

Uloga masnog tkiva kao endokrinog organa u regulaciji metabolizma i imunosnog odgovora domaćih životinja

Zorković, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:615855>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ

VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

Lorena Zorković

**Uloga masnog tkiva kao endokrinog organa u regulaciji metabolizma i
imunskog odgovora domaćih životinja**

Zagreb, 2024.

Lorena Zorković

Odjel za temeljne prirodne i pretkliničke znanosti

Zavod za patofiziologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnica Zavoda: prof. dr. sc. Mirna Robić

Mentorica: prof. dr. sc. Romana Turk

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. prof. dr. sc. Mirna Robić
2. prof. dr. sc. Maja Belić
3. prof. dr. sc. Romana Turk
4. prof. dr. sc. Nina Poljičak Milas (zamjena)

Rad sadržava 50 stranica, 16 slika, 1 tablicu, 95 literaturnih navoda

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojim roditeljima i cjelokupnoj obitelji na podršci tijekom svih godina studiranja. Draga obitelji hvala vam što ste mi omogućili ovo neprocjenjivo iskustvo studentskog života te svojom ljubavi i razumijevanjem uvelike olakšali ovaj dug i zahtjevan period mogeg života.

Zahvaljujem se i svojim kolegicama Vivien, Hani, Danijeli i Antoneli, kao i kolegama Luki i Leu, što su uvijek bile kraj mene u najtežim, ali i najljepšim trenucima tijekom studiranja. Zajedno smo dijelili svaki prolaz i pad ispita, dane provodili na faksu i izvan njega i tako stekli prijateljstvo koje će trajati cijeli život.

Veliko hvala ambulanti “Veterinarska ambulanta mr. Kvakana”, gdje sam odradila svoju stručnu praksu, pod nadzorom kompetentnih i stručnih doktora i tehničara, ali prije svega divnih ljudi koji su uvelike pridonijeli mojem znanju i napredovanju u području veterinarske medicine.

Kao posljednje navela bih posebnu zahvalu svojoj mentorici, prof. dr. sc. Romani Turk na nesebičnoj podršci, strpljenju, korisnim savjetima i smjernicama tijekom cijelog procesa izrade rada. Mentorica koja mi je dala potpuno slobodu pisanja i oblikovanja ovog rada prema mojim vizijama, ali je uvijek bila dostupna kada je “zaškripilo”. Mentorice iskreno Vam hvala.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	2
2.1. Vrste masnog tkiva	2
2.1.1. Smeđe masno tkivo	2
2.1.1.1. Anatomska rasprostranjenost i histološka građa smeđeg masnog tkiva	2
2.1.1.2. Metabolička funkcija smeđeg masnog tkiva	4
2.1.1.2.1. Metabolički putovi glukoze u adipocitima smeđeg masnog tkiva tijekom termogeneze	5
2.1.1.2.2. Stvaranje laktata kao nusproizvoda u smeđem masnom tkivu tijekom termogeneze	7
2.1.1.3. Interakcija smeđeg masnog tkiva s ostalim sustavima	8
2.1.2. Bijelo masno tkivo	9
2.1.2.1. Anatomska rasprostranjenost i histološka građa bijelog masnog tkiva	9
2.1.2.2. Metabolička funkcija bijelog masnog tkiva	11
2.1.2.2.1. Proces lipogeneze u bijelom masnom tkivu	12
2.1.2.2.2. Proces lipolize u bijelom masnom tkivu	13
2.2. Endokrina funkcija masnog tkiva	14
2.2.1. Leptin	15
2.2.2. Adiponektin	17
2.2.3. Ostali čimbenici koje luče adipociti	19
2.2.3.-1.1. Retinol vezni protein-4 (RBP4)	19
2.2.3.-1.2. Rezistin	20
2.2.3.-1.3. Faktor nekroze tumora alfa (TNF α)	20

2.2.3.-1.4. Interleukin-6	21
2.3. Uloga masnog tkiva u imunološkom odgovoru	22
2.3.1. Uzroci i patofiziološki ishodi kronične upale u pretilosti	22
2.3.2. Akumulacija makrofaga u adipoznom tkivu kod pretilosti	24
2.3.2.1. Fenotipovi monocita i njihovo kretanje	25
2.3.2.2. Posrednici u regulaciji izlučivanja monocita	26
2.3.2.3. Prelazak monocita u tkivne makrofage u masnom tkivu	26
2.3.3. Uloga makrofaga u adipoznom tkivu	27
2.3.3.1. Plastičnost makrofaga	27
2.3.3.2. Fenotipovi makrofaga u masnom tkivu	28
2.3.4. Pridružene komplikacije upale masnog tkiva i pretilosti	29
2.3.4.1. Povezanost infiltracije makrofaga i inzulinske rezistencije	30
2.3.4.2. Promjene na jetri povezane s infiltracijom makrofaga	31
3. ZAKLJUČCI	33
4. LITERATURA	34
5. SAŽETAK	48
6. SUMMARY	49
7. ŽIVOTOPIS	50

1. UVOD

Tema ovog diplomskog rada jest “Uloga masnog tkiva kao endokrinološkog organa u regulaciji metabolizma i imunosnog odgovora domaćih životinja”. U vidu biologije i medicinskih razmatranja, dugo se pretpostavljalo kako masno tkivo nema drugu ulogu u organizmu, već je isključivo samo skladište viška energije. Iako su istraživanja koja uključuju masno tkivo uvelike napredovala proteklih 50 godina (ROSEN i SPIEGELMAN, 2014.), evolucijske i komparativne studije znatno su zaostajale za metabolizmom i endokrinologijom, pogotovo kod razmatranja u divljih i domaćih životinja sveukupno.

Kako bijelo tako i smeđe masno tkivo često je bilo izostavljano iz genetskih i razvojnih istraživanja jer se smatralo da je previše varijabilno te premalo povezano s anatomijom i fiziologijom životinje, te kako su stanice masnog tkiva preusko povezane s prehranom te je njihova uloga zanemariva u odnosu na ostala tkiva (POND, 2017.). Preokret u spoznaji važnosti masnog tkivo događa se kada bijelo masno tkiva biva prepoznato kao sastavni dio regulacije metabolizma te se matične stanice počinju koristiti u rekonstrukcijskoj kirurgiji kao izvor lipida (COHEN i SPIEGELMAN, 2015.).

Danas, sa statusom endokrinog organa, masno tkivo uključeno je u razvoj kože, stvaranje adekvatnog imunosnog odgovora, termoregulaciju, laktaciju sisavaca i metaboličku kontrolu koja podupire ove sustave (CAESAR i sur., 2010.).

Ideja ovog rada jest pobliže objasniti različite vrste masnog tkiva zastupljenih u organizmu domaćih životinja, njihov sastav i funkciju, uključenost u regulaciju metabolizma i doprinos adekvatnom imunosnom odgovoru, te stjecanje spoznaje o uključenosti masnog tkiva kao endokrinog organa.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

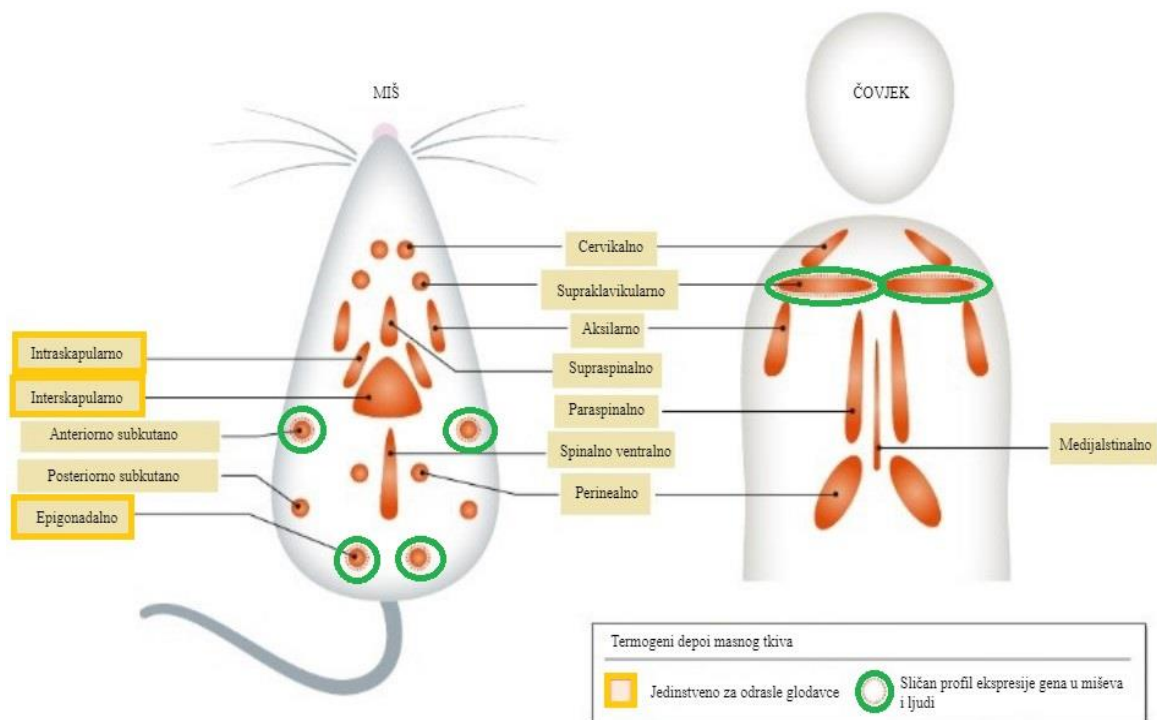
2.1. Vrste masnog tkiva

2.1.1. Smeđe masno tkivo

Tjelesna temperatura kod sisavaca u fiziološkim uvjetima je konstantna te se tako osiguravaju optimalni uvjeti za nesmetano odvijanje svih metaboličkih procesa, pri čemu stopa rasipanja topline mora biti jednaka stopi dobivene topline. Stopa gubitka topline ovisi o dvije varijable, toplinskoj vodljivosti tijela i razlici temperature između okoline i organizma. Prelaskom u hladnije okruženje dolazi do povećanog gubitka topline i pada tjelesne temperature, pri čemu se javljaju dvije zaštitne radnje, smanjenje termalne kondukcije i aktivacija kemijske termoregulacije (SCHOLANDER i sur., 1950a). Životinje koje posjeduju smeđe masno tkivo (BAT, *engl. Brown Adipose Tissue*) podliježu termogenezi ali bez posljedica drhtanja, za razliku od životinja koje sadrže isključivo i samo bijelo masno tkivo. Smeđe masno tkivo, jedinstveni je organ za proizvodnju topline koje se isključivo pronalazi kod sisavaca (KLINGENSPOR i sur., 2017.).

2.1.1.1 Anatomska rasprostranjenost i histološka građa smeđeg masnog tkiva

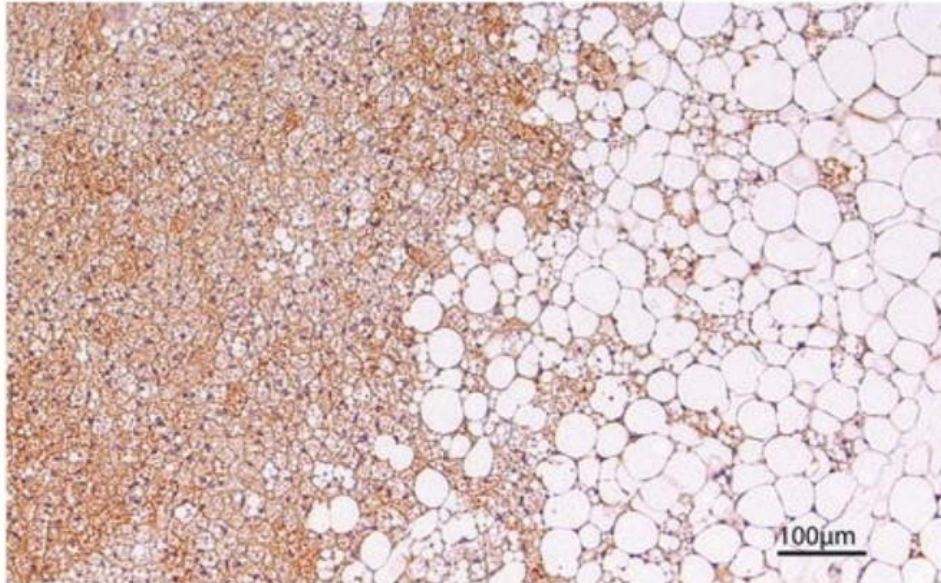
Anatomska mjesta gdje se pronalazi smeđe masno tkivo uključuju tri primarne regije, potkožje, intraperitonealno i intratorakalno područje. U potkožju je smeđe masno tkivo ponajviše raspoređeno u području lopatica, intraperitonealno oko bubrega i nadbubrežnih žlijezda, a intratorakalni dio obuhvaća velike medijastinalne krvne žile, srce, traheju, jednjak i silaznu aortu (KLINGENSPOR i sur. 2017.).



