

Beata Wójcik, Jan Górski

Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

# Brunatna tkanka tłuszczowa u dorosłego człowieka: występowanie i funkcja

Brown adipose tissue in adult humans: distribution and function

## STRESZCZENIE

Brunatna tkanka tłuszczowa (BAT, *brown adipose tissue*) odgrywa kluczową rolę w produkcji ciepła na drodze termogenezy bezdrżeniowej u gryzoni oraz u noworodków ludzkich i małych dzieci. Przez wiele lat sądzono, że tkanka ta nie występuje u człowieka dorosłego. Wyniki badań ostatnich lat, z zastosowaniem nowych technik badawczych, a zwłaszcza pomiar wychwytu 18-fluorodeoksyglukozy oceniany metodą PET, sprzężony z tomografią komputerową (PET/CT), wykazały obecność BAT u znacznego odsetka dorosłych. Tkanka ta jest zlokalizowana głównie w okolicy nadobojczykowej oraz szyi. Istnieją też przekonujące dane, że grupy komórek brunatnych, a nawet pojedyncze komórki są także rozsiane w różnych miejscach białej tkanki tłuszczowej. Wykazano, że obniżona temperatura otoczenia oraz stymulacja receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych powodują transdiferencjację dojrzałych komórek białych w komórki brunatne. Zanik tych bodźców prowadzi do reakcji odwrotnej. Stwierdzono, że częstość występowania BAT jest mniejsza u mężczyzn niż u kobiet, maleje wraz z wiekiem oraz ze wzrostem masy ciała. Sądzi się, że aktywna tkanka BAT u dorosłych może zapobiegać otyłości oraz insulinooporności.

**Słowa kluczowe:** brunatna tkanka tłuszczowa, dorosły człowiek

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 1, 34–40

## ABSTRACT

Brown adipose tissue (BAT) plays a key role in non-shivering thermogenesis in rodents and in human neonates and small children. BAT had long been believed not to be present in adult humans. Recent studies using the latest techniques, especially those based on 18-fluorodeoxyglucose uptake assessed by PET-CT, have demonstrated the presence of BAT in a large percentage of adults. BAT is mainly localised in the supraclavicular region and in the neck. There are also convincing data suggesting that clusters of brown adipose cells and even single cells are also scattered within the white adipose tissue. Reduced ambient temperature and stimulation of  $\beta_3$ -adrenergic receptors have been shown to cause transdifferentiation of mature white adipose cells into brown adipose cells. Absence of these stimuli leads to an opposite response. The prevalence of BAT has been shown to be lower in men than in women, decreases with age and with increasing body mass. It is believed that active BAT in adults may prevent obesity and insulin resistance.

**Key words:** brown adipose tissue, adult humans

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2011, vol. 7, No 1, 34–40

U ssaków występują dwa rodzaje tkanki tłuszczowej: tkanka tłuszczowa biała, zwana także żółtą (WAT, *white adipose tissue*), oraz tkanka tłuszczowa brunatna (BAT, *brown adipose tissue*). Biała tkanka tłuszczowa występuje u wszystkich ssaków. Jest ona magazynem energii w formie triacylogliceroli. Brunatna tkanka tłuszczowa występuje u gryzoni oraz u naczelnych we wczesnym okresie życia. U człowieka największą ilość

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Wójcik  
Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. Kilińskiego 1, 15–089 Białystok  
tel.: 85 748 55 85  
faks: 85 748 55 86  
e-mail: wojcik@amb.edu.pl  
Copyright © 2011 Via Medica  
Nadesłano: 09.04.2010 Przyjęto do druku: 27.04.2010

tej tkanki obserwuje się po urodzeniu. U noworodków BAT jest zlokalizowana w okolicy międzyłopatkowej, wzdłuż kręgosłupa, na szyi, w dole pachowym i w okolicy okołonerkowej. Uważano powszechnie, że u człowieka BAT zanika stopniowo i nie występuje niemal zupełnie u dorosłych [1, 2]. Sądzono, że białe i brązowe komórki tłuszczowe wywodzą się — co wydawało się naturalne — ze wspólnej komórki prekursorowej. Nie zostało to jednakże potwierdzone. Wykazano natomiast, że komórki brunatne wywodzą się z komórki prekursorowej wspólnej dla tych komórek oraz dla komórek mięśni szkieletowych. W obecności czynnika transkrypcyjnego PRDM-16 komórka prekursorowa przekształca się w komórkę tłuszczową brunatną, natomiast w przypadku jego nieobecności — w komórkę mięśniową [3–5].

