzone ciepło jest wychwytywane i przenoszone do tkanek i narządów.

Tkanka tłuszczowa brunatna ulega też aktywacji podczas narażenia na zimno. Zwiększone ilości tkanki tłuszczowej na szyi zaobserwowano u robotników pracujących w niskich temperaturach [5]. Pod wpływem przewlekłej, nadmiernej podaży węglowodanów i tłuszczu nasila się tak zwana termogeneza poposiłkowa, za którą odpowiadają: leptyna i mechanizmy ośrodkowe. Rolę koordynatora pełni jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza VMN (*hypothalamic ventromedial nucleus*). Bezpośrednie sygnały związane z posiłkiem, czyli glukoza, insulina i enterostatyna oraz wytworzo-

na w tkance tłuszczowej leptyna, pobudzają receptory w obrębie VMN. Z kolei to powoduje aktywację układu współczulnego i termogenezę. Podczas głodzenia następuje zanik tkanki tłuszczowej brunatnej, ale zjawisko to jest odwracalne pod wpływem diety wysokokalorycznej. Atrofię tkanki tłuszczowej brunatnej obserwuje się również u kobiet karmiących.

Nieprawidłowe funkcjonowanie tkanki tłuszczowej brunatnej może sprzyjać rozwojowi otyłości. Przewlekła stymulacja współczulna u osób otyłych powoduje uniewrażliwienie receptorów β -adrenergicznych, w związku z tym termogeneza jest upośledzona i dochodzi do gromadzenia się tkanki tłuszczowej. Kontrola homeostazy energetycznej prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę w aspekcie leczenia otyłości.

Tkanka tłuszczowa biała

Podobnie jak wątroba i mięśnie szkieletowe są odpowiedzialne za utrzymanie stężenia glukozy na tym samym poziomie, tak tkanka tłuszczowa biała odgrywa rolę buforową w stosunku do kwasów tłuszczowych. Poza tym ma znaczenie endokrynne oraz metabolizuje steroidy płciowe. Wytworzone przez tkankę tłuszczową adipokiny biorą udział w metabolizmie glukozy i lipidów (adiponektyna, leptyna, wisfatyna, rezystyna), w odpowiedziach immunologicznych ustroju (leptyna, adiponektyna, rezystyna), w kontroli ciśnienia tętniczego (leptyna, angiotensynogen). Adipokiny uczestniczą też w procesach zakrzepowych (leptyna, inhibitor aktywatora plazminogenu 1 [PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*]), angiogenezie (naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu [VEGF, *vascular endothelial growth factor*]), wpływają na płodność (leptyna, adiponektyna) i regulują uczucie łaknienia (leptyna). Adipokiny wywierają działanie endokrynne w obrębie wątroby, mięśni szkieletowych, komórek β trzustki, mózgu, układu naczyniowego i rozrodczego.

Tkanka tłuszczowa — proces lipogenezy i lipolizy

W tkance tłuszczowej zachodzą dwa przeciwstawne procesy: uwalniania oraz wychwyty WKT. W okresie dodatniego bilansu energetycznego adipocyty gromadzą kwasy tłuszczowe pod postacią TG, chroniąc inne tkanki przed ich nadmiarem. W fazie głodzenia oraz w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na energię tkanka tłuszczowa uwalnia kwasy tłuszczowe, które mogą być użyte jako substrat do utleniania w innych tkankach. Różne hormony, przede wszystkim insulina i katecholaminy, a także autonomiczny układ nerwowy, regulują metabolizm tkanki tłuszczowej. Zaburzenie buforowania prowadzi do rozwoju otyłości.

Lipogeneza

Po posiłku TG odkładają się w tkance tłuszczowej oraz w wątrobie. Insulina pobudza aktywność LPL, która stymuluje wychwyt WKT oraz enzymów odpowiedzialnych za syntezę lipidów. Lipogenezę nasila też aktywny czynnik transkrypcyjny SREBP-1, jego ekspresja zwiększa się pod wpływem insuliny. Kolejnym czynnikiem regulującym lipogenezę jest receptor jądrowy PPAR γ . Jego aktywacja nasila odkładanie WKT, zwiększa się również zużycie glukozy w celu wytworzenia kwasów tłuszczowych [6]. Poza stymulacją magazynowania lipidów, PPAR γ nasila syntezę adiponektyny, natomiast hamuje leptyny i rezystyny.

Wraz ze zwiększaniem zapasów lipidów w tkance tłuszczowej nasila się produkcja leptyny. Hormon działa bezpośrednio na receptory w obrębie podwzgórza. Poprzez zahamowanie łaknienia oraz nasilenie wytwarzania energii leptyna reguluje bilans energetyczny ustroju. Poza tym adipokina redukuje ekspresję genów odpowiedzialnych za lipogenezę oraz nasila ekspresję genów lipolitycznych. W rezultacie zmniejsza się ilość nagromadzonego w organizmie tłuszczu.

Lipoliza

Lipoliza dominuje w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na energię (wysiłek fizyczny, zimno) oraz w sytuacjach stresowych, na przykład w okresie głodu. Najsilniejszymi regulatorami lipolizy są katecholaminy, które wiążąc się z receptorami β_3 na powierzchni komórek tłuszczowych, rozpoczynają kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych. Wzrost stężenia cAMP oraz pobudzenie kinazy białkowej A i HSL powoduje rozkład zapasów TG. Hydrolizę lipidów rozpoczyna lipaza triglicerydowa (inna nazwa desnutrin) — enzym obecny w komórkach tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej [7]. Jego aktywność zwiększa się w okresie głodzenia i maleje po posiłkach. Desnutrin hydrolizuje TG do dwuglicerydów, a HSL rozkłada dwuglicerydy do monoglicerydów. Tempo lipolizy zależy od dostępności wewnątrzkomórkowego adenozyinu trifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Hormony lipolityczne zmniejszają zawartość ATP, a to osłabia lipolizę. Podstawową aktywność lipolityczną HSL hamuje perilipina — białko obecne w dojrzałych adipocytach. Hormonami lipolitycznymi są: adrenalina i noradrenalina oraz hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), hormon tyreotropowy (TSH, *thyroid stimulating hormone*), hormon wzrostu (GH, *growth hormone*), wazopresyna, glukagon, testosteron i estradiol. Podczas wysiłku fizycznego lipolizę nasila peptyd natriuretyczny [8]. Lipolityczną aktywność wykazuje też leptyna. Działa ona bezpośrednio, poprzez drogę JAK/

/STAT (*Janus kinases-signal transducers and activators of transcription*) i AMPK (kinaza białkowa zależna od AMP, *AMP-activated Protein Kinase*) oraz pośrednio poprzez OUN. Wlew leptyny do komórek mózgu nasila obwodowe utlenianie kwasów tłuszczowych i zmniejsza ilość zmagazynowanego tłuszczu [9]. Brak leptyny oraz oporność na leptynę nasilają lipogenezę. Tłuszcz odkłada się ektopowo w tkankach i rozwija się oporność insulinowa. Zjawisko to nazywa się lipotoksycznością [10].

Produktami lipolizy są WKT i glicerol. Wolne kwasy tłuszczowe dzięki syntezie acylo-CoA mogą być przekształcone do acylo-CoA, a następnie po estryfikacji glicerolo-3-fosforanem do TG. Glicerolo-3-fosforan estryfikujący acylo-CoA pochodzi z przemian metabolicznych glukozy, które zachodzą w adipocytach pod wpływem działania insuliny. Jeśli szybkość lipolizy jest większa niż reestryfikacji — WKT są uwalniane do krążenia i transportowane do wątroby, mięśni i brunatnej tkanki tłuszczowej. W mięśniach podczas wysiłku fizycznego dochodzi do utleniania WKT, w wątrobie stanowią one substrat do tworzenia TG i VLDL.

Czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) i IL-6 nasilają proces lipolizy, a insulina hamuje ją w tkance podskórnej. Tkanka tłuszczowa trzewna jest oporna na hamujące działanie insuliny, dlatego adipocyty trzewne są źródłem dużych ilości WKT. W hipertrofii adipocytów podskórnych wrażliwość na antylipolityczne działanie insuliny jest osłabiona, dlatego nasila się lipoliza oraz uwalnianie WKT.

Lipaza lipoproteinowa

Procesem lipolizy i lipogenezy kieruje lipaza lipoproteinowa, enzym związany z endotelium w tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym. Enzym LPL odpowiada za hydrolizę chylomikronów i VLDL, ułatwia transport WKT do wnętrza komórek i jednocześnie uwalnia składowe do syntezy cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*). Wykazano dodatnią korelację między aktywnością LPL i stężeniem HDL. Mutacje w obrębie genu *LPL* prowadzące do zaniku aktywności enzymu wiążą się z hipertriglyceridemią, zespołem metabolicznym oraz rodzinną mieszaną hiperlipoproteinemią. Natomiast u myszy z nadmierną aktywnością LPL, mimo stosowania diety bogatowęglowodanowej i bogatocholesterolowej, występują niskie stężenia VLDL, TG, cholesterolu całkowitego oraz wysokie stężenia cholesterolu frakcji HDL [11]. Insulina i glikokortykoidy stymulują aktywność LPL, natomiast GH, aminy katecholowe, testosteron u mężczyzn oraz estrogeny u kobiet blokują jej aktywność. Wraz ze wzrostem objętości adipocytów zwiększa się aktywność LPL. W otyłości zaburzona jest regulacja LPL zależna od insuliny i odchudzanie nie zmniejsza aktywności LPL.

W oporności insulinowej aktywność LPL jest obniżona. Wolniejszy rozkład cząsteczek VLDL prowadzi do zwiększenia stężenia TG, zwiększa się stężenie cząsteczek HDL bogatych w TG i zmniejsza się liczba cząsteczek HDL bogatych w cholesterol.

Aktywnością LPL kierują również adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową. Leptyna, IL-6 i TNF α zmniejszają jej aktywność, a adiponektyna ją pobudza.

Anatomiczne i metaboliczne różnice pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną, podskórną brzuszną i podskórną udowo-pośladkową

Prawie 65–70% tłuszczu w organizmie gromadzi się w tkance podskórnej, pozostałe 30–35% stanowi tkanka tłuszczowa umiejscowiona w okolicach trzewi, pozaotrzewnowo, w rejonie narządów płciowych, gruczołów piersiowych, w obrębie wątroby, trzustki i mięśni szkieletowych. Masa tkanki tłuszczowej podskórnej okolicy pośladkowo-udowej jest większa niż w przednim odcinku jamy brzusznej. Głębokie warstwy tkanki tłuszczowej podskórnej brzusznej funkcjonalnie przypominają tkankę tłuszczową trzewną.

U osób z otyłością centralną gromadzi się zarówno tkanka tłuszczowa trzewna, jak i podskórna brzuszna. Wykazano, że obydwie depozyty niezależnie od siebie warunkują rozwój insulinooporności [12]. Szczególnie niekorzystne znaczenie ma tkanka tłuszczowa trzewna. Jej nadmiar sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego i choroby niedokrwiennej serca. Niepomyślne oddziaływanie tłuszczu trzewnego wynika z uwalniania WKT, glicerolu i adipokin bezpośrednio do krążenia wrotnego. W wątrobie WKT nasilają glukoneogenezę, redukują wątrobowy klirens insuliny, stymulują produkcję TG i apolipoprotein-B. Prozapalne adipokiny zwiększają syntezę białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i przyczyniają się do rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Wolne kwasy tłuszczowe przechodzą też do krążenia ogólnego i są składowane między innymi w mięśniach szkieletowych, gdzie interferują z przekaznictwem wewnątrzkomórkowym sygnałów insuliny. Rozwija się lipotoksyczność i insulinooporność [10].

Pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną i podskórną jamy brzusznej istnieją różnice morfologiczne i funkcjonalne. Rozmiary adipocytów trzewnych są małe, natomiast adipocyty podskórne mogą osiągać bardzo duże rozmiary. Tkanka tłuszczowa trzewna jest metabolicznie bardziej aktywna niż podskórna. Charakteryzuje ją większa gęstość i ekspresja receptorów β_3 -adrenergicznych, co wyjaśnia nasiloną lipolizę i uwalnianie dużych ilości WKT. Tkanka tłuszczowa trzewna jest wrażliwa

nie tylko na lipolityczne działanie amin katecholowych, ale też glikokortykoidów, GH, androgenów i estrogenów. Kolejna różnica pomiędzy tkanką trzewną i podskórną to oporność tej pierwszej na lipogenetyczny wpływ insuliny. Adipocyty trzewne pozostają natomiast wrażliwe na działanie insuliny w zakresie wychwytu glukozy i w warunkach nadmiernej podaży węglowodanów nasila się w nich lipogeneza [13]. Glikokortykoidy hamują wychwyt glukozy tylko w tkance tłuszczowej trzewnej, dodatkowo przyczyniając się do rozwoju oporności insulinowej. Poszczególne lokalizacje tkanki tłuszczowej charakteryzują się heterogenną aktywnością LPL. U kobiet w okolicy pośladkowej jest ona większa niż u mężczyzn, jest również większa niż w tkance tłuszczowej trzewnej [14]. Wyjaśnia to częściowo dlaczego tkanka tłuszczowa u mężczyzn gromadzi się przede wszystkim w okolicach trzewi, a u kobiet przed menopauzą i stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) — w rejonie pośladkowo-udowym. Agoniści PPAR γ nasilają aktywność LPL w obrębie tkanki podskórnej, natomiast w tkance trzewnej efekt ten jest słabo zaznaczony [15].

Tkanka tłuszczowa trzewna jest hormonalnie bardziej aktywna niż podskórna i wydziela wiele związków biologicznie aktywnych: adiponektynę, IL-6, TNF α , PAI-1, rezystynę, wisfatynę. Tkanka tłuszczowa podskórna wydziela natomiast duże ilości leptyny. U osób otyłych ekspresja genu adiponektyny jest istotnie mniejsza w tkance trzewnej niż podskórnej, natomiast ekspresja receptorów TNF α jest większa w tkance podskórnej.

Kolejna różnica pomiędzy tkanką tłuszczową trzewną i podskórną, to większa ekspresja receptorów androgenowych i glikokortykoidowych w tej pierwszej. Androgeny przez receptory hamują aktywność LPL i wychwyt WKT. Testosteron zwiększa liczbę receptorów androgenowych na powierzchni adipocytów i tym sposobem dodatkowo nasila efekt lipolityczny. W tkance tłuszczowej trzewnej obecny jest enzym 11 β -hydroksysteroidowej dehydrogenazy typu 1 (11 β -HSD 1, *11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1*), który przekształca nieaktywny biologicznie kortyzon w aktywny kortyzol. U osób otyłych obserwuje się podwyższoną ekspresję 11 β -HSD 1 i chociaż stężenia kortyzolu we krwi nie zawsze są podwyższone w porównaniu z osobami szczupłymi, to lokalne wytwarzanie hormonu jest zwiększone. Kortyzol hamuje obwodowe zużycie glukozy, stymuluje sekrecję leptyny oraz aktywność LPL. Ponadto większa gęstość receptorów glikokortykoidowych w tkance trzewnej wskazuje na lokalnie wyraźniejsze efekty glikokortykoidowe. Dochodzi do redystrybucji tkanki tłuszczowej, która gromadzi się w obrębie jamy brzusznej. Rozwija się oporność insulinowa, zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2. Zahamownie aktywności 11 β -HSD 1 jest jednym z celów terapeutycznych w leczeniu otyłości. W modelach zwierzęcych agoniści

PPAR γ hamują aktywność 11 β -HSD 1 i zmniejszają produkcję kortyzolu w adipocytach.