Slika 1. Prikaz anatomske pozicije smeđeg masnog tkiva kod miševa i čovjeka. (Prilagođeno prema: HANKIR i KLINGENSPOR, 2018.).

Tehnike molekularnog oslikavanja, kao što su pozitronska emisijska tomografija (PET) i jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT) omogućile su identifikaciju različitih termogenih depoa masnog tkiva. Takvi depoi troše velike količine glukoze i masnih kiselina. Cervikalni, supraklavikularni, aksilarni i spinalni depoi dijele se među vrstama, dok su depoi u lopatici i spolnim žlijezdama jedinstveni isključivo za odrasle glodavce, (HANKIR i KLINGENSPOR, 2018.), (Slika 1).

Adipociti smeđeg masnog tkiva karakterizirani su obiljem malih lipidnih kapljica te multilokularnom građom (Slika 2). Također sadrže veliku količinu mitohondrija, koji daju istoimenu smeđu boju ovome tkivu (KLINGENSPOR i sur. 2017.), te su ove stanice za razliku od adipocita bijelog masnog tkiva više orijentirane na stvaranje topline, nego ATP-a (DODSON i sur., 2010.). Lopatični režnjevi smeđeg masnog tkiva okruženi su bijelim masnim tkivom koje se priljepljuje uz njih te je makroskopski ponekad teško odrediti granicu (Slika 2), ali takav način anatomske pozicije omogućuje histološki jasan uvid u različitosti ovih dvaju tkiva (KLINGENSPOR i sur., 2017.).



Slika 2. Histološka građa smeđeg i bijelog masnog tkiva. Dio lopatičnog smeđeg masnog tkiva obrađen parafinom, te kasnije tretiran hematoksilinom kako bi se jezgre obojile u plavo. Vidimo tipičnu multilokularnu građu smeđih adipocita na lijevoj strani slike, dok su adipociti bijelog masnog tkiva prisutni na desnoj strani (Izvor: KLINGENSPOR i sur., 2017.).

Većina studija koja su se bavila istraživanjem smeđeg masnog tkiva, obuhvaćala su potkožno interkapsulirano masno tkivo, organizirano u dva reznja, koje prikazuje klasičnu građu sa gusto razgranatom mrežom kapilara, kako bi se osigurala dovoljna opskrba kisikom i supstratima, ali i adekvatnom drenažom (FOSTER i FRYDMAN, 1979.). Nakon potrebne aktivacije termogeneze, kroz smeđe masno tkivo povećava se dotok krvi i do deset puta kako bi stanice mogle adekvatno zadovoljiti povećanu potrebu za toplinom (FOSTER i FRYDMAN 1979; PUCHALSKI i sur., 1987.).

2.1.1.2. Metabolička funkcija smeđeg masnog tkiva

Iako se po prvi put spominje u 16. stoljeću samo kao žlijezda hibernacije, smeđe masno tkivo službeno dobiva status termogenog organa sredinom 20. stoljeća. Kasnije se pokusima rađenih na glodavcima, te usporedbom rezultatu sa domaćim životinjama, ali i ljudima otkriva prava funkcija smeđeg masnog tkiva.

Smeđe je masno tkivo aktivni sudionik u metaboličkoj homeostazi, s najizraženijim utjecajem na odlaganje glukoze, klirens triglicerida te inzulinsku rezistenciju (TRAYHURN, 2022.).

Količina glukoze koju BAT iskorištava relativno je visoka i u fiziološkim uvjeta, a njezina potreba u periodima termogeneze samo je izraženija, te predstavlja važan izvor energije ili izvor ugljika (KLINGENSPOR i sur., 2017.). Nakon što se glukoza iskoristi za sintezu masnih kiselina i glicerola, dolazi do esterifikacije masnih kiselina, i sinteze triglicerida (MA i FOSTER, 1986.). Smeđe masno tkivo skladišti značajne količine glukoze u obliku glikogena (FARKAS i sur. 1999.). U stanju odvajanja, glukoza služi kao energetski supstrat za glikolitičku proizvodnju citosolnog ATP-a. Pored toga, piruvat dobijen iz glukoze može se pretvoriti u oksaloacetat putem piruvat-karboksilaze, čime se povećava kapacitet ciklusa limunske kiseline, ili se može dekarboksilirati u acetil-CoA i ući u ciklus limunske kiseline, gdje direktno služi kao oksidativni supstrat za termogenezu. Procijenjeno je da glukoza doprinosi između 2 do 12% uspješnom odvijanju termogeneze (MA i FOSTER, 1986.).

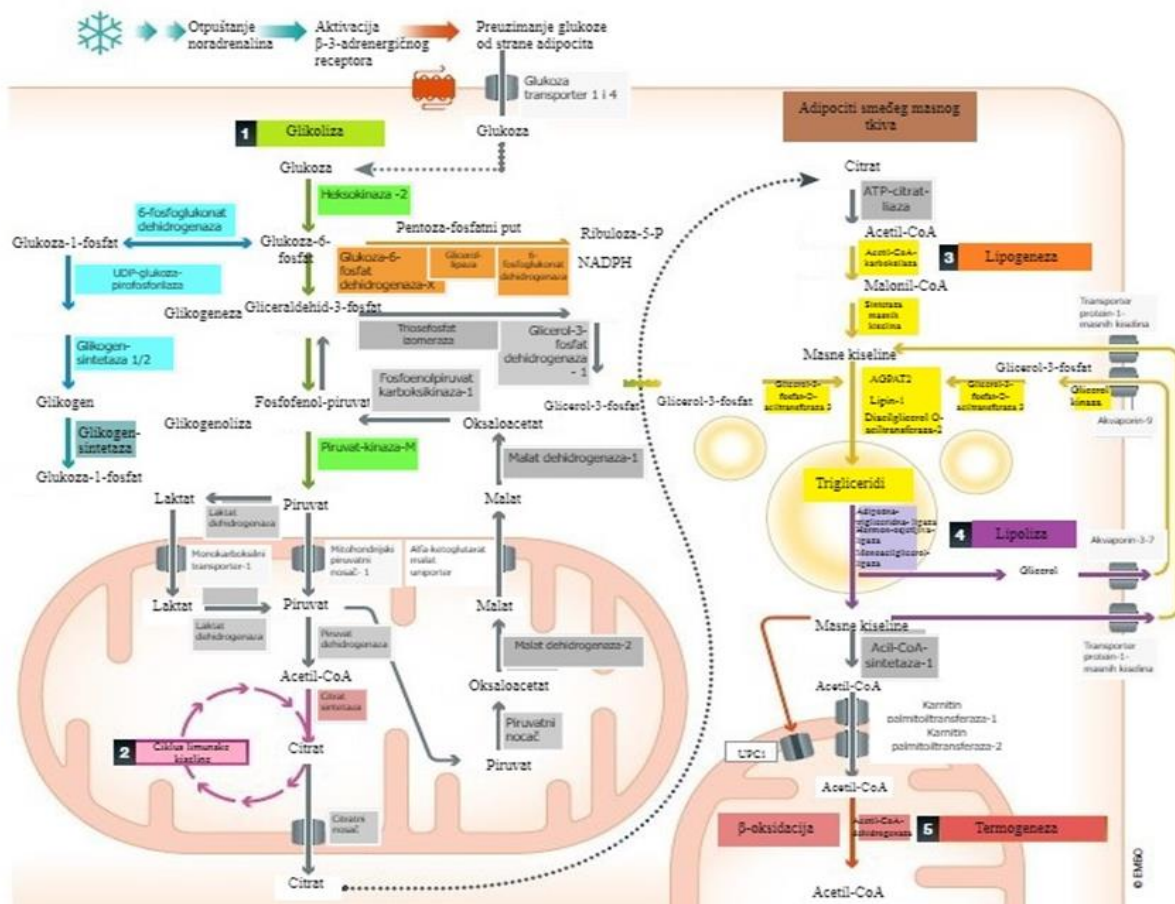
Metabolizam glukoze u smeđem masnom tkivu može se odvijati u dva različita procesa. Tijekom termogeneze bez drhtanja, unos glukoze stimuliran je noradrenalinom, dok je kod anaboličkih stanja unos glukoze stimuliran inzulinom (KLINGENSPOR i sur., 2017.).

2.1.1.2.1. Metabolički putovi glukoze u adipocitima smeđeg masnog tkiva tijekom termogeneze

Nakon otpuštanja noradrenalina i aktivacije β -3-adrenergičnog receptora djelovanjem simpatikusa, kao odgovor na hladnoću, adipociti počinju preuzimati glukozu, koja podliježe glikolizi, čime nastaju dihidroksiaceton-fosfat (DHAP) kao međuprodukt iz kojeg se sintetizira glicerol i piruvat kao završni produkt (Slika 3). Laktat će nastati isključivo u anaerobnim uvjetima metabolizma iz piruvata. Paralelno s glikolizom, glukoza-6-fosfat ulazi u put pentoza-fosfata kako bi došlo do stvaranja NADPH i ribuloze-5-P, koji se kasnije koriste za lipogenezu, kao i za putove razgradnje i sinteze glikogena. Piruvat se zajedno s laktatom ili bez njega, transportira u mitohondrije, dok se DHAP pretvara u glicerol-3-P.

Nakon što dospije u mitohondrij, piruvat prelazi u acetil-CoA pomoću piruvat-dehidrogenaze. Acetil-CoA tada prolazi kroz djelomičnu razgradnju u ciklusu limunske kiseline, a nastali citrat zatim ulazi u put lipogeneze, nakon što se ponovo pretvori u acetil-

CoA pomoću ATP-citrat liaze (ACL). Enzimi kao što su sintetaza masnih kiselina (FASN), glicerol-3-fosfat-O-aciltransferaza-3 (GPAT3), lipin 1 i diacilglicerol-O-aciltransferaza-2 (DGAT2) doprinose stvaranju triglicerida (TG), Slika 3. Trigliceridi podliježu lipolizi, a oslobođene masne kiseline aktiviraju stvaranje topline ili se razgrađuju do acetil-CoA u mitohondriju. Podliježu β -oksidaciji pomoću acetil-CoA dehidrogenaze (ACD), stvarajući acetil-CoA i posljedično toplinu. Glicerol, nastao u procesu lipolize se fosforilira pomoću glicerol-kinaze (GK) u glicerol-3-P, kako bi esterifikacija masnih kiselina bila olakšana. Slično tome, piruvat-karboksilaza (PC) stvara oksaloacetat (OA) iz piruvata, koji se zatim pretvara u malat (MA). Malat se zatim transportira iz mitohondrija u citostol gdje se ponovo pretvara u OA. Naposljetku masne kiseline i glicerol oslobođeni u procesu lipolize ulaze u izvanstaničnu petlju kao dio puta recikliranja energije (HANKIR i KLINGENSPOR, 2018.). (Slika 3).



Slika 3. Prikaz metabolizma glukoze u smeđem masnom tkivu tijekom termogeneze (Prilagođeno prema: HANKIR i KLINGERSPOR, 2018.).