Pomiędzy WAT a BAT występują zasadnicze różnice w budowie i funkcji [1, 6, 7]. Oto najważniejsze z nich:

- 1) W WAT triacyloglicerole (TG) są gromadzone w jednym pęcherzyku, który powiększa się w miarę ich akumulacji. Powiększając się, spycha wszystkie struktury komórki w kierunku błony komórkowej. W BAT triacyloglicerole są gromadzone w wielu pęcherzykach tak, że struktury komórkowe nie ulegają przemieszczeniu. Obecność TG w wielu pęcherzykach ułatwia ich szybki rozkład i wykorzystanie zmagazynowanych w tych związkach kwasów tłuszczowych. W BAT w czasie termogenezy są wykorzystywane głównie długocząsteczkowe kwasy tłuszczowe. Wzrasta też zużycie glukozy. Zwiększony wychwyty i katabolizm glukozy służy do utrzymania odpowiedniego stężenia pośrednich związków cyklu Krebsa, a tym samym utleniania kwasów tłuszczowych. Glukoza w BAT jest także używana do syntezy ATP (adenozynotrójfosforan) w cytozolu na drodze glikolizy, bowiem UCP1 (*patrz niżej*) redukuje wytwarzanie tego związku w mitochondriach.
- 2) Mitochondria w komórkach WAT są nieliczne, mają podłużny kształt i małą średnicę. Mitochondria w komórkach BAT są liczne, duże i mają kształt sferyczny. W komórkach BAT, w wewnętrznej błonie mitochondriów, znajduje się tak zwane białko rozprzegające — termogenina (UCP1, *uncouple protein*). W białych tkankach tłuszczowych UCP1 nie występuje. Przyjmuje się, że obecność UCP1 jest markerem BAT.
- 3) Zakończenia adrenergiczne w WAT znajdują się głównie wokół naczyń krwionośnych, natomiast w BAT także bezpośrednio na komórkach. Liczba zakończeń adrenergicznych w BAT jest znacznie większa niż w WAT. Pozwala to na bardzo silne pobudzenie czynności adipocytów BAT. Noradrenalina wiąże się w BAT z receptorem  $\beta_3$ .

4) Brunatna tkanka tłuszczowa jest bardzo bogato unaczyniona. Duży przepływ krwi umożliwi zarówno dostawę dużych ilości tlenu, jak i transport na zewnątrz ciepła wytwarzanego w tej tkance.

5) Główną funkcją WAT jest gromadzenie substratu energetycznego w postaci TG, natomiast główną funkcją BAT jest wytwarzanie ciepła. Ciepło jest wytwarzane głównie w procesie spalania długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych. Protony uwolnione w tym procesie są przenoszone dzięki UCP1 do wnętrza matryks mitochondriów z pominięciem szlaku fosforylacji oksydacyjnej i następczej syntezy ATP. Skutkuje to uwalnianiem energii w postaci ciepła.

## BAT u człowieka

BAT u noworodków umożliwia wytwarzanie dużych ilości ciepła i zapewnia utrzymanie stałej temperatury wewnętrznej ciała. Uważano, że u dorosłych ta funkcja BAT staje się zbędna, bowiem stałą ciepłotę ciała zapewnia termogeneza drzeniowa, zwiększona aktywność ruchowa, odpowiedni ubiór oraz ogrzewanie pomieszczeń. Przez wiele lat przyjmowano, że u dorosłych BAT nie występuje zupełnie bądź też znajduje się w ilościach śladowych i nie odgrywa roli w utrzymaniu stałej temperatury ciała [1, 2]. W ostatnich latach dzięki zastosowaniu nowych metod uzyskano przekonujące dowody na obecność BAT u dorosłych. Przypuszcza się też, że u dorosłych BAT może pełnić bardzo ważną funkcję nie tylko w produkcji ciepła, lecz także w utrzymaniu należytej masy ciała oraz zapobieganiu insulinooporności.

## Dowody na istnienie BAT u dorosłych

Dowodów na obecność BAT u dorosłych dostarczyły:

- 1) badania histologiczne tkanki tłuszczowej pobranej głównie w czasie autopsji zwłok,
- 2) badania ekspresji genu UCP1 w tkance tłuszczowej,
- 3) badania wychwyty 18-fluorodezoksyglukozy za pomocą tomografu pozytronowego (PET) sprzężonego z tomografią komputerową (CT).