W tkance tłuszczowej zachodzi ciągle proces adipogenezy, a stare komórki ulegają apoptozie. Proces ten regulują czynniki transkrypcyjne: C/EBP, cSREBP-1, których ekspresja jest wyraźniejsza w tkance tłuszczowej podskórnej. Ekspresja PPAR γ jest równie duża w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej, ale odpowiedź poszczególnych rejonów na jego aktywację jest różna. W tkance podskórnej pobudzenie PPAR γ powoduje nasilony wychwyt WKT oraz proliferację preadipocytów i apoptozę dużych adipocytów. Ilość drobnych adipocytów, które powstają przez różnicowanie preadipocytów w tkance podskórnej może być znaczna i zachodzi w nich intensywny proces lipogenezy [16]. Natomiast w tkance tłuszczowej trzewnej aktywacja PPAR γ powoduje zmiany fenotypowe — adipocyty trzewne zmniejszają swoje wymiary. Jednocześnie nasila się wychwyt kwasów tłuszczowych i aktywność enzymów utleniających i w efekcie gromadzenie TG ulega zmniejszeniu. Leczenie agonistami PPAR γ powoduje redystrybucję tkanki tłuszczowej z rejonów trzewnych do podskórnych.

Tkanka tłuszczowa podskórna jest typowym narządem anabolicznym o dużej pojemności. Po posiłku, pod wpływem insuliny, LPL wychwytuje z krążących lipoprotein TG i magazynuje je przede wszystkim w adipocytach podskórnych. Równolegle zachodzi proces lipolizy i podstawowe uwalnianie WKT jest nawet bardziej nasilone w obrębie tkanki podskórnej niż trzewnej. Jednak lipoliza uzależniona od wpływu hormonów jest wyraźniejsza w tkance tłuszczowej trzewnej.

W sytuacji przewlekłej, nadmiernej podaży energii dochodzi do hipertrofii adipocytów podskórnych, a następnie do zwiększenia ich liczby. W prawidłowo funkcjonującej tkance tłuszczowej podskórnej adipocyty mogą osiągać duże rozmiary i produkują czynniki promujące adipogenezę. Zwiększa się ilość drobnych, wrażliwych na insulinę adipocytów, które gromadzą lipidy. Do momentu kiedy tkanka tłuszczowa podskórna jest insulinowrażliwa i gromadzi nadmiar energii pod postacią TG — pełni ochronną rolę buforową, a profil metaboliczny osobnika jest prawidłowy. Wykazano, że u osób z nagromadzoną tkanką tłuszczową podskórną ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 lub chorób układu sercowo-naczyniowego jest mniejsze w porównaniu z osobami z taką samą masą tkanki tłuszczowej trzewnej. Jednak u niektórych osób, które są genetycznie predysponowane i prowadzą siedzący tryb życia, olbrzymie adipocyty podskórne po przekroczeniu pewnego, osobniczo swoistego progu, zaczynają być niewrażliwe na insulinę. Jednocześnie zahamowaniu ulega proliferacja preadipocytów, a dojrzałe adipocyty nie ulegają apoptozie. Zdolność magazynowania TG przez

tkankę podskórną jest ograniczona, a tłuszcz odkłada się ektopowo w innych tkankach [10]. Lipotoksyczność w mięśniach szkieletowych, wątrobie i trzustce powoduje rozwój cukrzycy typu 2, a w mięśniu sercowym rozwój kardiomiopatii. Podobny efekt jak w lipotoksyczności obserwuje się w lipodystrofii, gdy tkanka podskórna jest nierozwinięta lub doszło do jej częściowego zaniku (np. u pacjentów zainfekowanych wirusem HIV). Tak więc tkanka tłuszczowa podskórna stanowi rezerwuuar chroniący organizm przed ektopowym odkładaniem się tłuszczu.

Bays wprowadził interesujące patofizjologiczne pojęcie adipozopatii [17]. Zdefiniował je jako dysfunkcję tkanki tłuszczowej, która rozwija się u osób genetycznie predysponowanych, wtórnie do nadmiernego jej nagromadzenia i siedzącego trybu życia. Zasadniczą cechą adipozopatii jest oporność na insulinę i leptynę oraz produkcja cytokin prozapalnych. Rozwija się przewlekły stan zapalny, sprzyjający oporności insulinowej, cukrzycy i miażdżycy. Dotychczas nie opracowano jednak kryteriów klinicznych pozwalających dokonać rozpoznania adipozopatii.

Jeśli ilość nagromadzonej tkanki tłuszczowej trzewnej jest znaczna, to może ona oddziaływać, w sposób, który nie do końca poznano, na tkankę tłuszczową podskórną brzuszną. Im większa akumulacja tkanki trzewnej, tym większe podobieństwo tkanki podskórnej brzusznej do trzewnej. Zwiększa się jej skłonność do lipolizy oraz tempo uwalniania WKT. Tkanka tłuszczowa trzewna nie ma takiego wpływu na tkankę podskórną pośladkowo-udową. Być może decyduje o tym większa odległość lub różna aktywność czynników transkrypcyjnych i hormonalno-metabolicznych. U osobników z otyłością uogólnioną lub udowo-pośladkową profil metaboliczny jest korzystniejszy niż w otyłości centralnej. Istnieje wiele doniesień o ujemnej zależności pomiędzy masą tkanki tłuszczowej zlokalizowanej w dolnej części ciała, a ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy [18–21]. Niektórzy autorzy sugerują, że im większa masa tkanki tłuszczowej pośladkowej, tym niższe jest stężenie TG i wyższe HDL, a tkanki są bardziej wrażliwe na działanie insuliny [19]. Oporność insulinowa i dyslipidemia korelują z masą tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej brzusznej, ale nie z masą tkanki tłuszczowej udowo-pośladkowej [20]. Wykazano, że odpowiedź lipolityczna adipocytów podskórnych w okolicy pośladkowo-udowej jest słabsza niż w okolicy brzusznej, co częściowo wyjaśnia oporność tkanki tłuszczowej dolnej części ciała na rozwój adipozopatii. Być może działanie ochronne wywierają adiponektyna i leptyna produkowane w znacznych ilościach przez te rejony. Adiponektyna pobudza aktywność LPL co sprzyja lipogenezie. Tanko i wsp. w swoich badaniach wykazali, że u otyłych ko-

biet z obwodowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, stężenie adiponektyny we krwi jest wyższe, a wrażliwość tkankowa na insulinę wyraźniejsza niż u kobiet z otyłością trzewną [21].