2.1.1.2.2. Stvaranje laktata kao nusproizvoda u smeđem masnom tkivu tijekom termogeneze

Drugi metabolički put piruvata u stanicama, posebno u anaerobnim uvjetima, kada zbog neusklađenosti između viška glukoze i potrošnje kisika u smeđim adipocitima, dovodi do stvaranja laktata. Ranija istraživanja otkrila su da smeđi adipociti štakora otpuštaju laktat nakon akutne adrenergične stimulacije. Te su životinje također bile izložene jednosatnoj fotostimulaciji plavim svjetlom kako bi se potaknuo proces termogeneze. Stimulacijom simpatičkih završetaka u BAT-u, dolazi do sniženja glukoze u krvi, te povećane koncentracije noradrenalina u smeđim adipocitima. Slična reakcija također bila je postignuta farmakološkom inhibicijom LDH i onesposobljavanjem monokarboksilata 1 (MCT1), čija funkcija je prenošenje laktata i piruvata iz citostola u mitohondrij adipocita. Ova saznanja jasno govore kako laktat nije samo krajnji nusproizvod metabolizma, već se aktivno unosi u Krebsov ciklus. Njegova detaljnija funkcija u smeđem masnom tkivu još uvijek mora biti do kraja razjašnjena, ali sama spoznaja neinvazivne stimulacije pomoću plave svjetlosti te posljedičnog snižavanja

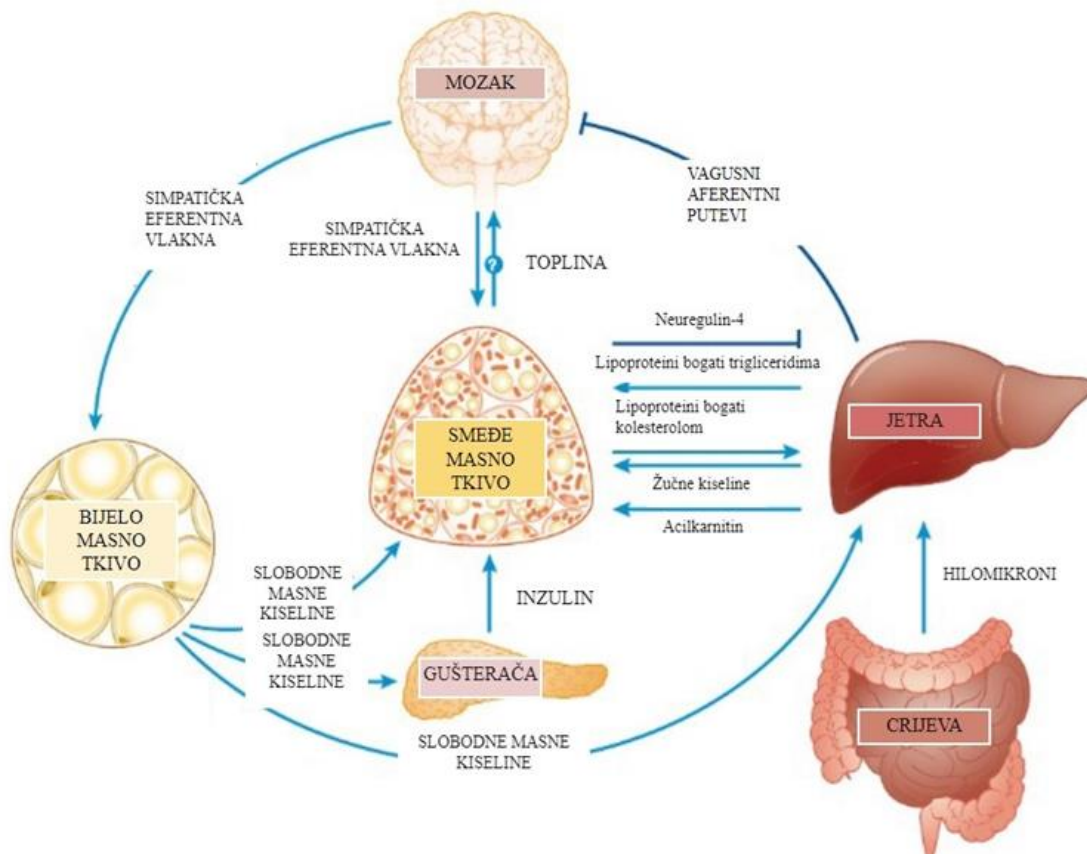
glukoze u krvi dovodi do novih mogućnosti primjene ove metode u terapiji kod ljudi i životinja oboljelih od dijabetesa (KLINGENSPOR i sur., 2017.)

2.1.1.3. Interakcija smeđeg masnom tkiva s ostalim sustavima

Analogno ranijim mišljenjima da je bijelo masno tkivo isključivo organ za pohranu viška energije, smeđe je masnom tkivo također bilo smatrano samo posrednikom raspršivanja stvorene kemijske energije. Umjesto toga, dokazano je kako BAT intenzivno stupa u interakciju s ostalim tkivima i organima na neurološkoj i endokrinoj razini, kako u zdravih tako i u bolesnih jedinki.

Jedan od dokazanih predisponirajućih čimbenika razvoja pretilosti jest upravo nenormalna komunikacija jetre i smeđeg masnom tkiva, pri čemu povećana koncentracija jetrene glukokinaze putem vagusnih aferentnih putova djeluje na jezgru stražnjeg dijela mozga, nucleus tractus solitarius, i tako smanjuje simpatičku stimulaciju smeđih adipocita, a samim time i uspješnu termogenezu. Povećana termogeneza, povezana sa starenjem, smanjuje otpuštanje acilkarnitina iz jetre, zbog čega takve jedinice slabije podnose hladnoću i nagle promjene temperature. Suprotno tome, BAT je zaslužan za sprečavanje prekomjernog nakupljanja lipida u hepatocitima i inzulinsku rezistenciju u uvjetima prehrane s visokim udjelom masti. Tijekom obroka bogatog mastima kolesterol se u obliku hilomikrona prvo transportira u jetru, a zatim u obliku lipoproteina bogatih trigliceridima odlazi u BAT. Lipoproteini bogati kolesterolom razgrađuju se djelovanjem lipoproteinaze, te se putem krvotoka ponovo vraćaju u jetru, gdje od strane hepatocita budu pretvoreni u žučne kiseline. Smeđe masno tkivo također uspješno komunicira s mozgom tijekom hranjenja zbog hipotalamusa i njegove sposobnosti detektiranja novostvorene topline. Tijekom kroničnih razdoblja dijete i dugotrajne konzumacije isključivo ugljikohidrata, povećava se aktivnost glukokinaze, i tako uspješno smanjuje termogeneza u BAT-u.

Uz usku anatomsku i histološku poziciju, bijelo i smeđe masno tkivo također djeluju u sinergiji (Slika 4). Masne kiseline oslobođene lipolizom iz bijelog masnog tkiva također potiču otpuštanje inzulina iz gušterače, što posljedično uzrokuje mobilizaciju glukoze, masnih kiselina i triglicerida bogatih lipoproteinima, koji zatim ulaze u BAT i potiču daljnji razvoj i održavanje termogeneze (HANKIR i KLINGENSPOR, 2018.).



Slika 4. Komunikacija smeđeg masnog tkiva sa ostalim organima i tkivima (Prilagođeno prema: HANKIR i KLINGERSPOR, 2018.).

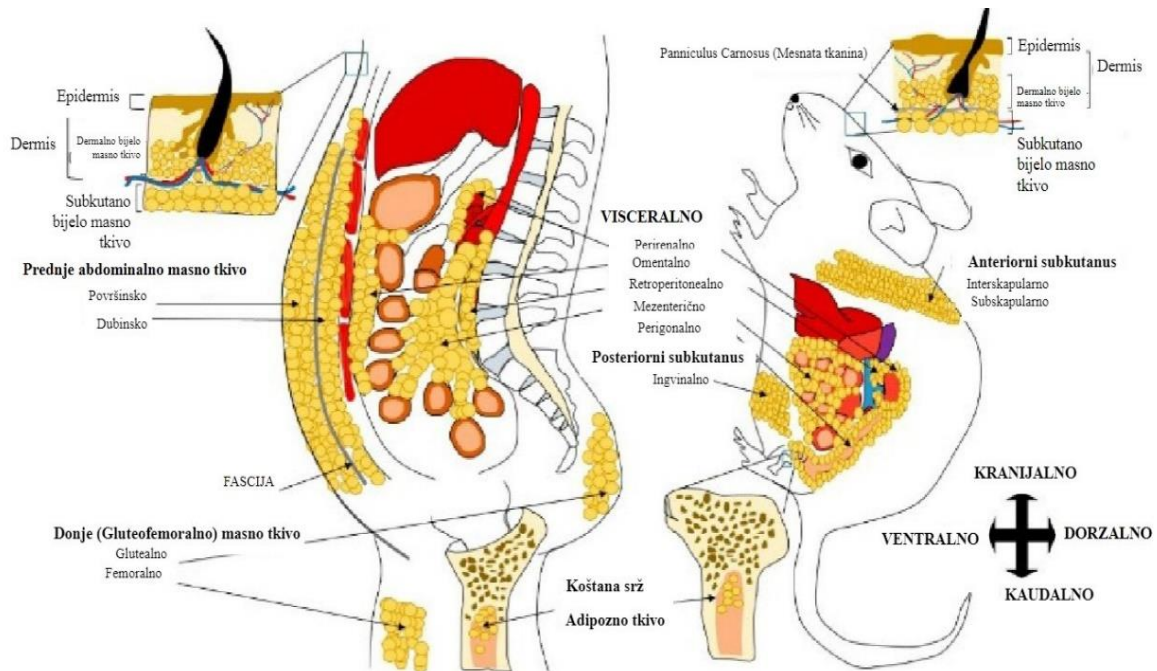
2.1.2. Bijelo masno tkivo

Kao jedno od najzastupljenijih tkiva kod sisavaca, bijelo masno tkivo (*engl. White Adipose Tissue, WAT*) ima ključnu ulogu u pohrani energije i regulaciji metabolizma (GESTA i KAHN, 2017.). Primarno je sastavljeno od bijelih adipocita, stanica specijaliziranih za pohranu energije u obliku triglicerida. Osim skladištenja energije, WAT također djeluje kao endokrini organ, otpuštajući hormone koji utječu na apetit, inzulinsku rezistenciju te upalni odgovor i kao takav je neophodan za održavanje energetske ravnoteže i nesmetanog odvijanja metabolizma (CINTI, 2001.).

2.1.2.1. Anatomska rasprostranjenost i histološka građa bijelog masnog tkiva

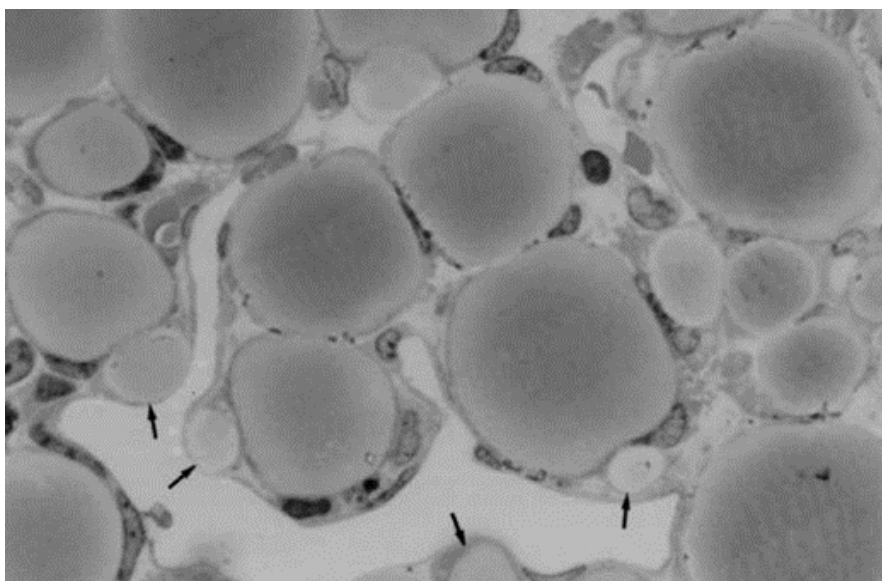
Iako njegova tjelesna distribucija uvelike varira od vrste do vrste, kao i između samih jedinki, WAT se pretežito pojavljuje u dva glavna skladišna oblika (Slika 5), a to su potkožno

masno tkivo smješteno ispod kože te intra-abdominalno masno tkivo koje se u visokom postotku nalazi oko crijeva, bubrega, a kod glodavaca i oko spolnih žlijezda. Još neki od skladišnih oblika, iako manjeg utjecaja na metabolizam i endokrinu funkciju, su dermalno masno tkivo ili dWAT te bijelo masno tkivo koštane srži ili MAT. (GESTA i KAHN, 2017.).