## Dowody histologiczne

Najobszerniejsze badania histologiczne na obecność BAT u dorosłych przeprowadziła Heaton [8]. Próbkę tkanki tłuszczowej pobrano od 52 osób zmarłych w wieku od 0 do 80 roku życia. Od każdego badanego

pobrano tkankę tłuszczową z 18 miejsc, w tym między innymi z okolicy międzyłopatkowej, szyi, okołoojczykowo-pachowej, okołonerkowej, nadnerczy, przyaortalnej, sieci większej i pachwinowej. W przedziale wiekowym 0–10 lat stwierdzano obecność BAT niemal w wszystkich w każdym z badanych miejsc. Najrzadziej występowała ona w okolicy pachwinowej oraz w przedniej ścianie jamy brzusznej. W przedziałach wiekowych 10–20, 20–30 i 30–40 lat stwierdzono obecność BAT, ogólnie rzecz biorąc, w podobnym odsetku badanych jak w przedziale wiekowym 0–10 lat, z tym, że zanikła ona u większości badanych w okolicy międzyłopatkowej, w sieci większej, na przedniej ścianie jamy brzusznej, w krezce, wokół okrężnicy i okolicy pachwinowej. W dalszych przedziałach wiekowych następowało zmniejszanie częstości jej występowania. Jest rzeczą niezmiernie interesującą, że w większości z badanych obszarów stwierdzono obecność BAT u pewnej liczby osób także w przedziale wiekowym 70–80 lat. Największą częstość występowania w tym przedziale wiekowym stwierdzono w tkance tłuszczowej zlokalizowanej wzdłuż naczyń międzybrownych, na szyi, wokół nerek oraz nadnerczy. Huttunen i wsp. [9] przeprowadzili badania *post mortem* u pracowników zatrudnionych w przestrzeni otwartej, ekspozowanych na chłód, w północnej Finlandii oraz u pracowników biurowych. W pierwszej grupie badanych stwierdzono obecność BAT w okolicy szyjnej oraz w tkance tłuszczowej podnasierdziowej. Interesujące, że ilość BAT u zmarłych w okresie zimowym była większa niż u zmarłych w sierpniu. Obecności BAT nie stwierdzano u pracowników biurowych. Dane te świadczyłyby o stymulującym wpływie chłodnego otoczenia na ilość BAT. Z kolei Ito i wsp. [10] badali występowanie komórek BAT w tkance tłuszczowej okołonerkowej pobranej pośmiertnie od 215 osób w wieku od 33 dni do 93 lat. Jej obecność stwierdzono u 162 badanych (75%). Niestety nie przedstawiono zmian częstości występowania wraz z wiekiem. Kolejne dowody histologiczne na obecność BAT u człowieka przedstawili Zingaretti i wsp. [11]. Przeprowadzili oni badania tkanki tłuszczowej pobranej z przedniej okolicy szyi od 35 pacjentów operowanych z powodu chorób tarczycy. U 1/3 badanych stwierdzono obecność wydzielonych skupisk tkanki tłuszczowej brunatnej (obecność UCP1). Stanowiły one do 30% objętości tkanki tłuszczowej tej okolicy. Adipocyty BAT posiadały dziesięciokrotnie więcej zakończeń adrenergicznych niż adipocyty WAT. Miały też gęstą sieć naczyń włosowatych. W okolicach okołonaczyniowych znajdowały się komórki scharakteryzowane jako komórki prekursorowe adipocytów BAT. Częstość występowania BAT była odwrotnie skorelowana z wiekiem

i z masą ciała. Również Virtanen i wsp. [12] opisali typowy obraz BAT w tkance tłuszczowej otrzymanej z okolicy szyjnej i nadobojczykowej od 3 osobników w wieku 20–50 lat, u których stwierdzono uprzednio obecność BAT metodą PET/CT.

## Badania na obecność UCP1

Jak wspomniano wyżej, UCP1 jest markerem obecności brunatnych adipocytów. Krief i wsp. [13] stwierdzili występowanie UCP1 w tkance okołonerkowej u dzieci oraz u dorosłych. Nie podano wszakże częstości jej występowania. Natomiast Garruti i Ricquier [14] wykazali, że UCP1 znajduje się w tkance tłuszczowej okołonerkowej i okołonadnerczowej u wszystkich operowanych noworodków, u większości dorosłych operowanych z powodu guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*) oraz u ponad 50% pacjentów operowanych z powodu schorzeń endokrynologicznych i innych.

W innym badaniu [15] pobierano próbki tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej oraz brzusznej podskórnej od osób dorosłych z otyłością olbrzymią (79 osób, wiek  $36 \pm 11$  lat) poddawanych zabiegowi opaskowania żołądka oraz od osób szczupłych (17 osób, wiek  $47 \pm 26$  lat), u których wykonywano cholecystektomię, bądź operowanych z powodu przepukliny pachwinowej. W próbkach tych tkanek badano ekspresję mRNA UCP1. U pacjentów otyłych ekspresja mRNA UCP1 w tkance tłuszczowej wewnątrzbrzuszej była około dwukrotnie mniejsza niż u osób szczupłych. W tkance tłuszczowej brzusznej podskórnej istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami nie zaobserwowano. U otyłych badanych ekspresja mRNA UCP1 w tkance tłuszczowej brzusznej była ponad pięciokrotnie wyższa, natomiast u szczupłych — niemal czternastokrotnie wyższa niż w tkance podskórnej. Wyniki te jednoznacznie świadczą, że ilość BAT jest mniejsza u osób otyłych niż u szczupłych. Virtanen i wsp. [12] opisali w tkance tłuszczowej nadobojczykowej i szyjnej obecność mRNA oraz białka UCP1. Nie wykryto obecności UCP1 w WAT. Badano również ekspresję PRDM16, PGC1 $\alpha$  (jest to koaktywator PPAR $\gamma$ , który jest także aktywatorem UCP1) oraz receptorów  $\beta_3$ -adrenergicznych i stwierdzono, że ich ekspresja w tkance brunatnej jest znacznie większa niż w tkance białej. Z kolei Sacks i wsp. [16] badali ekspresję UCP1, PRDM16 oraz PGC1 $\alpha$  w tkance tłuszczowej naserkowej, zamostkowej, podskórnej piersiowej, brzusznej oraz kończyny dolnej u 44 pacjentów, u których wykonywano pomostowanie naczyń wieńcowych, a także u 6 pacjentów operowanych