Liposukcja

Chirurgiczne usunięcie tkanki tłuszczowej trzewnej podczas zabiegu operacyjnego poprawia wrażliwość tkankową na insulinę. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się liposukcji (inne nazwy to lipektomia, lipoplastyka). Wielu autorów optymistycznie poleca tą metodę jako prostą i istotnie zmniejszającą ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy u otyłych osób [22]. Podczas zabiegu usuwa się około 4 litrów masy tłuszczowej z głębokich warstw tkanki tłuszczowej podskórnej brzusznej. Jednakże Klein i wsp. wykazali, że w wyniku liposukcji u otyłych kobiet zmniejszyła się wprawdzie masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód talii i stężenie leptyny, ale parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz stężenia adiponektyny, IL-6, TNF α i CRP nie uległy zmianie [23]. Liposukcja nie wpłynęła też na wrażliwość insulinową mięśni szkieletowych, wątroby i tkanki tłuszczowej. Redukcja masy ciała była porównywalna z ubytkiem, który uzyskuje się podczas kompleksowego leczenia farmakologicznego i dietetycznego, połączonego z regularnym wysiłkiem, w wyniku którego uzyskuje się znaczącą poprawę parametrów metabolicznych i wskaźników zapalnych. Wydaje się więc, że w procesie odchudzania najważniejsze jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego, który prowadzi do zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej, zawartości TG w mięśniach szkieletowych i lipidów w wątrobie. Ważne jest także uzyskanie poprawy w zakresie wskaźników zapalnych: CRP, IL-6 i TNF α oraz zwiększenie sekrecji adiponektyny. Również polscy autorzy są sceptyczni co do efektywności liposukcji. Simka zwraca uwagę, że podczas zabiegu usuwa się tylko część hipertroficzných adipocytów, natomiast pozostałe w głębi jamy brzusznej przerośnięte adipocyty trzewne nadal warunkują insulinoooporność całego organizmu [24]. Szkodliwe wręcz efekty metaboliczne lipektomii wykazał w modelu zwierzęcym Weber i wsp. [25]. Usunięcie tkanki tłuszczowej podskórnej brzusznej spowodowało paradoksalnie przyrost masy tkanki tłuszczowej trzewnej, odłożenie tłuszczu w wątrobie oraz wzrost oporności insulinowej, co przypominało rozwój zespołu metabolicznego w przebiegu lipodystrofii.

Tkanka tłuszczowa a różnice płciowe

Ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej różnią się u kobiet i mężczyzn. Liczba i rozmiary adipocytów

w tkance podskórnej są większe u kobiet w porównaniu z mężczyznami, dlatego u kobiet procentowa zawartość tłuszczu w stosunku do całkowitej masy ciała jest większa. Różnice występują już w dzieciństwie. U kobiet przed menopauzą tkanka tłuszczowa gromadzi się przede wszystkim podskórnie w okolicy udowo-pośladkowej. Adipocyty mogą tutaj osiągać znaczne rozmiary, a lipogeneza i lipoliza są mocno nasilone. Ogólnie uważa się, że charakterystyczny dla kobiet rozkład tkanki tłuszczowej zależy od estrogenów [13–15].

U mężczyzn, niezależnie od wieku, tkanka tłuszczowa odkłada się głównie w obrębie jamy brzusznej. Adipocyty trzewne charakteryzują się zmniejszoną syntezą TG oraz silniej i skuteczniej odpowiadają na stymulację receptorów β -adrenergicznych. Mężczyźni częściej zapadają na choroby układu sercowo-naczyniowego niż kobiety. Różnice płciowe zanikają po menopauzie — masa tkanki tłuszczowej trzewnej wzrasta nawet o 50%, a nadmierne gromadzenie tłuszczu w obrębie jamy brzusznej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy.

Ostatecznie nie poznano mechanizmów, poprzez które hormony płciowe regulują ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. To, że estrogeny wpływają na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej, wyraźnie widać u kobiet po menopauzie i w doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach. Usunięcie jajników powoduje nagromadzenie tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej. U mężczyzn, u których jest zablokowana produkcja endogennych estrogenów, również rozwija się otyłość trzewna, oporność insulinowa i cukrzyca typu 2, a podanie estrogenów odwraca niekorzystne objawy [26]. Tanko i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 290 kobiet wykazali jednak, że u kobiet z otyłością trzewną stężenia estradiolu w surowicy są wyższe, niż w przypadku otyłości uogólnionej lub pośladkowo-udowej [21]. Wcześniej inni badacze obserwowali dodatnie korelacje estrogenów z BMI zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [27]. Prawdopodobnie rozwój otyłości centralnej u kobiet po menopauzie jest więc wtórny do przewagi działania androgenów.

Hormony płciowe wpływają na tkankę tłuszczową wielopłaszczyznowo: regulują lipolizę/lipogenezę, modulują ekspresję czynników transkrypcyjnych i wpływają na proliferację adipocytów. Poza tym regulują produkcję adipokin: rezystyny, adiponektyny, leptyny i angiotensynogenu. Wpływają poprzez receptory estrogenowe i androgenowe. W tkance tłuszczowej są obecne obydwa typy receptorów estrogenowych: $ER\alpha$ i $ER\beta$, ale zasadnicze oddziaływanie zachodzi poprzez receptory α . Możliwe jest też niegenomowe oddziaływanie estradiolu, bez wiązań z klasycznymi receptorami jądrowymi. Ekspresja receptorów estrogenowych w tkance tłuszczowej u mężczyzn i u kobiet jest

porównywalna. Adipocyty posiadają też receptory androgenowe, a gęstość tych receptorów jest większa w okolicach trzewnych niż podskórnych. Testosteron podczas kontaktu z komórką tłuszczową zwiększa liczbę receptorów androgenowych i przez to aktywność lipolityczna jest jeszcze wyraźniejsza. Receptor androgenowy silnie wiąże testosteron i dihydrotestosteron, ale może też wiązać estradiol i progesteron, chociaż ich powinowactwo do receptora jest znacznie słabsze [28].

Estrogeny hamują lipogenezę przez zahamowanie aktywności LPL. Usunięcie jajników u szczurów zwiększa aktywność LPL i odkładanie się tkanki tłuszczowej, a podanie estradiolu odwraca ten efekt. Jednocześnie estrogeny zwiększają aktywność HSL i pobudzają lipolizę oraz nasilają lipolityczny wpływ adrenaliny [29]. U otyłych kobiet obserwowano ujemne korelacje między aktywnością LPL i stężeniem estradiolu w surowicy. Po menopauzie aktywność LPL wzrasta, a estradiol przezskórny obniża aktywność LPL w tkance tłuszczowej okolicy pośladkowo-udowej.

Testosteron jest hormonem lipolitycznym i podobnie jak estradiol hamuje aktywność LPL. Jego stężenie u otyłych mężczyzn jest obniżone, a leczenie testosteronem powoduje zmniejszenie tłuszczowej masy ciała. Wykazano, że aktywność LPL w tkance tłuszczowej podskórnej udowo-pośladkowej u mężczyzn ujemnie koreluje ze stężeniem testosteronu, dihydrotestosteronu i estradiolu, ale w tkance trzewnej nie obserwowano takich zależności [30].

Nie do końca poznano jednak wpływ androgenów na tkankę tłuszczową trzewną, ponieważ mimo lipolitycznego oddziaływania testosteronu u kobiet istnieje dodatni związek między fenotypem trzewnym i hiperandrogenizacją. Być może istnieje tutaj mechanizm chroniący tkankę trzewną przed nadmiarem androgenów, polegający na redukcji liczby receptorów androgenowych pod wpływem estrogenów. U kobiet przed menopauzą progesteron wiąże się z receptorami glikokortykoidowymi, natomiast estradiol wiąże się z receptorami androgenowymi. Po menopauzie kortyzol i testosteron, nie konkurują o miejsce z innymi substancjami i wiążą się ze swoimi receptorami, co powoduje nagromadzenie tkanki tłuszczowej [31].