Slika 5. Uspoređivanje distribucije bijelog masnog tkiva kod čovjeka i glodavaca. Glavni visceralni depoi koje pronalazimo i kod ljudi i kod glodavaca obuhvaćaju epikardijalni, odnosno perikardijalni (nije prikazan na slici), perirenalni, nazvani još i prWAT, retroperitonealni ili rWAT i mezenterični WAT ili mWAT. U miševa također vidimo izrazito izraženo perigonadalno masno tkivo (Prilagođeno prema: LUONG i sur., 2019.).

Adipociti bijelog masnog tkiva velike su stanice koje čine glavnu sastavnicu bijelog masnog tkiva (GESTA i KAHN, 2017.) potječu od takozvanih nediferenciranih preadipocita, koji prolaze terminalnu fazu diferencijacije potaknutu putem transkripcijske kaskade (FARMER, 2006). Kuglastog su oblika te sadrže jednu veliku kapljicu lipida koja zauzima većinu volumena stanice, potiskujući jezgru i citoplazmu prema periferiji (Slika 6). Ovakva građa stanicama daje izgled “pečatnog prstena” pod mikroskopom, gdje vidimo tanki rub citoplazme i spljoštenu jezgru koje okružuju središnju lipidnu kapljicu (CINTI, 2001.).



Slika 6. Histološka građa bijelog masnog tkiva. Prikaz stanica bijelog masnog tkiva epididimisa miša svjetlosnim mikroskopom. Vidljivi unilokularni adipociti. Strelicama označeni manji unilokularni adipociti, koji se prostiru duž kapilare. Tkivo uklopljeno toluidinskim modrilom (IZVOR: CINTI, 2001).

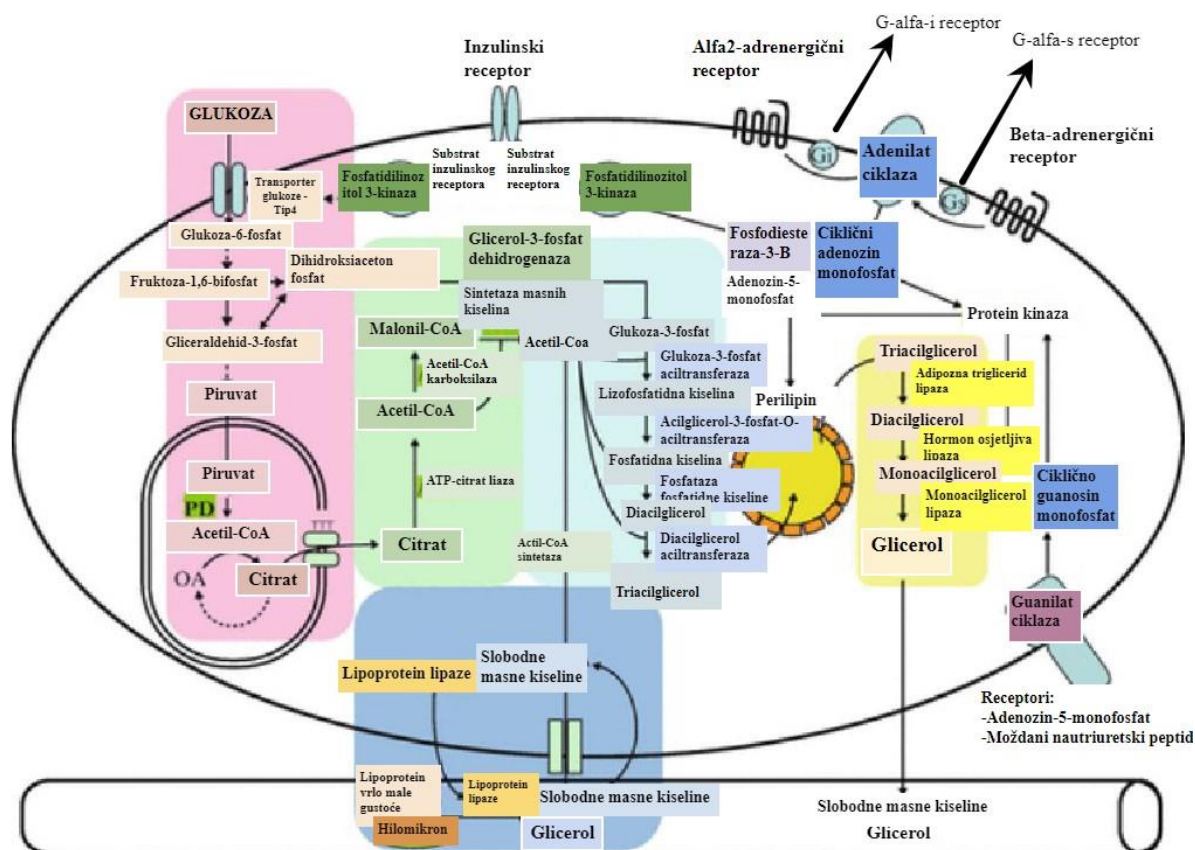
2.1.2.2. Metabolička funkcija bijelog masnog tkiva

Primarna funkcija WAT-a je transport lipida i glukoze, sinteza i mobilizacija masnih kiselina, te reguliranje inzulinske osjetljivosti (FARMER, 2006.).

Glavna karakteristika metabolizma, koji se odvija u stanicama sisavaca, je kontinuirano i neprekidno korištenje energije, dok je unos energije diskontinuiran. Kako bi se održala energetska ravnoteža, organizam mora biti sposoban pohraniti i vrlo brzo mobilizirati svaki višak dovedene energije. Za to su zaslužna dva različita, ali usko povezana energetska odjeljka. Krv ili cirkulirajući odjeljak, koji neprekidno dovodi energiju do stanica, te WAT ili bijelo masno tkivo, koji čini odjeljak za pohranu neprestano izmjenjujućih supstrata u cirkulirajućem odjeljku. Glavni izvori energije, glukoza i masne kiseline, jedini su supstrati koji se u bijelom masnom tkivu mogu pohraniti u obliku triglicerida. WAT tada pokreće proces lipogeneze i potiče prelazak glukoze u masne kiseline. Nakon toga se unutarstanični glicerol esterificira s derivatima masnih kiselina podrijetlom iz cirkulirajućeg odjeljka ili lipogeneze, pri čemu tada nastaju trigliceridi (GESTA i KAHN, 2017.).

2.1.2.2.1. Proces lipogeneze u bijelom masnom tkivu

Lipogeneza kao metabolički proces, kroz koji se acetil-CoA pretvara u masne kiseline koje se kasnije esterificiraju u trigliceride, predstavlja jedan od mehanizama koji osigurava kontinuirani dotok energije, čak i u razdobljima negativne energetske ravnoteže (GESTA i KAHN, 2017.), te se osim u WAT-u odvija i u jetri (CINTI, 2001.). Prvi ključni korak u procesu lipogeneze je ulazak glukoze u adipocite (Slika 7). U procesu glikolize nastaje piruvat, koji se prenosi u mitohondrij i tamo se pretvara u acetil-CoA, koji predstavlja ključni dio sinteze masnih kiselina. Prije izlaska iz mitohondrija, acetil-CoA prelazi u citrat, a nakon dolaska u citoplazmu adipocita, ponovo se pretvara iz citrata u acetil-CoA. Naposljetku nakon niza reakcija posredovanih katalitičkim enzimima, kao što su acetil-CoA karboksilaza i sintaza masnih kiselina, nastaju dugolančane masne kiseline (BOSCHMANN, 2001.). Jednom sintetizirane, masne kiseline se esterificiraju pomoću glicerol-3-fosfata u trigliceride, koji kao takvi odlaze na pohranu u kapljice lipida unutar adipocita (GESTA i KAHN, 2017.).

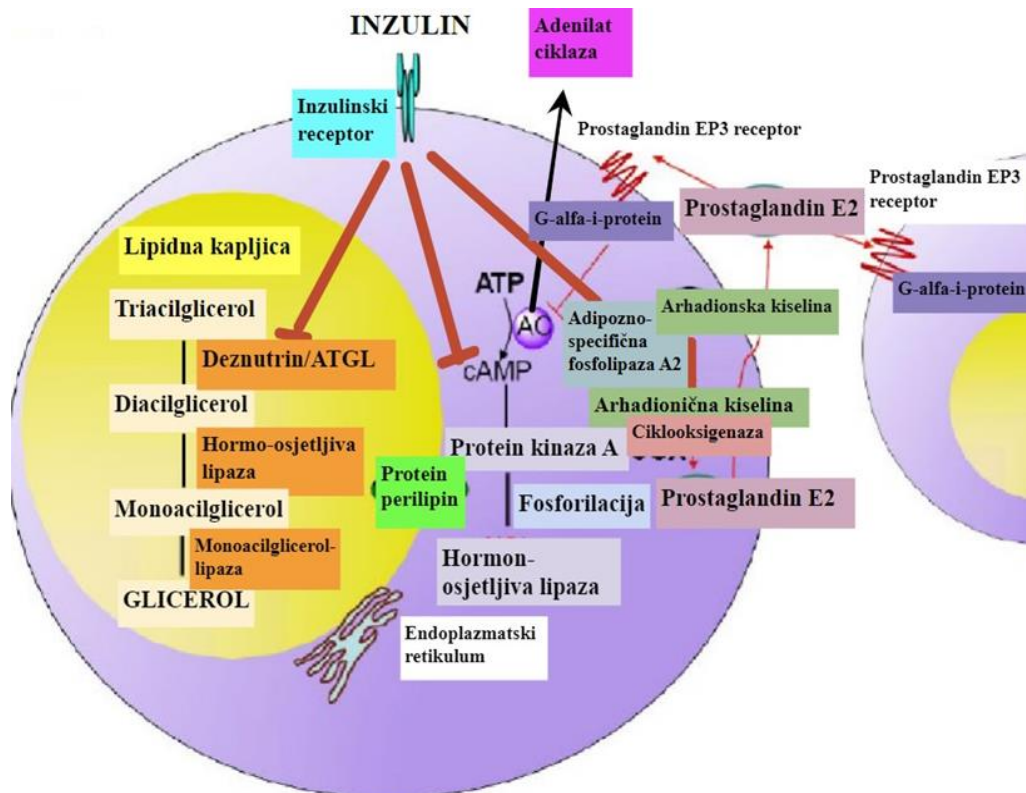


Slika 7. Metabolička funkcija WAT-a. Sinteza triglicerida (tirkizni prozor) nastaje nakon preuzimanja metabolizirane glukoze (ružičasti prozor) procesom nove lipogeneze (zeleni prozor) i/ili nakon preuzimanja slobodnih masnih kiselina iz cirkulirajućeg odjeljka (plavi

prozor). Adipociti prihvaćaju u skladište nastale trigliceride, koji kasnije mogu biti hidrolizirani u procesu lipolize (žuti prozor) (Prilagođeno prema: GESTA i KAHN, 2017.).

2.1.2.2.2. Proces lipolize u bijelom masnom tkivu

Nastali trigliceridi mogu biti i hidrolizirani, što dovodi do povećane koncentracije neesterificiranih masnih kiselina i glicerola u krvotoku, koji zatim mogu biti iskorišteni kao supstrati od strane drugih tkiva. Ovaj proces temelji se na principu uklanjanja svakog dijela masnih kiselina iz triglicerida kao sekvence, dok naposljetku ne nastane glicerol. U bijelom masnom tkivu proces lipolize potaknut je najmanje trima enzimima, koji kao biološki katalizatori, pospješuju reakciju. Lipaza, lipaza masnog triglicerida i monoacilglicerol lipaza djeluju u sinergiji kako bi svako sekvestriranje triglicerida bilo što jednostavnije (Slika 8). Iako se do 1988. godine smatralo kako je i hormon osjetljiva lipaza ključna za uspješnost ovog procesa, istraživanja na miševima sa odsutnošću ove bjelančevine pokazala su da ipak njegova odustnost nije presudna. Naime, smatra se kako njegovu ulogu tada preuzima lipaza masnog triglicerida, što svjedoči i pronalazak rezidua ovog katalizatora u bijelom masnom tkivu (GESTA i KAHN, 2017.).