z powodu choroby zastawkowej serca. Ekspresja UCP1 w tkance tłuszczowej nasecowej była pięciokrotnie wyższa niż w tkance zamostkowej. W tkance tłuszczowej podskórnej badanych okolic wykryto jedynie śladowe ilości BAT. Ekspresja PRDM16 oraz PGC1 $\alpha$  w tkance tłuszczowej nasecowej była zbliżona do ekspresji w tkance tłuszczowej zamostkowej i dwukrotnie wyższa niż w tkance podskórnej. Ekspresja UCP1 w tkance tłuszczowej nasecowej nie zwiększała się wraz ze wzrostem ilości tej tkanki, natomiast korelowała dodatnio ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Dane te jednoznacznie świadczą o obecności komórek BAT w tkance tłuszczowej okotosercowej. Autorzy sądzą, że wytwarzane przez nie ciepło wspomaga utrzymanie ciepłoty serca w przypadku hipotermii. Ci sami autorzy pobrali tkankę tłuszczową z okolicy nadobojczykowej od kobiety (46 lat) operowanej z powodu wola guzkowatego. W badaniu histologicznym stwierdzono obecność skupisk BAT pomiędzy WAT. W BAT zaobserwowano też obecność UCP1.

### Badania z zastosowaniem PET/CT

Wyniki badań z zastosowaniem PET/CT dostarczyły dalszych przekonujących dowodów na występowanie BAT u ludzi dorosłych. Pozwoliły też na określenie jej wielkości oraz aktywności. Badanym podaje się 18-fluorodeoksyglukozę (FDG). Glukoza FDG ma cechy deoksyglukozy i jest pobierana przez komórki za pomocą glukoporterów. W komórkach ulega fosforylacji przy udziale heksokinazy, lecz nie ulega dalszym przemianom. Wychwyt tego znacznika zależy od aktywności metabolicznej tkanki — im wyższa aktywność, tym większy wychwyt. Badanie wychwytu tego znacznika za pomocą PET pozwala więc na wykrywanie obecności tkanek aktywnych metabolicznie, między innymi guzów. Brunatna tkanka tłuszczowa wychwytuje bardzo duże, natomiast WAT niewielkie ilości FDG. Sprzężenie badania PET z badaniem CT pozwala na określenie, czy tkanka wychwytyjąca duże ilości FDG jest tkanką tłuszczową, a ściślej rzecz biorąc — brunatną tkanką tłuszczową. Ponadto złogi BAT są zlokalizowane symetrycznie, co pozwala na jej różnicowanie od innych, metabolicznie aktywnych tkanek, głównie nowotworowych [1, 2]. Analiza wyników badania PET/CT w kierunku obecności (i aktywności) BAT była najczęściej analizą retrospektywną, wykonaną często na bardzo dużych grupach pacjentów, co zwiększa ich wiarygodność. Badania FDG/PET/CT przeprowadzano najczęściej w celu rozpoznania nowotworu. Badania wśród zdrowych ochotników są pojedyncze. Virta-