Powiązania androgenów z tkanką tłuszczową nie są też jednoznaczne ze względu na obecność enzymów metabolizujących steroidy płciowe. Należy pamiętać, że testosteron jest prohormonem, który ulega aromatyzacji do estrogenów lub redukcji do dihydrotestosteronu. Przekształcenie testosteronu przy udziale enzymu aromatazy jest istotne dla prawidłowego odkładania się tkanki tłuszczowej i metabolizmu. Osoby z mutacją genu aromatazy, mimo prawidłowej produkcji testosteronu, charakteryzują się nagromadzeniem tkanki tłuszczowej trzewnej i obecnością zespołu metabo-

licznego [26]. Natomiast dihydrotestosteron działa przeciwnie do testosteronu, to znaczy pobudza aktywność LPL oraz nasila lipogenezę i adipogenezę. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że dihydrotestosteron hamuje aktywność AMPK oraz pobudza PPARy i syntazę kwasów tłuszczowych, ale tylko w sytuacji niedoboru estradiolu. Podanie estradiolu hamowało lipogenezę oraz nasilało utlenianie kwasów tłuszczowych [32].

Charakterystyczny rozkład tkanki tłuszczowej w różnych rejonach ciała u kobiet i u mężczyzn zależy też od wpływu estrogenów na różnicowanie i proliferację preadipocytów [29]. Receptory estrogenowe znajdują się w obrębie preadipocytów, a ich pobudzenie nasila adipogenezę. Tempo proliferacji pod wpływem estradiolu jest większe u kobiet niż u mężczyzn, szybsze jest też w tkance tłuszczowej podskórnej niż trzewnej. Estrogeny pobudzają produkcję endogennych ligandów PPARy i przez to przyczyniają się do odkładania tkanki tłuszczowej podskórnej. Myszy z niedoborem ER α są lipodystroficzne, a u ludzi z mutacją w obrębie receptora ER α występuje eunuchoidalna sylwetka ciała [29].

Estrogeny działają na tkankę tłuszczową nie tylko bezpośrednio, ale też pośrednio poprzez OUN, hamując łaknienie, zwiększając obwodowe zużycie energii oraz modulując ośrodkowe oddziaływanie leptyny.

Hormony płciowe wpływają również na produkcję adipokin przez tkankę tłuszczową. Produkcja adiponektyny zależy od androgenów oraz białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globuline*) [33, 34]. Nishizawa i wsp. zaobserwowali hamowanie sekrecji adiponektyny przez testosteron [33]. U kobiet po menopauzie z otyłością trzewną stężenie testosteronu, a zwłaszcza frakcji biologicznie aktywnej, istotnie wzrasta, co wyjaśnia przyczynę hipoadiponektydemii u nich. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano dodatnie zależności między adiponektyną i SHBG u kobiet [34]. Wiadomo, że w otyłości uogólnionej i gynoidalnej produkcja SHBG jest prawidłowa, a nawet wysoka, podobnie jak adiponektyny.

Powiązania między estrogenami i adiponektyną nie są jednoznaczne. Stężenia adiponektyny są wyższe u kobiet niż u mężczyzn, co sugeruje bezpośredni wpływ hormonów płciowych na produkcję adiponektyny. Jednak badania przeprowadzone na zwierzętach przez Combsa i wsp. sugerują hamujący wpływ estrogenów na produkcję adiponektyny [35]. Odwrotne zależności pomiędzy stężeniem estradiolu i adiponektyny obserwowal też Tanko i wsp. [21]. Natomiast Gui i wsp. wykazali, że terapia estrogenowa istotnie zwiększa produkcję adiponektyny [36].

Pomiędzy hormonami płciowymi i leptyną istnieją wzajemne relacje. Testosteron i dihydrotestosteron poprzez receptory androgenowe znajdujące się na po-

wierzchni adipocytów hamują ekspresję genu *ob* i zmniejszają produkcję leptyny. Podobnie działają androstendion i siarczan dehydroepiandrosteronu, natomiast estradiol pobudza wytwarzanie leptyny w tkance tłuszczowej podskórnej u kobiet. Stężenie hormonu jest prawie 2-krotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn z porównywalną masą tkanki tłuszczowej. Leptyna bezpośrednio kontroluje steroidogenezę w jajnikach i jądrach, a jej wpływ na produkcję estradiolu jest zmienny podczas cyklu miesięcznego i ma charakter zarówno pobudzający, jak i hamujący [37].

Niewykluczone, że istnieje mechanizm zwrotnego sprzężenia pomiędzy estradiolem i leptyną, w którym estradiol pobudza sekrecję leptyny, a leptyna hamuje produkcję estradiolu. Leptyna moduluje też aktywność osi przysadkowo-gonadalnej. Obustronne usunięcie jajników u kobiet powoduje spadek stężenia leptyny we krwi.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że testosteron oraz obniżone stężenia estrogenów bezpośrednio nasilają ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej [38].

Za dimorfizm płciowy odpowiedzialne są różne enzymy obecne w tkance tłuszczowej: aromataza, 3 β -hydroksysteroidowa dehydrogenaza (3 β -HSD, 3 β -hydroksysteroid dehydrogenase), 3 α -HSD typ 3, 11 β -HSD typ 1, 17 β -HSD typ 2, 3 i 5, 7 α -hydroksylaza, 17 α -hydroksylaza, 5 α -reduktaza i UDP-glukuronylotransferaza 2 β [39]. Dzięki enzymom powstają w tkance tłuszczowej aktywne estrogeny i androgeny, które działają poprzez receptory na te same lub sąsiadujące komórki. Heterogenne rozmieszczenie enzymów w poszczególnych rejonach ciała i różna ich aktywność mogą być przyczyną indywidualnej dystrybucji tkanki tłuszczowej. Aromataza odpowiada za konwersję androstendionu do estronu oraz testosteronu do estradiolu. Występuje tylko w dojrzałych adipocytach, a jej aktywność wzrasta pod wpływem insuliny i kortyzolu. Reakcja syntezy estronu jest najsilniejsza w tkance pośladowkowo-udowej i zwiększa się wraz z wiekiem i stopniem otyłości. U kobiet po menopauzie estron jest najważniejszym estrogenem. Niedobór aromatazy wiąże się z przewagą działania androgenów oraz z otyłością brzuszną i opornością insulinową [26]. W tkance tłuszczowej znajduje się również enzym 5 α reduktaza, przekształcający testosteron do dihydrotestosteronu, który kilkakrotnie silniej pobudza receptor androgenowy. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że dihydrotestosteron nasila lipogenezę i adipogenezę [32]. Enzym 17 β -HSD konwertuje słabe steroidy płciowe do silniej działających hormonów. Typ 3 17 β -HSD znajduje się w preadipocytach tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej i przekształca androstendion do testosteronu oraz estron do estradiolu. Corbould i wsp. wyka-

zali powiązania między zwiększoną aktywnością 17β -HSD typ 3, czyli większą produkcją testosteronu i estradiolu w tkance tłuszczowej podskórnej i trzewnej a otyłością trzewną [40]. W tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej brzusznej u kobiet znajduje się typ 5 enzymu 17β -HSD, który odpowiada za syntezę testosteronu oraz enzym 3α -HSD typ 3, który dezaktywuje dihydrotestosteron [41]. Aktywność 3α -HSD typ 3 zależy od stężenia androgenów i im wyższe jest stężenie testosteronu, tym większa jest aktywność enzymu. Prawdopodobnie 3α -HSD typ 3 pełni funkcję zaporową w sytuacji narastającej androgenizacji. Otyłość centralna wiąże się z wyższą aktywnością 3α -HSD typ 3 i 17β -HSD typ 5 w tkance trzewnej [41]. Specyficzny dla danego rejonu i danego osobnika stosunek aktywności enzymów konwertujących odpowiada za typ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Wysoki stosunek aktywności aromatazy do 17β -HSD sprzyja produkcji estrogenów, a duża aktywność 17β -HSD przy niskiej aktywności aromatazy powoduje wzrost produkcji androgenów.