Slika 8. Regulacija lipolize u adipocitima. Proces pokreće lipaza masnog triglicerida hidrolizom triglicerida u diacilglicerol. Hormon osjetljiva lipaza hidrolizira diacilglicerol u monoacilglicerol, koji potom hidrolizira monoacilglicerol lipaza. Na kraju procesa nastaju glicerol i tri masne kiseline. Masne kiseline odlaze u krvotok te budu iskorištene od strane drugih sustava ili zaostaju u adipocitima te naposljetku budu oksidirane (Prilagođeno prema AHMADIAN i sur., 2009.).

2.2. Endokrina funkcija masnog tkiva

Kada se masno tkivo opisuje kao organ koji sudjeluje u hormonskoj kontroli organizma, prvenstveno se opisuje WAT kao glavni nositelj ove funkcije. Iako se dugi niz desetljeća adipozno tkivo smatralo isključivo inertnim skladištem energije, prvi dokaz, tvrdeći suprotno, pojavljuje se 1953. godine kada se pojavljuje i hipoteza sposobnosti adipoznog tkiva za proizvodnju lipostatskih faktora otpuštenih u cirkulaciju (KENNEDY, 1953., GESTA i KAHN, 2017.). Desetljeće kasnije otkrivena je lipoprotein lipaza (LPL), kao prvi enzim kojeg aktivno izlučuju adipociti. Nakon toga, popis faktora koje izlučuju WAT, koji utječu na metaboličku homeostazu, eksponencijalno raste (MOHAMED-ALI i sur., 1998.). Najvećim dijelom WAT je zaslužan za izlučivanje velikog broja peptida, kao što su hormoni, čimbenici rasta i citokini, zatim proteina koji obuhvaćaju enzime i komponente izvanstaničnog matriksa i na kraju i lipida, čija je osnovna podjela na masne kiseline i njihove derivate. Iako velika većina izlučenih supstrata djeluje autokrino, unutar samog masnog tkiva, u podjednakoj mjeri budu izlučeni i u cirkulaciju te tako parakrino djeluju na ostala tkiva u organizmu (GESTA i KAHN, 2017.). Istraživanja rađena na štakorskim adipocitima pokazala su do sada 84 zasebna proteina koje izlučuje adipozno tkivo (CHEN i sur., 2005.). Iako takva spoznaja predstavlja veliki napredak naspram prvobitnih teorija o masnom tkivu, znanstvenici se ipak slažu da određeni postotak supstrata izlučenih iz masnog tkiva nisu proizveli adipociti već druge stanice koje se nalaze u masnom tkivu. Primjer toga su makrofagi, uklopljeni u stromalnu frakciju masnog tkiva, koji izlučuju veliku količinu proteina, a za koju se prvobitno smatralo da potječe isključivo iz adipocita (FAIN i sur., 2004.).

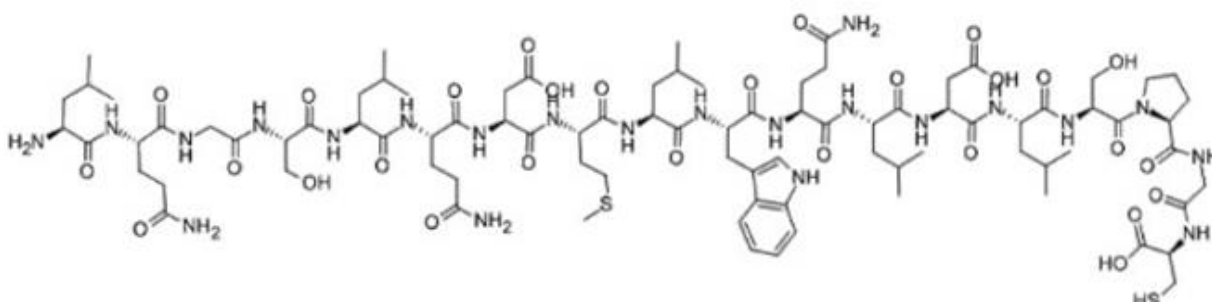
Od svih izlučenih faktora iz WAT-a, najviše su proučavani leptin, adiponektin, protein koji veže retinol 4 (RBP 4), rezistin, faktor nekroze tumora α (TNF α) i interleukin-6 (IL-6) zbog njihove ključne uloge u homeostazi organizma (GESTA i KAHN, 2017.). Iako, od svih nabrojanih samo su leptin i adiponektin proteini za koje je poznato da ih izlučuju gotovo

isključivo adipociti (FAIN i sur., 2004.), dok ostale proteine izlučuju i druga tkiva ili druge stanice unutar masnog jastučića (GESTA i KAHN, 2017.).

Također, razlika između vrsta ili pojedinih jedinki pokazala je kako svaka životinja neće imati isti kapacitet ili funkcionalnost endokrinog dijela WAT-a, što je upravo povezano s obujmom masnih depoa. Kvantitativna analiza usporedbe visceralnog i subkutanog masnog tkiva pokazala je kako visceralni WAT ima veću sposobnost sekrecije od potkožnog WAT-a, te upravo ta razlika presuđuje i određuje masno tkivo kao endokrinološki organ (HOCKING i sur., 2010.). Također pretjerana stimulacija beta-adrenergičnih receptora uvelike dovodi do smanjene endokrinološke funkcije WAT-a, pretežito smanjenog izlučivanja leptina (SLIEKER i sur., 1996.; HARDIE i sur., 1996.).

2.2.1. Leptin

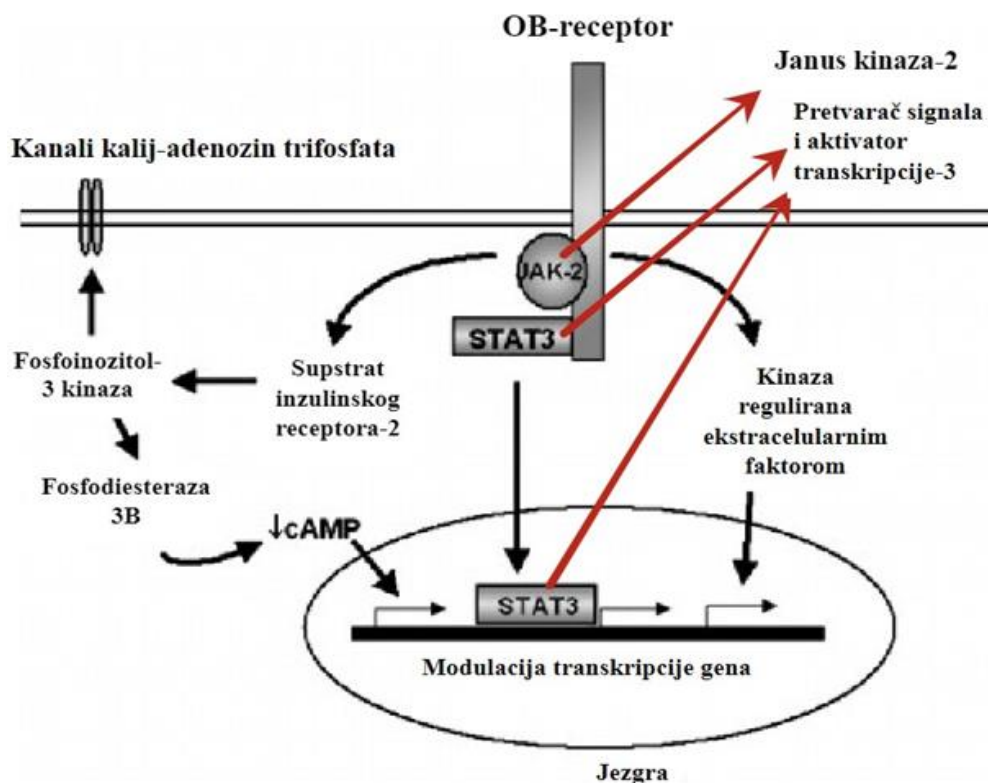
Poznat kao i OB (*eng. Obese Gene*) protein, leptin je otkrio Friedman i suradnici 1994. godine tijekom proučavanja genetski potenciranih pretilih miševa (HOGGARD i sur., 2001.). Ovaj mišji model, naširoko korišten u istraživanjima pretilosti, doveo je do identifikacije prethodno nepoznatog regulatornog proteina uključenog u energetske ravnoteže. Prethodno spomenut gen kodira protein od 18 kDa, koji se zatim procesira u hormon nalik citokinu od 16 kDa, (HOGGARD i sur., 2001.). (Slika 9). Leptin djeluje na hipotalamus kako bi regulirao apetit i potrošnju energije. Njegova razina u krvi proporcionalna je količini masnih depoa i uhranjenosti jedinke.



Slika 9. Kemijska struktura leptina (Izvor: OLESHCHUK i LOI, 2017.).

Pretilost jedinke također se povezuje sa povišenom koncentracijom leptina u krvi, dok manjak masnog tkiva ili lipodistrofija predisponira jedinku na izrazito male ili čak nemjerljive koncentracije leptina u krvi (GESTA i KAHN, 2017.). Nakon jela, razina leptina se povećava, osobito nakon obroka s visokim udjelom masnoće, dok post ili gladovanje smanjuje njegovu razinu (SALADIN i sur., 1995.; KORBONITS i sur., 1997.). Inzulin, zajedno s drugim čimbenicima poput glukoze, glukokortikoida, TNF α , masnih kiselina, estrogena i hormona rasta, također regulira proizvodnju i izlučivanje leptina (GESTA i KAHN, 2017.).

Svoje učinke leptin ostvaruje preko transmembranskih receptora nazvanih ObR (*engl. Obese Gene Receptor*), (Slika 10). Ovi receptori imaju šest identificiranih izoforma proizvedenih alternativnim spajanjem te se klasificiraju prema abecednom redu, od receptora ObRa do receptora ObRf (TARTAGLIA i sur., 1995.). Najduža izoforma, ObRb, primarno se eksprimira u hipotalamusu i glavni je signalni receptor (LEE i sur., 1996.), a miševi kojima je ova izoforma receptora nedostajala, pokazivali su sličan fenotip miševima kojima su nedostajale sve izoforme Ob receptora (COHEN i sur., 2001.).



Slika 10. Molekularni mehanizmi uključeni u signalizaciju leptinskog receptora, Ob-receptor, u hipotalamusu. Leptin modulira transkripciju gena putem aktivacije proteina signalnih transduktora i aktivatora transkripcije (STAT), fosfoinozitol 3 kinaze (PI3-K), putem fosfodiesteraze 3B (PDE3B), člana mitogen-aktivirane proteinske kinaze i kinaze regulirane

ekstracelularnim faktorima (ERK). PI3-K put također je uključen u modulaciju brzine neuronskog izbijanja putem aktivacije kanala kalij-adenozin trifosfata (KATP) (Prilagođeno prema: RAHMOUNI i HAYNES, 2004.).

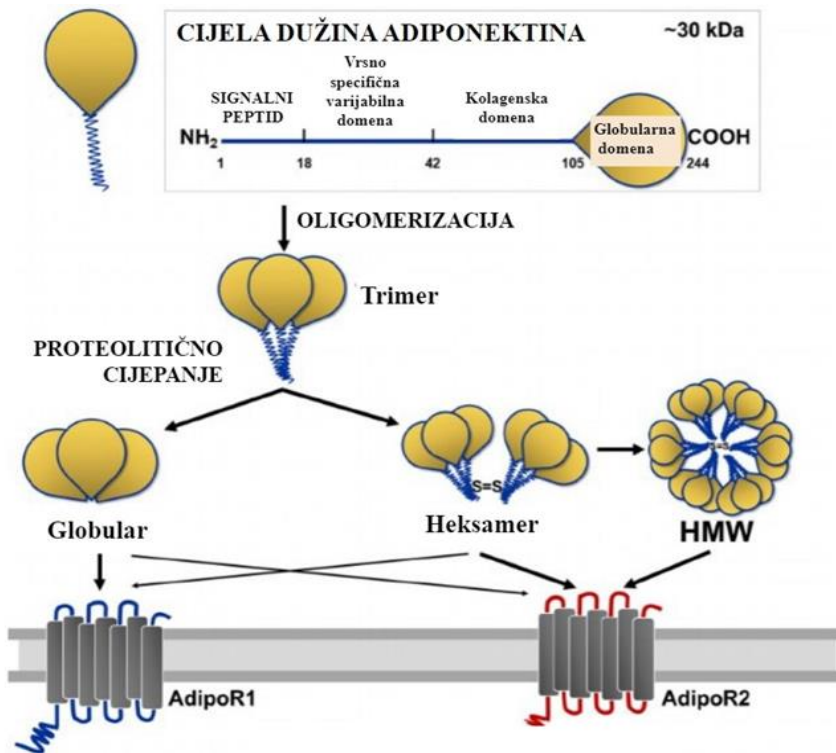
Funkcija leptina u hipotalamusu je inhibirati što više neurona koji stimuliraju apetit, nazvane još i oreksigeni, i samim time aktivirati anoreksigene i tako smanjiti apetit (GESTA i KAHN, 2017.). Osim hipotalamusa, ObRb se također nalazi i u imunološkom sustavu, gdje regulira proliferaciju T-limfocita (LORD i sur., 1998.), te u gušterači, gdje utječe na rast i funkciju β -stanica Langerhansovih otičića (MORIOKA i sur., 2007.).