nen i wsp. [12] badali powyższą metodą występowanie BAT u 5 osób w wieku 20–50 lat. Obecność tej tkanki w okolicy nadobojczykowej i szyjnej stwierdzono u każdego z nich. Badania wykonano w temperaturze pokojowej oraz po ekspozycji na obniżoną temperaturę (zanurzenie stóp w wodzie o temperaturze 5–9° C). Interesujące jest to, że ekspozycja stóp na obniżoną temperaturę zwiększała wychwyt FDG w BAT piętnastokrotnie, natomiast wychwyt w WAT tej samej okolicy — jedynie około 12,5-krotnie. Autorzy wnioskują, że krótkotrwała ekspozycja na obniżoną temperaturę otoczenia prowadzi do szybkiej aktywacji BAT. W kolejnej pracy [17] badano 24 mężczyzn, ochotników, w wieku 18–32 lata (10 osób z BMI < 25 i 14 osób z BMI > 25) po dwugodzinnej ekspozycji na obniżoną temperaturę (16° C). Obecność BAT stwierdzono u 23 (96%) badanych. Aktywność BAT była istotnie niższa u osób z nadwagą niż z prawidłowym BMI. Pacjent, u którego nie wykryto BAT, miał BMI wynoszące 38,7, a procent tłuszczu: 41,8. Spoczynkowa przemiana materii dodatkowo korelowała z aktywnością BAT. U 3 badanych z wysoką aktywnością BAT ponownie wykonano badanie w temperaturze 22° C i nie stwierdzono obecności tej tkanki. Wyniki te dowodzą, że już niewielka stymulacja BAT w postaci temperatury otoczenia w wysokości 16° C ujawniła obecność tej tkanki, a także, że jej ilość w ustroju mierzona w warunkach termoneutralnych może być zaniżona. Cohade i wsp. [18] dokonali retrospektywnej analizy wychwytu FDG przez tkankę tłuszczową okolicy nadobojczykowej u 905 pacjentów badanych w różnych porach roku, podczas różnych średnich temperatur powietrza. U 6,7% badanych (10,5% kobiet i 2,9% mężczyzn) wykazano wychwyt tego znacznika. Częstość występowania malała wraz z wiekiem: obecność BAT stwierdzono u 23,8% badanych w wieku 18 lat i poniżej tego wieku oraz u 5,9% osób powyżej 18. roku życia. Częstość występowania wychwytu FDG była odwrotnie skorelowana z temperaturą powietrza — była wyższa w miesiącach zimowych (13,7%) niż w pozostałych porach roku (4,1%). Świadczyłoby to, że u ludzi przewlekła ekspozycja na obniżoną temperaturę otoczenia zwiększa częstość występowania BAT.

Dokonano retrospektywnej oceny wychwytu FDG u 33 kobiet z nowotworem piersi (14 przed i 19 po menopauzie) [19]. Obecność BAT stwierdzano w okolicy nadobojczykowej u 45% badanych, a także w śródpiersiu oraz wzdłuż kręgow. Menopauza, wiek i temperatura powietrza nie wpływały na częstość występowania BAT. Należy tu jednakże dodać, że rozpiętość wieku i BMI badanych były stosunkowo niewielkie. Także średnia temperatura powietrza była dosyć wy-

soka ( $18,6 \pm 5,9^\circ \text{C}$ ). Oznacza to, że brakowało wyraźnych czynników mogących różnicować wielkość wychwytu FDG.

Zależność pomiędzy częstością występowania BAT (badanie PET/CT) a temperaturą otoczenia potwierdzono w kolejnej publikacji [20]. Oceny obecności BAT w okolicy nadobojczykowej oraz przykręgowej dokonano na podstawie retrospektywnej analizy badań wykonanych w grupie 1159 osób (566 mężczyzn i 593 kobiety, wiek 1–89 lat). Średnia wieku wynosiła 60,6 roku; 22 osoby miały poniżej 18 lat. Badania wykonano w okresie od stycznia 2000 roku do listopada 2003 roku w Nowym Jorku. Temperatura otoczenia wynosiła od 0 do ponad  $30^\circ \text{C}$ . Przedziały czasowe średniej temperatury otoczenia podzielono na 2, 3, 7, 14, 30 i 60 dni. U 3% pacjentów (4,7% kobiet i 1,2% mężczyzn) stwierdzono wychwyty FDG. Obecność BAT obserwowano częściej u badanych poniżej 18. roku życia (13,6%) niż u osób starszych (2,5%). Wykazano odwrotną zależność pomiędzy częstością wykrywania BAT a średnią temperaturą powietrza: im niższa średnia temperatura w krótszych odstępach czasowych (2, 3, i 7 dni), tym większa częstość wykrywania BAT. Zależności takiej nie obserwowano w przypadku dłuższych (14 i więcej dni) przedziałów czasowych. Obecność BAT stwierdzano najczęściej w miesiącach chłodnych: w listopadzie (6,3%) oraz w grudniu (6,2%), najrzadziej w kwietniu (0,6%), lutym (1,6%) i sierpniu (3,6%). Autorzy wnioskujeją, że tylko krótkotrwała ekspozycja na obniżoną temperaturę otoczenia aktywuje BAT. Jest to więc wniosek rozbieżny z wnioskiem Cohade i wsp. [18].