Prawdopodobnie zaburzenia lokalnej steroidogenezy nie wpływają na stężenie hormonów we krwi, natomiast wiadomo, że prowadzą do rozwoju zaburzeń metabolicznych. Testosteron wytworzony w tkance tłuszczowej trzewnej pobudza aktywność receptorów β -adrenergicznych, nasilając w ten sposób aktywność lipolityczną. Uwolnione podczas lipolizy WKT docierają z krążeniem wrotnym do wątroby i indukują rozwój insulinooporności, hiperinsulinemii i zaburzeń lipidowych.

Tkanka tłuszczowa a procesy zapalne

Nadmiar tkanki tłuszczowej trzewnej prowadzi do rozwoju przewlekłego, subklinicznego stanu zapalnego, który charakteryzuje się nieprawidłową produkcją cytokin i aktywacją sygnałów prozapalnych.

W trakcie lipolizy uwalniane są do krążenia duże ilości WKT, które aktywują system immunologiczny, sprzyjając w ten sposób procesom zapalnym i miażdżycowym. Makrofagi wywodzące się z monocytów krwi obwodowej infiltrują tkankę tłuszczową u osób otyłych i podobnie jak adipocyty wydzielają cytokiny prozapalne, cząsteczki adhezyjne, selektyny i chemokiny [42]. Wszystkie te związki wpływają na funkcjonowanie tkanki tłuszczowej oraz działają systemowo i na narządy odległe. Klasyczne cytokiny prozapalne, czyli $TNF\alpha$ i IL-6, hamują różnicowanie preadipocytów i upośledzają adipogenezę. Czynniki martwicy nowotworu α zwiększa poza tym ekspresję molekuł adhezyjnych na powierzchni komórek endotelialnych oraz nasila syntezę endoteliny-1 i angiotensynogenu. Wysokie stężenia $TNF\alpha$ przyczyniają się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Czynniki martwicy nowotworów α oprócz

działania prozapalnego, sprzyja lipolizie i uwalnianiu WKT oraz reguluje sekrecję innych adipokin — między innymi zmniejsza sekrecję adiponektyny [3, 28, 43]. Tkanka tłuszczowa trzewna jest źródłem około 1/3 krążącej IL-6, a u osób otyłych jej stężenia w żyłach wrotnej są istotnie wyższe niż we krwi obwodowej. W wątrobie cytokina stymuluje syntezę CRP i wątrobową glukoneogenezę. Blokuje też przekazywanie sygnałów przez insulinę oraz nasila lipolizę, zwiększając w ten sposób uwalnianie WKT. Interleukina 6 zmniejsza sekrecję adiponektyny [28]. Wysokie stężenia IL-6 wiążą się z opornością insulinową i stanowią czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 oraz zawału serca. Duże ilości IL-6 wykryto w niestabilnej blaszce miażdżycowej [28]. Hipertroficzne adipocyty, zwłaszcza w tkance tłuszczowej trzewnej, wytwarzają czynnik przyciągający makrofagi (MCP-1, *macrophage chemoattractant protein 1*). W doświadczeniach przeprowadzonych na zwierzętach zablokowanie produkcji MCP-1 daje mniejszy odczyn zapalny w tkance tłuszczowej. Poza właściwościami chemotaktycznymi, MCP-1 nasila adhezję monocytów do miejsca uszkodzenia śródbłonna i i sprzyja rozwojowi procesu miażdżycowego. W otyłości, w miarę powiększania się objętości adipocytów, zwiększa się sekrecja leptyny, IL-8, białka indukowanego przez interferon (IP-10, *interferon-gamma-inducible protein*), czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*). IP-10 wykazuje silne działanie prozapalne i odgrywa rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2. Czynniki wzrostu kolonii granulocytów odpowiada za adhezję leukocytów w miejscu zapalenia. Leptyna nasila tworzenie wolnych rodników tlenowych, indukuje proliferację komórek endotelialnych i ekspresję metaloproteinaz w obrębie podłoża. Poza tym aktywuje neutrofile, monocyty i cytotoksyczne komórki NK (*natural killer cells*) oraz stymuluje produkcję przez monocyty i limfocyty cytokin prozapalnych. Nasila też proliferację limfocytów T i monocytów oraz sprzyja rozwojowi procesu angiogenezy. Swoje działanie prozapalne wywiera poprzez połączenie z receptorem dla leptyny (OBRb, *obese receptor b*), który znajduje się na powierzchni komórek endotelialnych i leukocytów. Białko wpływa na procesy immunologiczne. U myszy *ob/ob* oraz *db/db* występuje wiele defektów w zakresie odpowiedzi komórkowej i humoralnej. Niskie stężenia leptyny u osób głodzonych wiążą się z obniżeniem odporności.

Kolejną adipokiną o działaniu prozapalnym jest rezystyna. Produkowana przez adipocyty i makrofagi zwiększa produkcję $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 i IL-12. Poza tym nasila ekspresję molekuł adhezyjnych naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule*) w obrębie

komórek endotelialnych oraz indukuje uwalnianie endoteliny-1. Ekspresja rezystyny istotnie wzrasta pod wpływem innych cytokin zapalnych: IL-6, IL-1 oraz TNF α , natomiast maleje pod wpływem PPAR γ [3].

Początkowo uważano, że wisfatyna jest produkowana przez tkankę tłuszczową trzewną i stąd wywodzi się jej nazwa. Jednak w kolejnych badaniach wykazano silną ekspresję również w tkance podskórnej. Wisfatyna jest produkowana przez adipocyty i makrofagi, a jej potężnym stymulatorem jest TNF α . Hormon pobudza bezpośrednio receptor insulinowy i wywiera działanie insulinomimetyczne. Podwyższone stężenia wisfatyny obserwuje się u osób otyłych, a pomiędzy jej stężeniem i insuliną istnieje dodatnia korelacja [44]. Wisfatyna wykazuje silne właściwości prozapalne: aktywuje leukocyty, stymuluje produkcję cytokin: IL-1 β , TNF α , IL-6 [45].

W tkance tłuszczowej trzewnej produkowane są również związki o działaniu przeciwzapalnym: adiponektyna, antagonistą receptora IL-1 oraz IL-10, ale u osób otyłych produkcja ochronnych adipokin maleje. Antagonista receptora IL-1 niweluje prozapalne działanie IL-1 i poprawia insulinowrażliwość, a jego stężenia są wyższe u osób otyłych niż u szczupłych. Tkanka tłuszczowa produkuje IL-10, która osłabia reakcje immunologiczne. Skurk i wsp. wykazali, że wraz ze zwiększającą się objętością adipocytów zmniejsza się sekrecja IL-10, a między obniżonym stężeniem IL-10 a obecnością zespołu metabolicznego u otyłych kobiet istnieje wyraźna zależność [46].