2.2.2. Adiponektin

Kao protein od 30 kDa, adiponektin isključivo izlučuje masno tkivo (SCHERER i sur., 1995.), a njegova ekspresija se smanjuje sa pretilosti (HU i sur., 1996.). U plazmi se pojavljuje kao monomer, trimer, heksamer i multimer (GESTA i KAHN, 2017.). Postoji i cirkulirajući globularni oblik dobiven proteolizom (Slika 11) (FRUEBIS i sur., 2001.). Osnovna uloga adiponektina je njegova sposobnost pojačavanja osjetljivosti na inzulin te sprečavanja pojave ateroskleroze (YAMAUCHI i sur., 2001.).

U istraživanjima na miševima dokazano je kako oni sa smanjenom ekspresijom adiponektina ili potpunim nedostatkom pokazuju simptome metaboličkog sindroma, dok oni sa pretjeranom ekspresijom imaju smanjeno nakupljanje masti, duži životni vijek te otpornost na dijetu visoke kalorijske vrijednosti (GESTA i KAHN, 2017.).

Svoju ekspresiju adiponektin postiže preko receptora, AdipoR1 i AdipoR2 (YAMAUCHI i sur., 2003.), od kojih je AdipoR1 najzastupljeniji u skeletnim mišićima, a AdipoR2 u jetri. Ovi receptori imaju suprotne funkcije u regulaciji metabolizma; nedostatak AdipoR1 uzrokuje smanjenje potrošnje energije, pretilost i intoleranciju na glukozu, dok nedostatak AdipoR2 dovodi do povećane potrošnje energije i otpornosti na pretilost (BJURSELL i sur., 2007.).



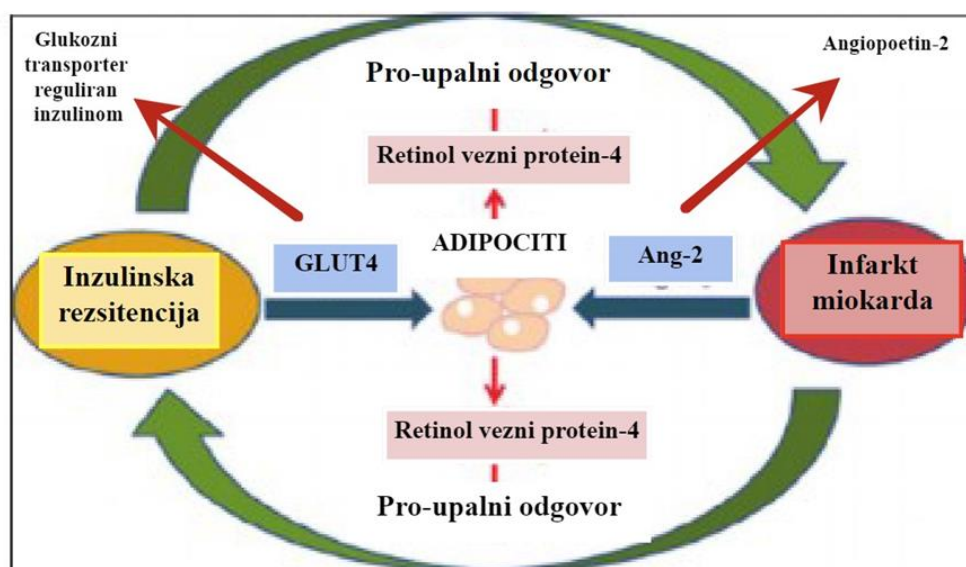
Slika 11. Struktura adiponektina i njegovi receptori. Adiponektin pune duljine (~30 kDa) sastoji se od globularne domene, kolagenske domene, specifične domene i signalnog peptida. Oligomerizacijom nastaju trimeri, heksamere i adiponektin visoke molekularne težine (HMW). Adiponektin pune duljine može proći proteolitičku razgradnju, čiji fragment odgovara globularnom adiponektinu. AdipoR1 ima veću afinitet prema globularnom obliku, dok AdipoR2 ima umjeren afinitet prema oba oblika, globularnom i adiponektinu pune duljine (Prilagođeno prema: FORMOLO i LEE., 2019.).

Razina adiponektina spolno je predisponirana, sa zabilježenom vićom koncentracijom kod ženskih jedinki i kastrata. Kastrirani miševi pokazali su viću razinu adiponektina, što se uspješno smanjilo terapijom testosteronom. Ujedno je i dokazano da ovariektomija ili ovariohistorektomija kod ženskih miševa ne utjeće bitno na koncentraciju adiponektina, za razliku od muških miševa (GESTA i KAHN, 2017.).

2.2.3. Ostali čimbenici koje luče adipociti

2.2.3.1. Retinol vezni protein-4 (RBP4)

Retinol vezni protein-4, RBP4 (*engl. retinol-binding protein 4*) pripada skupini lipokaina i glavna je transportna bjelančevina za retinol (vitamin A) u cirkulaciji . Proizvodnja RBP4 u masnom tkivu otkrivena je kod miševa s nedostatkom GLUT4 u masnom tkivu, koji su pokazali inzulinsku rezistenciju, intoleranciju na glukozu, povećanu ekspresiju RBP4 i visoku razinu RBP4 u krvi (GESTA i KAHN,2017.). Visoke razine RBP4 pronađene su i kod ljudi s pretilošću i dijabetesom tipa 2 (YANG i sur., 2005.). Parenteralna aplikacija RBP4 kod miševa može izazvati inzulinsku rezistenciju, (Slika 12) (GRAHAM i sur., 2006.). Razina RBP4 u serumu povezana je s osjetljivošću na inzulini i pojavom dijabetesa tipa 2, premda neki znanstvenici nisu pronašli povezanost (GRAHAM i sur., 2006.; STEFAN i sur., 2007.).



Slika 12. Moguća povezanost retinol veznog proteina-4 sa inzulinskom rezistencijom i srčanim mišićem (Prilagođeno prema: AL-KURAIŠHY, 2020.).

RBP4 također pokazuje povezanost s raspodjelom masnog tkiva, s većom zastupljenošću u trbušnom dijelu, posebno kod ženskih jedinki (GESTA i KAHN, 2017.). Ekspresija RBP4 na razini mRNA je viša u visceralnom masnom tkivu nego u potkožnom. Također je i spolno predisponirana, s višim razinama u muških jedinki (KLOTING i sur., 2007.). Iako mehanizmi kojim RBP4 uzrokuje inzulinsku rezistenciju nisu potpuno razjašnjeni,

poznato je da djeluje na jetru i mišiće kako bi smanjio inzulinsku signalizaciju i povećao ekspresiju enzima fosfofenolpiruvat-karboksilaze (GESTA i KAHN, 2017.)

2.2.3.2. Rezistin

Kao član obitelji rezistin-sličnih molekula (*engl. Resistin-like molecules*), rezistin se prvobitno opisuje kao protein koji povezuje pretilost, inzulinsku rezistenciju i dijabetes (HOLCOMB i sur., 2000., STEPPAN i sur., 2001a). Iako su adipociti prvotno identificirani kao glavni izvor resistina, otkrivena je i njegova prisutnost u hipotalamusu (GESTA i KAHN, 2017.), hipofizi (MORASH i sur., 2004.) i beta stanicama gušterače (MINN i sur., 2003.) kod miševa. Kod ovih je miševa također utvrđeno povećano izlučivanje rezistina kod pretilih jedinki s posljedičnim smanjenjem ili stopiranjem djelovanjem lijekova u terapiji dijabetesa, kao što je rosiglitazon. Primjena rekombinantnog rezistina kod zdravih miševa pogoršala je toleranciju na glukozu i djelovanje inzulina (GESTA i KAHN, 2017.).

Ekspresija mRNK za rezistin se povećava tijekom diferencijacije preadipocita u adipocite kod miševa, a smanjuje se u već diferenciranom masnom tkivu kao odgovor na gladovanje. Do znatnog povećanja koncentracije rezistina dolazi tek nakon hranjenja. Pored toga, ekspresija rezistina se povećava u masnom tkivu dijabetičnih miševa tretiranih streptozotocinom nakon injekcije inzulina (KIM i sur., 2001.).

U domaćih životinja, uloga rezistina u osjetljivosti na inzulin je manje jasna zbog rađenih modela isključivo na miševima, a kao glavni izvor navedeni su preadipociti i makrofagi (GESTA i KAHN, 2017.). Istraživanja su pokazala opsežne rezultate o povezanosti koncentracije rezistina i dijabetesa tipa 2, kao i moguću povezanost s bolestima poput ateroskleroze, masne jetre, pojavnosti tumora, upalne bolesti crijeva, kroničnog zatajenja bubrega i astime (LEE i sur., 2005.; FILKOVA i sur., 2009.).

2.2.3.3. Faktor nekroze tumora alfa (TNF α)

Faktor nekroze tumora alfa, TNF α (*engl. Tumor Necrosis Factor Alpha*) je otkriven 1975. godine kao citotoksični faktor u serumu miševa zaraženih bacilom Calmette-Guerin te je dobio ime zbog sposobnosti da inducira nekrozu tumora (CARSWELL i sur. 1975). TNF α se proizvodi kao transmembranski protein od 26 kDa, a nakon cijepanja metaloproteinazom

oslobađa se u cirkulaciji kao topljiva molekula od 17 kDa (BLACK i sur., 1997.). TNF α je bio prvi faktor kojeg je izlučivalo masno tkivo, a za koji se predložilo da predstavlja poveznicu između pretilosti i inzulinske rezistencije. Ekspresija TNF α bila je povećana u masnom tkivu pretilih miševa, pri čemu se smatralo kako bi jednako moralo biti i za ostale životinje, ali i ljude (HOTAMISLIGIL i SPIEGELMAN 1994.). Iako adipociti mogu stvarati TNF α , pokazalo se da proupalni (M1) makrofagi, koji infiltriraju tkivo, proizvode gotovo svu količinu TNF α u masnom tkivu (WEISBERG i sur., 2003.). TNF α ostvaruje svoje učinke aktivacijom dva različita receptora, TNFR1 i TNFR2, koji se homodimeriziraju u prisutnosti TNF α (GESTA i KAHN, 2017.). Dok je TNFR1 prisutan u gotovo svim stanicama, TNFR2 se nalazi samo u stanicama imunološkog sustava. Oba receptora prisutna su u topljivom obliku u cirkulaciji i mogu blokirati učinke TNF α in vitro i in vivo (VAN ZEE i sur., 1992.).

Brojne studije izvijestile su o različitim učincima TNF α na homeostazu metabolizma. Tako se pokazalo da TNF α smanjuje osjetljivost na inzulin in vitro i in vivo. TNF α također utječe na metabolizam masnih kiselina smanjujući ekspresiju i aktivnost lipoproteinske lipaze, na način da smanjuju ekspresiju transportera masnih kiselina, acetil-CoA karboksilaze i sintetaze masnih kiselina, ekspresiju acil-CoA sintetaze te povećavajući lipolitičku aktivnost (GESTA i KAHN, 2017.). TNF α može blokirati diferencijaciju adipocita sprječavanjem indukcije ekspresije vežućih proteina, kao što su C/EBP α i PPAR γ (KUREBAYASHI i sur., 2001.; XING i sur., 1997.) te inducirati dediferencijaciju zrelih adipocita (PETRUSCHKE i HAUNER, 1993.). Konačno, TNF α može inducirati apoptozu preadipocita i adipocita te tako dovesti do smanjene funkcije cijelokupnog masnog tkiva (GESTA i KAHN, 2017.).