Z kolei Cypess i wsp. [21] analizowali wyniki badań PET/CT wykonane w grupie 1972 pacjentów (1013 kobiet i 959 mężczyzn) z Bostonu (łącznie 3640 skanów). Kryterium obecności BAT była średnica obszaru wychwyty FDG powyżej 4 mm, tempo wychwyty FDG większe niż 2,0 g/ml (co odzwierciedla wysoką aktywność metaboliczną), zaś wynik badania CT wskazywał jednoznacznie, że jest to tkanka tłuszczowa. Brunatna tkanka tłuszczowa głównie była zlokalizowana w okolicy nadobojczykowej i na przedniej powierzchni szyi, rzadziej wzdłuż kręgosłupa, a najrzadziej w okolicy okotonerkowej. Obecność BAT stwierdzono u 76 kobiet (7,5%) oraz 30 mężczyzn (3,1%). Masa oraz aktywność BAT były większe u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania korelowała odwrotnie z wiekiem (była większa w przedziale wiekowym do 50. rż. niż powyżej tego wieku), temperaturą powietrza w czasie wykonywania badania, stężeniem glukozy na czczo, stosowaniem  $\beta$ -adrenolityków, a u starszych pacjentów — z BMI. U 33 pacjentów z dodatnim wynikiem badania PTC/CT pobrano w czasie zabiegu chirurgicznego tkankę tłuszczową

z okolicy nadobojczykowej i szyjnej. Metodą immunohistochemiczną stwierdzono obecność UPC1 w tkance tłuszczowej wymieszanej z WAT. Potwierdzono w ten sposób jednoznacznie wynik badania PTC/CT, że jest to BAT. Średnią masę BAT obliczono na 11,6 g (0,5–42 g) u mężczyzn i 12,3 g (1,1–170 g) u kobiet. Częstość występowania i maksymalna aktywność BAT były najwyższe w zimie, niższe na wiosnę i jesienią, a najniższe w lecie. Autorzy uważają, że jest to minimalna częstość występowania BAT, gdyż pacjenci nie byli stymulowani.

Bardzo szeroką analizę występowania BAT u ludzi przeprowadzili Ouellet i wsp. [22]. Badano retrospektywnie wychwyty FDG u 4842 pacjentów. Obecność BAT stwierdzono u 328 badanych (6,8%). Częstość występowania BAT korelowała ujemnie z temperaturą powietrza, wiekiem, BMI i występowaniem cukrzycy. Zarówno masa ciała, jak i aktywność BAT malały wraz ze wzrostem temperatury powietrza, wiekiem i BMI. Parametry te były niższe u mężczyzn niż u kobiet i niższe u osób chorych na cukrzycę niż u pozostałych badanych. Około połowa pacjentów była leczona z powodu nowotworu, ale w tej grupie nie stwierdzono różnicy pomiędzy osobami, u których wykryto BAT, a badanymi, u których nie zaobserwowano tej tkanki. Częstość występowania BAT zależała od lokalizacji: w okolicy nadobojczykowej i szyjnej obecność stwierdzono na 94,2% dodatnich skanach, wzdłuż kręgow na 61,6%, w śródpiersiu na 28% i w okolicy okotonerkowej na 20,1%. Najczęściej (33,5%) BAT występowała tylko w okolicy szyjnej i nadobojczykowej, zaś u 11,9% badanych BAT stwierdzono we wszystkich powyższych miejscach. Największą częstość występowania BAT odnotowano w zimie (prowincja Quebec, Kanada). U chorych na cukrzycę BAT występowała czterokrotnie rzadziej niż u osób bez tego schorzenia. Masa BAT była mniejsza u mężczyzn niż u kobiet, malała wraz z wiekiem, wzrostem BMI i wzrostem temperatury powietrza. Nie tylko częstość występowania BAT, lecz również tempo wychwyty FDG było wyższe w niższej temperaturze otoczenia, u kobiet, u osób młodszych, z niższym BMI i u niechorujących na cukrzycę. Według autorów, częstość występowania BAT u ludzi jest niedoszacowana, bowiem tkanka ta musi być aktywowana, by można było stwierdzić jej obecność. Wyniki tej pracy wskazują, że ekspozycja na obniżoną temperaturę otoczenia w dniu badania jest bardziej istotna niż ekspozycja długotrwała. Obliczono, że bez systematycznej ekspozycji na zimno, aktywne są 24 g BAT u mężczyzn i 42 g u kobiet. Równie rozległą analizę częstości występowania BAT dokonali Pfannenberga i wsp. [23]. Badacze analizowali występowanie BAT u 3604 pacjentów. Obecność tej



tkanki stwierdzono u 110 osób. Potwierdzono, że częstość występowania i aktywność BAT są wyższe u kobiet niż u mężczyzn i u młodszych niż u starszych. Zarówno masa, jak i aktywność BAT zmniejszają się szybciej wraz z wiekiem u mężczyzn niż u kobiet. Tylko u młodszych osób istnieje odwrotna zależność pomiędzy BAT i BMI. Wskazuje to, że u osób starszych BAT nie bierze udziału w regulacji masy ciała, natomiast u kobiet ta odwrotna zależność występuje we wszystkich grupach wiekowych.