W otyłości trzewnej obserwuje się obniżone stężenia adiponektyny. Nie do końca wiadomo, co warunkuje zahamowanie jej produkcji. Prawdopodobnie znaczenie ma inhibicyjny wpływ TNF α , IL-6 i IL-8, które są uwalniane z sąsiadujących adipocytów i makrofagów. Adiponektyna jest 247-aminokwasowym białkiem monomerycznym, które krąży pod postacią trimerów, heksamerów o małej masie cząsteczkowej (LMW, *low molecular weight*) lub w formie multimerycznej o dużej masie cząsteczkowej (HMW, *high molecular weight*). Różne formy przestrzenne adiponektyny wykazują różnorakie właściwości fizjologiczne, a największą aktywność biologiczną posiadają trimery i HMW. Wydaje się, że kluczową rolę protekcyjną odgrywa nie tyle stężenie całkowite, co stosunek frakcji HMW/całkowitej adiponektyny [47]. Przeciwzapalny wpływ adiponektyny to przede wszystkim zahamowanie aktywacji i proliferacji komórek T oraz blokowanie uwalniania TNF α . Adiponektyna hamuje też produkcję IFN γ , który pobudza cytotoksyczność komórek NK. Adiponektyna indukuje syntezę przeciwzapalnej IL-10 i antagonisty receptora IL-1. Nasila też apoptozę monocytów i fagocytozę przez makrofagi oraz hamuje ekspresję molekuł adhezyjnych indukowanych przez TNF α [3].

W otyłości dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych promujących stan zapalny: czynnika jądrowego κ B (NF- κ B, *nuclear factor- κ B*) i białka aktywującego 1 (AP-1, *activator protein 1*) oraz enzymów: kinazy κ B (IKK, *I-Kappa-B Kinase*) i C-Jun N-końcowej kinazy (JNK, *c-Jun N-terminal kinase*). Zablockowanie tych dróg pobudzenia poprawia oporność insulinową. Interesujące jest, że kwas acetylosalicylowy blokuje aktywność IKK i JNK, co poprawia wrażliwość tkankową na insulinę. Jednak w cukrzycy typu 2 wyraźny korzystny efekt obserwuje się po dużych dawkach kwasu acetylosalicylowego — 7 g/d [48]. Inne leki o działaniu przeciwzapalnym to tiazolidinediony, które zmniejszają sekrecję TNF α i rezystyny oraz zwiększają produkcję adiponektyny i jej receptorów. Również statyny hamują sekrecję cytokin i interferują z drogą pobudzenia NF- κ B.

Przewlekły stan zapalny w otyłości trzewnej odgrywa istotną rolę patogenetyczną w rozwoju insulinoporności i cukrzycy typu 2. Badania populacyjne wykazują korelację między stężeniem klasycznych markerów zapalenia: CRP, IL-6, TNF α oraz różnych adipokin (leptyny, rezystyny, adiponektyny) a obecnością zaburzeń gospodarki węglowodanowej i miażdżycy. Badania dowodzą, że nie tylko tkanka tłuszczowa trzewna jest organem modulującym reakcje zapalne. Wykazano, że również tkanka tłuszczowa nasierdżowa jest poważnym źródłem cytokin zapalnych, które mogą brać udział w rozwoju procesów miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [49].

W ostatnim czasie ukazuje się coraz więcej doniesień na temat roli adipokin w różnych schorzeniach. Rozważa się ich patofizjologiczny udział w reumatoidalnym zapaleniu stawów, w toczniu rumienowatym i chorobie Becketa [3]. Wykazano, że z tkanki tłuszczowej okołostawowej i z błony maziowej uwalniane są leptyna, rezystyna i adiponektyna, a ich ekspresja zwiększa się w zapaleniu stawów. Nadmierną ekspresję adipokin wykazano w tkance tłuszczowej krezki jelit u pacjentów z chorobą Crohna — tutaj leptyna i adiponektyna wykazują zarówno działanie pro-, jak i antyzapalne [3]. Trwają badania nad udziałem leptyny, rezystyny i adiponektyny w rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Wiadomo, że choroba występuje przede wszystkim u osób otyłych i charakteryzuje się martwicą tkanki tłuszczowej okolicy trzustki. Stężenia rezystyny i leptyny w surowicy są podwyższone w ostrym zapaleniu trzustki i mogą stanowić marker nasilenia choroby [50].

Adipokiny odgrywają patofizjologiczną rolę w patogenezie niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby i niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Wykazano niższe stężenia adiponektyny w surowicy u tych pacjentów. Zmniejszona produkcja adiponektyny może stanowić patogenetyczny mechanizm prowadzący do akumulacji tkanki tłuszczowej

i zmienionego metabolizmu lipidowego w hepatocytach oraz do nasilenia stanu zapalnego.

Oryginalne doniesienia nad wzmożoną adipogenezą i nasiloną ekspresją adiponektyny i leptyny w tkance oczodołowej u pacjentów z aktywną orbitopatią tarczycową przedstawili w ostatnim czasie Kumar i wsp. [51].

Tkanka tłuszczowa a zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów

U otyłych kobiet po menopauzie istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia raka sutka, a oporność insulinowa i cukrzyca typu 2 wiążą się ze zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego, pęcherzyka żółciowego, endometrium, nerek i trzustki. Za kancerogenezę odpowiedzialne są oporność insulinowa, hiperinsulinemia i podwyższone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF1, *insulin-like growth factor 1*), zwłaszcza frakcji wolnej niezwiązanej z białkami. Badania *in vitro* jednoznacznie wskazują na proliferacyjny efekt oddziaływania insuliny. Insulina hamuje apoptozę i pobudza syntezę IGF1, który jest czynnikiem wzrostu i sprzyja nowotworzeniu. W otyłości zmniejsza się w wątrobie synteza białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGFBP1, *insulin-like growth factor binding protein 1*) oraz typu 2 (IGFBP2, *insulin-like growth factor binding protein 2*), co w efekcie zwiększa biodostępność IGF1.

Za nowotworzenie w otyłości odpowiedzialne są również wytwarzane lokalnie steroidy płciowe. U osób otyłych tkanka tłuszczowa jest znaczącym źródłem estradiolu i estronu. Lokalnie wytworzone estrogeny pobudzają receptory IGF1 i nasilają sygnalizację insuliny oraz sprzyjają różnicowaniu i proliferacji komórek. Ryzyko nowotworzenia jest większe u kobiet z niedoborem progesteronu. W otyłości, wtórnie do hiperinsulinemii, zmniejsza się w wątrobie produkcja SHBG, co prowadzi do zwiększenia puli bioaktywnego estradiolu. Niskie stężenia SHBG i duże stężeń steroidów płciowych wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia raka endometrium i raka sutka [52]. W tkance tłuszczowej gruczołów piersiowych otyłych kobiet obserwuje się zwiększoną aktywność aromatazy, co sprzyja rozwojowi raka sutka [52].

Kolejnym czynnikiem patogenetycznym w procesie nowotworzenia u osób otyłych jest nieprawidłowa sekrecja adipokina. Wykazano, że leptyna nasila wzrost komórek nowotworowych w raku piersi, przełyku, żołądka, trzustki, prostaty, jajników i płuc [53–55]. Ostatecznie nie poznano mechanizmu onkogenego oddziaływania leptyny. Uważa się, że białko aktywuje różne wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygna-

łów [56]. Ishikawa i wsp. wykazali wzmożoną ekspresję genu leptyny i jej receptora w raku żołądka [57], ale rozważa się również bezpośrednie autokrynne i parakrynne działanie leptyny bez łączenia się z receptorem [54].