2.2.3.4. Interleukin-6

IL-6 je citokin s pleiotrofnim biološkim učincima na različite vrste tkiva i organa . Veliki broj tkiva i tipova stanica, uključujući bijelo masno tkivo, izlučuje IL-6. Procjenjuje se da masno tkivo izlučuje 10–35% cirkulirajućeg IL-6 kod zdravih miševa (GESTA i KAHN, 2017.), a nešto više kod pretilih (HOENE i WEIGERT, 2008.). Omentalno masno tkivo oslobađa 2 do 3 puta više IL-6 nego potkožno masno tkivo. Iako je nekoliko studija iznijelo pozitivne korelacije između razine IL-6 i prisutnosti inzulinske rezistencije ili dijabetesa tipa 2 (GESTA i KAHN, 2017.), druge studije su ipak pokazale da razina IL-6 u plazmi i povećana količina masnog tkiva nisu neovisni čimbenici rizika za razvoj inzulinske rezistencije

(CORPELEIJN i sur., 2005.). Nadalje, još uvijek se aktivno raspravlja o tome inducira li IL-6 ili ima li povoljan učinak na osjetljivost na inzulin (GESTA i KAHN, 2017.).

2.3. Uloga masnog tkiva u imunološkom odgovoru

Masno tkivo je u fokusu istraživanja već posljednjih nekoliko desetljeća, a ključna saznanja proizašla su upravo iz proučavanja njegove složene biologije. Bijelo masno tkivo, sastavljeno od zrelih adipocita, prekusora adipocita ili preadipocita, endotelnih stanica, makrofaga i drugih imunoloških stanica, će se svojim fenotipom, količinom i biologijom bitno razlikovati kod pretilih životinja nasuprot zdravih. Isto također vrijedi i za imunološki odgovor.

Pojačani upalni odgovor, kako na lokalnoj tako i na sistemskej razini, karakteristika je pretilih jedinki te se čini da povećana masa masnog tkiva ima znatan utjecaj na povećanje metaboličkih i vaskularnih komorbiditeta.

Iako se znatan broj stanica nakuplja u masnom tkivu tijekom perioda upale, makrofagi ipak čine najveći postotak, a zbog svog složenog fenotipa, njihov broj znatno varira te je promjenjiv ovisno o tjelesnoj masi. Još uvijek nije u potpunosti objašnjeno imaju li makrofagi koristan ili štetan učinak u masnom tkivu. (DALMAS i sur., 2017.).

Već desetljeće se pretilost promatra kao upalna bolest karakterizirana stanjem kronične upale niske razine (*engl. low-grade inflammation*), a također je i povezana s povećanom koncentracijom upalnih citokina i proteina akutne faze u krvi (YUDKIN i sur., 1999.) te smanjenom koncentracijom molekula poput adiponektina, koji ima protuupalna svojstva (WEISBERG i sur., 2003.).

2.3.1. Uzroci i patofiziološki ishodi kronične upale u pretilosti

Još uvijek postoje neodgovorena pitanja što pokreće upalu i nakupljanje imunoloških stanica u masnom tkivu, zbog čega su i predloženi različiti čimbenici i signalni putevi kako bi se objasnila ova patogeneza s posljedičnim nakupljanjem upalnih stanica. Adipociti su također uključeni u ovaj proces, jer su sposobni proizvoditi različite medijatore, uključujući citokine, kemokine i adipocitima specifične molekule poznate kao adipokini (DALMAS i sur., 2017.).

Jedna od glavnih karakteristika pretilosti jest upravo hipertrofija adipocita. Takve stanice su tada sklone lučiti velike količine upalnih citokina (SKURK i sur., 2007.). Prepoznati

marker povezan s povećanjem veličine adipocita je i serumski amiloid A (SAA), za koji je predložena i teorija čvrste i lokalne komunikacije između adipoznog tkiva i ostalih upalnih stanica u neposrednoj blizini. In vitro, SAA doprinosi lokalnoj upali, lipolizi adipocita i regulaciji kolesterola u adipocitima (YANG i sur. 2006.). Hipertrofija adipocita također može dovesti do smrti adipocita nalik nekrozi. Sadržaj stanica oslobađa se u izvanstanični prostor, gdje potiče upalne odgovore okolnih stanica, osobito makrofaga, koji obično okružuju umiruće adipocite (CINTI i sur., 2005.). Dakle, hipertrofija adipocita i s njom povezane biološke promjene mogle bi biti izravno uključene u razvoj kroničnog upalnog stanja niske razine, lučeći upalne molekule i/ili oslobađajući unutarstanične komponente nakon stanične smrti.

Čimbenici iz prehrane, koji doprinose razvoju pretilosti, se također smatraju izravno odgovornima za razvoj lokalne upale. Masne kiseline mogu se vezati i aktivirati receptor nalik na TLR4 (*engl. toll-like receptor 4*) u adipocitima i makrofazima (SHI i sur., 2006.), a sposobnost masnih kiselina da induciraju upalne signale u masnom tkivu smanjena je brisanjem TLR4 u miševa (DAVIS i sur., 2008.). Endotoksemija, to jest povećana cirkulirajuća koncentracija lipopolisaharida podrijetlom iz crijevne mikroflore, mogla bi predstavljati još jedan čimbenik koji pokreće upalu u masnom tkivu poticanjem izlučivanja povećane koncentracije citokina, koji se zatim vežu za TLR4 na površini urođenih imunoloških stanica (DALMAS i sur., 2017.). Konačno, hipoksija može inducirati ekspresiju proupalnih gena u adipocitima i makrofazima te može predstavljati dodatni mehanizam za kroničnu upalu kod pretilosti (YE, 2009.).

Iako ukupni mehanizmi koji induciraju nakupljanje upalnih stanica još uvijek nisu potpuno dešifrirani, upala povezana s pretilošću može se objasniti složenim preklapanjem i komplementarnim upalnim signalnim putevima. Pretilost bi mogla biti nazvana još i "sterilnom" upalom, budući da nijedan patogen ili molekula izvedena iz patogena još nije jasno identificirana. Međutim, potencijalne antigenske reakcije, protiv cirkulirajućih lipopolisaharida ili masnih kiselina se ne mogu isključiti (CHEN i NUNEZ 2010.). Bez obzira na početne mehanizme, upala dovodi do začaranog kruga u kojem se makrofagi i adipociti organiziraju u parakrini odnos pogoršavajući, ali i održavajući upalne promjene u masnom tkivu (SUGANAMI i sur., 2005.).

Tablica 1. Uzroci i patofiziološki ishodi kronične upale u pretilosti (Izvor: DALMAS i sur., 2017.). Promjene u masnom tkivu na početku pretilosti značajan su izvor proupalnih molekula koje vjerojatno aktiviraju senzorske stanice smještene kako u cirkulaciji, tako i u masnom tkivu. Te senzorske stanice potom luče upalne medijatore koji mogu djelovati lokalno i sustavno, što dovodi do različitih patologija.

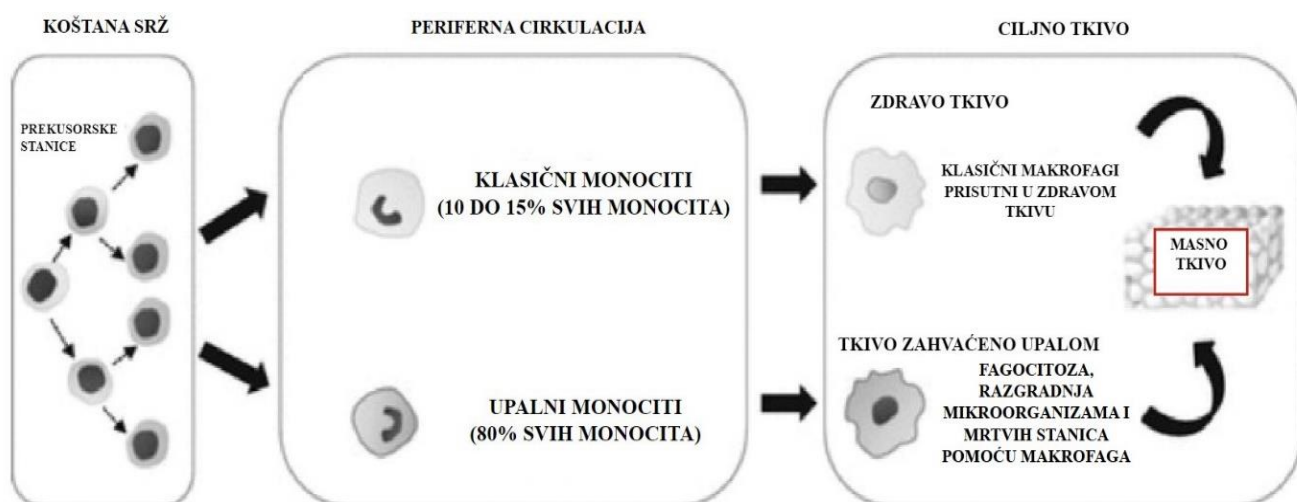
Pokretači	Senzori	Medijatori	Ciljno tkivo	Nastale patologije
Egzogeni faktori	Urođena imunost	Citokini	Lokalno	Dijabetes tip 2
Prehrana	Cirkulirajući monociti	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-23...	Masno tkivo	Sindrom masne jetre
Lipopolisaharidi	Makrofagi	Kemokini	Endotel	Kardiovaskularne bolesti
Hipertrofija adipocita	Stanična imunost	Metaboliti	Mišićje	_____
Stanična smrt adipocita	Cirkulirajući limfociti	ROS, masne kiseline, NO	Jetra	_____
Lokalna hipoksija	Druge stanice	Drugo...	Endotel	_____

2.3.2. Akumulacija makrofaga u adipoznom tkivu kod pretilosti

Makrofagi su stanice imunološkog sustava koje pružaju brzu obranu protiv patogena i koordiniraju infiltraciju leukocita. Oni uklanjaju antigene putem fagocitoze, razgrađuju mikrobe i mrtve stanice, te igraju ključnu ulogu u pokretanju, usmjeravanju i završavanju imunološkog odgovora. Makrofagi surađuju s T i B stanicama, oslobađajući citokine i kemokine te interakcijom putem glavnog histokompatibilnog kompleksa II (DALMAS i sur., 2017.). Nastaju diferencijacijom monocita koji iz krvnih žila ulaze u tkiva, gdje se lokalno aktiviraju, osobito na mjestima infekcije ili zacjeljivanja rana (GORDON i TAYLER, 2005.).

2.3.2.1. Fenotipovi monocita i njihovo kretanje

Cirkulirajući monociti se oslobađaju iz koštane srži kao nediferencirane stanice i cirkuliraju u krvi 1 do 3 dana (Slika 13). Pomoću citometrije definirane su podskupine monocita na temelju razine ekspresije CD14 (*engl. cluster of differentiation 14*) i prisutnosti markera CD16 (*engl. cluster of differentiation 16*). Na temelju tih markera, identificirana su dva podtipa cirkulirajućih monocita. Glavna populacija monocita u krvi, podskupine CD14^{hi}CD16⁻, regrupiraju se u upalno područje te se od svih podskupina nalaze u najvišoj koncentraciji. Druga podskupina, CD14⁺CD16⁺, je predložena kao potporna populacija upalnih stanica u tkivima, neovisno o podražaju ili području upale. Ove stanice imaju sličan fenotip makrofagima s pojačanim kapacitetom prezentiranja antigena i većim afinitetom prema endotelu te su snažni proizvođači proupalnih citokina (DALMAS i sur., 2017.).



Slika 13. Kretanje monocita u zdravim tkivima nasuprot upalnog stanja. Monociti migriraju iz koštane srži u perifernu cirkulaciju i ciljana tkiva. U stabilnim uvjetima, klasični monociti ulaze u tkiva kako bi nadopunili populaciju tkivnih makrofaga. Upalni monociti ulaze u upaljena tkiva i diferenciraju se u novonovačene makrofage (Prilagođeno prema: DALMAS i sur., 2017.).