Lee i wsp. [24] dokonali krytycznej analizy czułości, powtarzalności i dokładności badania PET/CT w celu oceny częstości występowania BAT u człowieka. Retrospektywnej analizie poddano 4834 badań wykonanych w grupie 2934 pacjentów. U 250 osób (8,5%) stwierdzono w pierwszym badaniu obecność BAT. Tkanka ta występowała najczęściej w okolicy nadobojczykowej (60,4% badanych), następnie przedniej szyjnej (58,1%), wzdłuż kręgosłupa (37,6%), w przednim śródpiersiu (19,1%) oraz w dole pachowym (8,9%). Częstość występowania BAT u pacjentów z nowotworami wynosiła 50%, zaś bez nowotworów — 44% (jest to różnica nieistotna statystycznie). W grupie pacjentów z BAT badania wykonano ponownie u 145 osób. Częstość występowania BAT wzrastała z 8% przy powtórnym badaniu do 18% wśród badanych trzykrotnie, 50% badanych czterokrotnie i 65% badanych więcej niż czterokrotnie. Prawdopodobieństwo wykrycia BAT w czasie ponownego badania wzrastało nadal u pacjentów badanych pięć-, sześć- i siedmiokrotnie. Temperatura otoczenia w tych badaniach była stała. Brunatna tkanka tłuszczowa występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, u osób młodszych niż u starszych ( $36 \pm 1$  v.  $52 \pm 1$  lat), u szczuplejszych (BMI  $20,1 \pm 0,9$  v.  $24,9 \pm 0,9$ ). Stężenie glukozy na czczo (6 godz. przed badaniem) u osób z BAT było niższe niż bez BAT. U pacjentów, u których wykonano badanie więcej niż jednokrotnie, BAT wykrywano u osób z niższą masą ciała i niższym stężeniem glukozy na czczo. Autorzy twierdzą, że dotychczasowe wyniki badań były znacznie niedoszacowane w zakresie częstości występowania BAT. U człowieka zabezpieczonego przed utratą ciepła stosownym ubraniem i ogrzany pomieszczeniem BAT jest mało aktywna i wychwytuje trudno oznaczalne ilości FDG. Ostra ekspozycja na obniżoną temperaturę otoczenia jest bardziej istotna w aktywacji BAT niż stała temperatura. Badacze wnioskuje dalej, że BAT występuje u większości ludzi i może spełniać bardzo ważną funkcję w regulacji homeostazy energii u dorosłych. Fakt występowania niższego stężenia glukozy i niższej wagi u pacjentów z BAT można tłumaczyć większym zużyciem tego cukru przez BAT. Głównym wnio-

skiem wynikającym z badań autorów jest ten, że PET/CT jest mało czułą i mało powtarzalną metodą wykrywania BAT, dlatego też nie wykazuje obecności tej tkanki u większości badanych. Wniosek ten pokrywa się z obserwacjami Ouellet i wsp. [22]. Należy podkreślić, że potwierdzenie tych wniosków przez innych badaczy zmieniłoby zupełnie nasz pogląd na częstość występowania i biologiczną rolę BAT u dorosłych.

## Transdyferencjacja adipocytów

Jak wspomniano wyżej, komórki WAT i BAT nie posiadają wspólnego prekursora. Wydawało się to wykluczać zarówno możliwość przekształcania dojrzałych adipocytów WAT w adipocyty BAT, jak również dojrzałych adipocytów BAT w adipocyty WAT. Tymczasem w ostatnich latach wysunięto hipotezę i w doświadczeniach na zwierzętach dostarczono na jej poparcie szereg przekonujących dowodów, że przekształcenia takie rzeczywiście zachodzą w ustroju. Proces ten nazwano transdyferencjacją [25–27]. „Klasyczne” komórki BAT posiadają czynnik myf5 (*muscle developmental gene*). Czynnika takiego nie posiadają komórki BAT powstałe z dojrzałych komórek WAT, co potwierdza ich pochodzenie z adipocytów WAT [4, 6]. Po aklimatyzacji myszy do obniżonej temperatury ( $6^{\circ}\text{C}$ , 10 dni) w WAT pojawiają się adipocyty brunatne o mieszanej morfologii (mają na przykład mitochondria typowe dla adipocytów brunatnych i białych), co wskazywałoby na trwający proces transdyferencjacji. Liczba preadipocytów białych nie wzrasta, co z kolei oznaczałoby, że wzmożona proliferacja nie leży u podłoża tego zjawiska. Ogólna liczba komórek tłuszczowych nie ulega zmianie w procesie transdyferencjacji. Eliminacja receptora  $\beta_3$  hamuje ten proces, natomiast stymulacja tego receptora przez antagonistę CL316243 powoduje proces transdyferencjacji tak jak ekspozycja na zimno. Oznacza to, że proces transdyferencjacji adipocytów WAT do adipocytów BAT jest sterowany przez adrenergiczny układ nerwowy za pośrednictwem receptora  $\beta_3$ -adrenergicznego [28].