Adiponektyna natomiast działa ochronnie i wykazuje właściwości antyproliferacyjne. Poprzez wiązanie mitogennych czynników wzrostu redukuje proliferację komórek nowotworowych oraz endotelialnych w gruczole piersiowym i w prostatie. Hamuje angiogenezę i wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnałów związanych z karcinogenezą [58]. W badaniu przeprowadzonym u około 1500 kobiet wykazano ujemną korelację między stężeniem adiponektyny i ryzykiem raka sutka [59]. Obniżone stężenia adiponektyny wykazano w wielu nowotworach złośliwych: w raku żołądka, prostaty, endometrium i piersi [53]. Niewiele natomiast wiadomo na temat roli wisfatyny w procesach nowotworzenia. Białko to sprzyja rozwojowi procesu angiogenezy, a jego zwiększoną produkcję obserwowano w raku odbytnicy.

Podsumowanie

Wiedza na temat funkcjonowania tkanki tłuszczowej jest połowicza i aktualnie na całym świecie przeprowadza się intensywne badania, które być może pozwolą na pełne zrozumienie wszystkich aspektów patofizjologicznych. W pracy przedstawiono niektóre zagadnienia związane z funkcjonowaniem tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w aspekcie endokrynnym. Nadmiar tkanki tłuszczowej oraz nieprawidłowe jej działanie powoduje rozwój wielu zaburzeń metabolicznych, immunologicznych, procesów zapalnych i nowotworowych. Kompleksowe, wzajemne wpływy tkanki tłuszczowej i hormonów płciowych częściowo tłumaczą różnice płciowe w jej rozmieszczeniu oraz odmienny profil metaboliczny u mężczyzn i kobiet przed i po menopauzie.

Piśmiennictwo

1. Kilroy GE, Foster SJ, Wu X i wsp. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: Expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol* 2007; 212: 702–709.
2. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100: 1249–1260.
3. Schaffler A, Muller-Radner U, Scholmerich J i wsp. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006; 27: 449–467.
4. Nedergaard J, Petrovic N, Lindgren EM i wsp. PPARgamma in the control of brown adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 293–304.
5. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277–359.
6. Bogacka I, Xie H, Bray GA i wsp. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage *in vivo*. *Diabetes Care* 2004; 27: 1660–1667.

7. Wolf G. The mechanism and regulation of fat mobilization from adipose tissue: desnutrin, a newly discovered lipolytic enzyme. *Nutr Rev* 2005; 63: 166–70.
8. Sengenès C, Stìch V, Berlan M i wsp. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 24–32.
9. Dobins RL, Szczepaniak LS, Zhang W i wsp. Chemical sympathectomy alters regulation of body weight during prolonged ICV leptin infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E778–E787.
10. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159–5165.
11. Shimada M, Shimano H, Gotoda T i wsp. Overexpression of human lipoprotein lipase in transgenic mice. *J Biol Chem* 1993; 268: 17924–17929.
12. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J i wsp. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. *Diabetes* 2002; 51: 1005–1015.
13. Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 13–30.
14. Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ i wsp. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4166–4170.
15. Tchernof A, Belanger C, Morisset AS i wsp. Regional differences in adipose tissue metabolism in women: minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes* 2006; 55: 1353–1360.
16. Adams M, Montague CT, Prins JB i wsp. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Invest* 1997; 100: 3149–3153.
17. Bays H. Current and investigational antiobesity agents and obesity therapeutic treatment targets. *Obes Res* 2004; 12: 1197–1211.
18. Tankó LB, Bagger ZY, Alexandersen P i wsp. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003; 107: 1626–1631.
19. Van Pelt RE, Jankowski CM, Gozansky WS i wsp. Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4573–4578.
20. Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB i wsp. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1023–E1028.
21. Tankó LB, Bruun JM, Alexandersen P i wsp. Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity. *Circulation* 2004; 110: 2246–2252.
22. Perez RA. Liposuction and diabetes type 2 development risk reduction in the obese patient. *Med Hypotheses* 2007; 68: 393–396.
23. Klein S, Fontana L, Young VL i wsp. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2549–2557.
24. Simka M. Liposuction and diabetes type 2 development risk reduction. *Med. Hypotheses* 2007; 69: 958–959.
25. Weber RV, Buckley MC, Fried SK i wsp. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R936–R943.
26. Maffei L, Murata Y, Rochira V i wsp. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 61–70.
27. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA i wsp. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globuline, and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21–27.
28. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–738.
29. Cooke PS, Naaz A. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med*. 2004; 229: 1127–1135.
30. Ramirez ME, McMurry MP, Wiebke GA i wsp. Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. *Metabolism* 1997; 46: 179–185.
31. Milewicz A, Jedrzejuk D. Climacteric obesity: from genesis to clinic. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 18–24.
32. McInnes KJ, Corbould A, Simpson ER i wsp. Regulation of adenosine 5', monophosphate-activated protein kinase and lipogenesis by androgens contributes to visceral obesity in an estrogen-deficient state. *Endocrinology* 2006; 147: 5907–5913.
33. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K i wsp. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734–2741.
34. Siemińska L, Wojciechowska C, Niedziółka D i wsp. Effect of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metabolism* 2005; 54: 1610–1614.
35. Combs TP, Berg AH, Rajala MW i wsp. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52: 268–276.
36. Gui Y, Silha JV, Murphy LJ. Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse. *Obes Res* 2004; 12: 1481–1491.
37. Machinal-Quelin F, Dieudonne MN, Pecquery R i wsp. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine* 2002; 18: 179–184.
38. Ling C, Kindblom J, Wennbo H i wsp. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett*. 2001; 507: 147–150.
39. Bélanger C, Luu-The V, Dupont P i wsp. Adipose tissue intracrinology: potential importance of local androgen/estrogen metabolism in the regulation of adiposity. *Horm Metab Res* 2002; 34: 737–745.
40. Corbould AM, Judd SJ, Rodgers RJ. Expression of types 1, 2, and 3 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in subcutaneous abdominal and intraabdominal adipose tissue in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 187–194.
41. Wake DJ, Strand M, Rask E i wsp. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 440–446.
42. Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M i wsp. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology* 2007; 148: 868–877.
43. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Zurakowski A i wsp. The role of tumor necrosis factor (TNF- α) in control of metabolism. *Wiad Lek* 2005; 1005, 58: 670–674.
44. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J i wsp. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131–1134.
45. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N i wsp. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 666–672.
46. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C i wsp. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1023–1033.
47. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP i wsp. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 12152–12162.

48. Tataranni PA, Ortega E. A burning question. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54: 917–927.
49. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A i wsp. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–2466.
50. Schaffler A, Landfriend K, Volk M i wsp. Potential of adipocytokines in predicting peripancreatic necrosis and severity in acute pancreatitis: pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 326–334.
51. Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE i wsp. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 930–935.
52. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 579–591.
53. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772–783.
54. Wiwanitkit V. Interaction between leptin and leptin receptor in gastric carcinoma: Gene ontology analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 201–205.
55. Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J i wsp. Increased serum leptin levels and over expression of leptin receptors are associated with the invasion and progression of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176: 1631–1635.
56. Pai R, Lin C, Tran T i wsp. Leptin activates STAT and ERK2 pathways and induces gastric cancer cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 331: 984–992.
57. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Expression pattern of leptin and leptin receptor (OB-R) in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5517–5522.
58. Bub JD, Miyazaki T, Iwamoto Y. Adiponectin as a growth inhibitor in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340: 1158–1166.
59. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T i wsp. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1510–1516.