## BAT a otyłość i insulinooporność

Przytoczone wyżej wyniki badań wskazują jednoznacznie na istnienie odwrotnej zależności pomiędzy masą i aktywnością BAT a masą ciała u ludzi. W cukrzycy typu 2 zaobserwowano również obniżenie masy BAT. Istnieją też dane wskazujące na zmniejszenie ilości BAT w cukrzycy typu 2 u ludzi. Wyniki badań prze-

prowadzonych na myszach [27] wykazały, że pozabawienie tych zwierząt BAT, receptora adrenergicznego lub UCP1 prowadzi do otyłości. Eliminacja receptora insulinowego z BAT także powoduje otyłość, natomiast myszy z większą ilością BAT są bardziej odporne na rozwój otyłości i cukrzycy typu 2. Zagadnienie to wymaga jeszcze, jak się wydaje, wielu badań. Jed-

nakże możliwość transdiferencjacji adipocytów u człowieka wiąże się z ogromnymi implikacjami klinicznymi. Gdybyśmy mianowicie poznali dokładnie mechanizm tych przekształceń i znaleźli bezpieczne metody zwiększania liczby komórek BAT kosztem WAT, otrzymalibyśmy potężną broń do zwalczania otyłości oraz insulinooporności.

## Piśmiennictwo

- Cannon B., Nedergaard J.: Brown adipose tissue: Function and significance. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 277–359.
- Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B.: Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293: E444–E452.
- Searle P., Bjork B., Yang W. i wsp. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature* 2008; 454: 961–967.
- Searle P., Kajimura S., Spiegelman B.M.: Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function of mice and man. *Genes Dev.* 2009; 23: 788–797.
- Farmer S.R.: Brown fat and skeletal muscle: unlikely cousins? *Cell* 2008; 134: 726–727.
- Saely C.H., Geiger K., Drexel H.: Brown versus white adipose tissue. A mini-review. *Gerontology* 2010, (on-line).
- Cinti S.: The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2006; 16: 569–574.
- Heaton J.M.: The distribution of brown adipose tissue in the human. *J. Anat.* 1972; 112: 35–39.
- Huttunen P., Hirvonen J., Kinnula V.: The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1981; 46: 339–345.
- Ito T., Tansuma Y., Yamada M., Yamamoto M.: Morphological studies on brown adipose tissue in the rat and in human of various ages. *Arch. Histol. Cytol.* 1991; 54: 1–39.
- Zingaretti M.C., Crosta F., Vitali A. i wsp.: The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J.* 2009; 23: 3113–3120.
- Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava i wsp.: Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1518–1525.
- Krief S., Lönnqvist F., Raimbault S., Baude B. i wsp.: Tissue distribution of  $\beta_3$ -adrenergic receptor mRNA in Man. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 344–349.
- Garruti G., Ricquier D.: Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 1992; 16: 383–390.
- Oberkofler H., Dallinger G., Liu Y-M., Hell E., Krempler F., Patsch W.: Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans. *J. Lipid Res.* 1997; 38: 2125–2133.
- Sacks H.S., Fain J.N., Holman B. i wsp.: Uncoupling protein-1 related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3611–3615.
- Van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhomerig J.W., Smulders N.M.: Cold-activated brown adipose tissue in healthy man. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1500–1508.
- Cohade C., Mourtzikos K.A., Wahl R.L.: "USA – fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* 2003; 44: 1267–1270.
- Rousseau C., Bourbonloux E., Campion L. i wsp.: Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial 18F-FDG PET/CT scans. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006; 33: 785–791.
- Kim S.H., Krynyckiy B.R., Machac J., Kim C.K.: Temporal relation between temperature change and FDG uptake in brown adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2008; 35: 984–989.
- Cypess A.M., Lehman S., Williams G.: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1509–1517.
- Ouellet V., Routhier-Labadie A., Bellemare W. i wsp.: Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (1): 192–199.
- Pfannenberger C., Werner M.K., Ripkens S.: Impact of age on the relationship of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 2010; 59: 1789–1793.
- Lee P., Greenfield J.R., Ho K.K.Y., Fulham M.J.: A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 299: E601–E606.
- Cinti S.: Reversible physiological trans-differentiation in the adipose organ. *Proc. Nutr. Soc.* 2009; 68: 340–349.
- Frontini A., Cinti S.: Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ. *Cell Metab.* 2010; 11: 253–256.
- Cinti S.: Between brown and white: Novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann. Med.* 2011; zaakceptowane do druku (internet).
- Barbatelli G., Murano I., Madsen L., Hao Q.: The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298: E1244–E1253.