Također, nedavno je identificirana treća populacija, CD14^{dim}CD16⁺, nazvana patrolirajući monociti koji mogu biti uključeni u lokalni nadzor oštećenih ili zaraženih tkiva (ZIEGLER-HEITBROCK, 2007.). U pretilosti je zabilježeno značajno povećanje ukupnih CD14⁺ monocita, uključujući CD14⁺CD16⁺ podskupinu (COTTAM i sur., 2002.) i kao takvi

oni pokazuju povećanu ekspresiju gena za pro-upalne citokine kao što su TNF- α i IL-6 (GHANIM i sur., 2004.). Preferencijalna regrupacija ove podskupine, uz uobičajenu akumulaciju upalnih CD14^{hi}CD16⁻ monocita, može doprinijeti značajnom nakupljanju makrofaga u masnom tkivu pretilih osoba (ZIEGLER-HEITBROCK, 2007.).

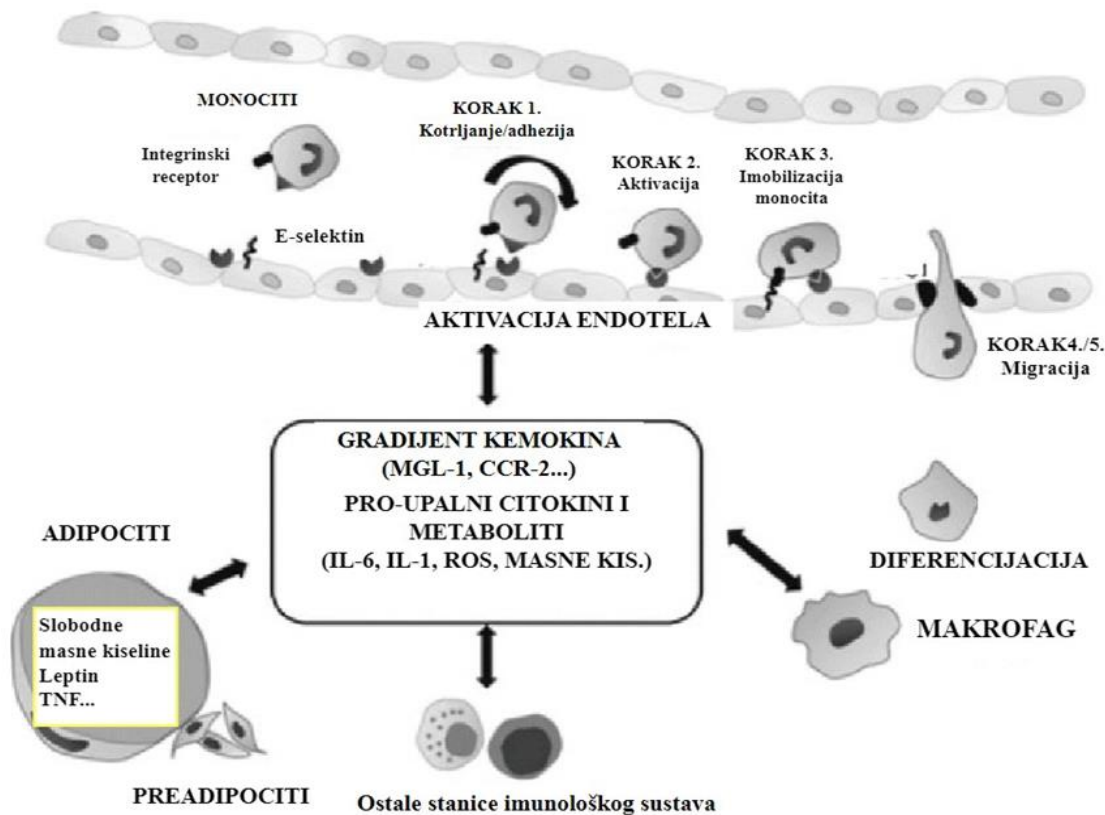
2.3.2.2. Posrednici u regulaciji izlučivanja monocita

Mehanizmi dijapedeze monocita u masnom tkivu još uvijek nisu jasno definirani, no smatra se kako lučenje kemotaktičnih molekula ili kemokina uvelike pridonosi migraciji i regrupaciji ovih stanica u masno tkivo. Ovi kemokini potječu iz stanica stromalno-vaskularne frakcije, iako je zabilježeno i njihovo lučenje iz adipocita (DAHLMAN i sur., 2005.). Prvobitna istraživanja rađena na miševima utvrdila su postojanje dvaju različitih kemokina zaslužnih za davanje početnih signala i poticanje migracije monocita u masno tkivo. MGL-1 (*engl. macrophage galactose type lectin-1*), ključan je za preživljavanje i migraciju upalnih monocita, dok CCR-2 (*engl. C-C chemokine receptor type 2*) ima važnu ulogu u mobilizaciji stanica iz koštane srži (WESTCOTT i sur., 2009.). Kaniji pokusi na transgenetičkim miševima pokazali su smanjenu akumulaciju makrofaga u masnom tkivu kod miševa s nedostatkom CCR-2 (ITO i sur., 2008.). Ekspresija ovih kemokina i njihovih receptora izrazito je povećana kod pretilih jedinki, posebice u omentalnom masnom tkivu (DALMAS i sur., 2017.), što dokazuje i povišeni sadržaj makrofaga u tim depoima (TORDJMAN i sur., 2009.).

2.3.2.3. Prelazak monocita u tkivne makrofage u masnom tkivu

Infiltracija masnog tkiva monocitima iz cirkulacije je složeni proces koji uključuje korake poput aktivacije i migracije monocita kroz endotel (Slika 14). Vaskularni endotel predstavlja barijeru za migraciju, ali i senzor koji omogućuje njihovu adheziju. Ekstravazacija monocita sastoji se od pet koraka, počevši od akumulacije cirkulirajućih monocita na luminalnoj površini endotela. Monociti prolaze kroz privremene kotrljajuće interakcije posredovane selektinskim staničnim adhezijskim molekulama, poput E-selektina ili L-selektina (korak 1). To omogućuje osjetljivost i reakciju na kemokine koji su prisutni na površini endotela (korak 2). Ovaj fenomen pokreće interakciju integrinskih receptora monocita s njihovim endotelnim ligandima, što dovodi do imobilizacije monocita (korak 3). Nakon toga, monociti prolaze kroz širenje, polarizaciju i lateralnu migraciju ovisnu o aktinu i integrinima

koji se nalaze na luminalnoj površini endotela (korak 4). Na samom kraju monocit probija i migrira kroz endotel (korak 5), u procesu dijapedeze (DALMAS i sur., 2017.).



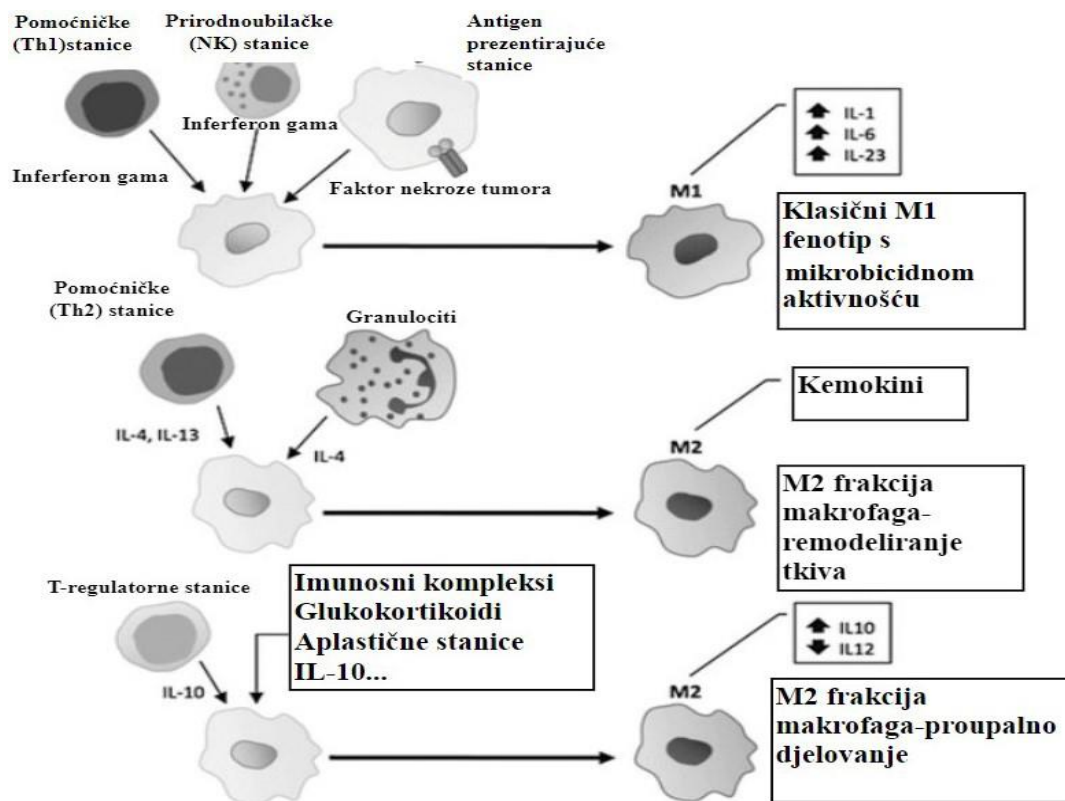
Slika 14. Prelazak monocita iz cirkulacije u masno tkivo (Prilagođeno prema: DALMAS i sur., 2017.).

2.3.3. Uloga makrofaga u adipoznom tkivu

2.3.3.1. Plastičnost makrofaga

Makrofagi mogu usvojiti specijalizirane funkcije na određenim lokacijama u tkivu. Prilagođavaju se i aktivno reagiraju na lokalno mikrookruženje (GORDON i TAYLOR, 2005.). Njihova plastičnost očituje se u različitim fenotipovima koji mogu nastati (Slika 15). Stimulacija makrofaga pomoću interferona gama, samostalno ili u kombinaciji s citokinima, kao što su TNF- α i granulocitni makrofagni faktor koji stimulira kolonije, potiče se sazrijevanje klasično aktiviranih M1 makrofaga. Te su stanice karakterizirane s visokom razinom sekrecije IL-12 i IL-23, proizvodnjom toksičnih nusproizvoda, kao što su reaktivni spojevi kisika i dušikov oksid, te velikom sposobnosti prezentacije antigena (GORDON,

2003.). S druge strane, razni signali, kao što su IL-4, IL-13, glukokortikoidi ili adiponektin, mogu inducirati različite funkcije M2 makrofaga koje mogu modulirati upalni odgovor i poticati angiogenezu, remodeliranje i obnovu tkiva (GORDON i TAYLOR 2005.). Zbog široke funkcije M2 makrofaga predložena je nomenklatura kako bi se lakše odredile frakcije ove vrste makrofaga i sa svakom povezale odgovarajuće funkcije (DALMAS i sur., 2017.). Predložena su tri oblika, M2a fenotip makrofaga induciran IL-4 ili IL-13, M2b fenotip induciran izlaganjem imunološkim kompleksima i M2c fenotip induciran IL-10 i glukokortikoidima. U međuvremenu, preporučena je nova osnova za klasifikaciju makrofaga te se ona temelji na njihovim funkcijama. Obrana domaćina povezana je s bliskim M1 fenotipom s mikrobicidnom aktivnošću, funkcijom zacjeljivanja rana promovirana IL-4 iz Th2 stanica, i imunoregulacije s preferencijalno induciranim IL-10 iz regulatornih T stanica (MOSSER i EDWARDS, 2008.).



Slika 15. Različiti fenotipi tkivnih makrofaga (Prilagođeno prema: DALMAS i sur., 2017.).

2.3.3.2. Fenotipovi makrofaga u masnom tkivu

Prisutnost makrofaga u masnom tkivu prvi je puta opisana 2003. godine u istraživanjima rađenima na miševima (XU i sur, 2003., WEISBERG i sur., 2003.) Autori su analizirali i opisali ekspresiju gena u masnom tkivu te ih svrstali u profile. Geni povezani s

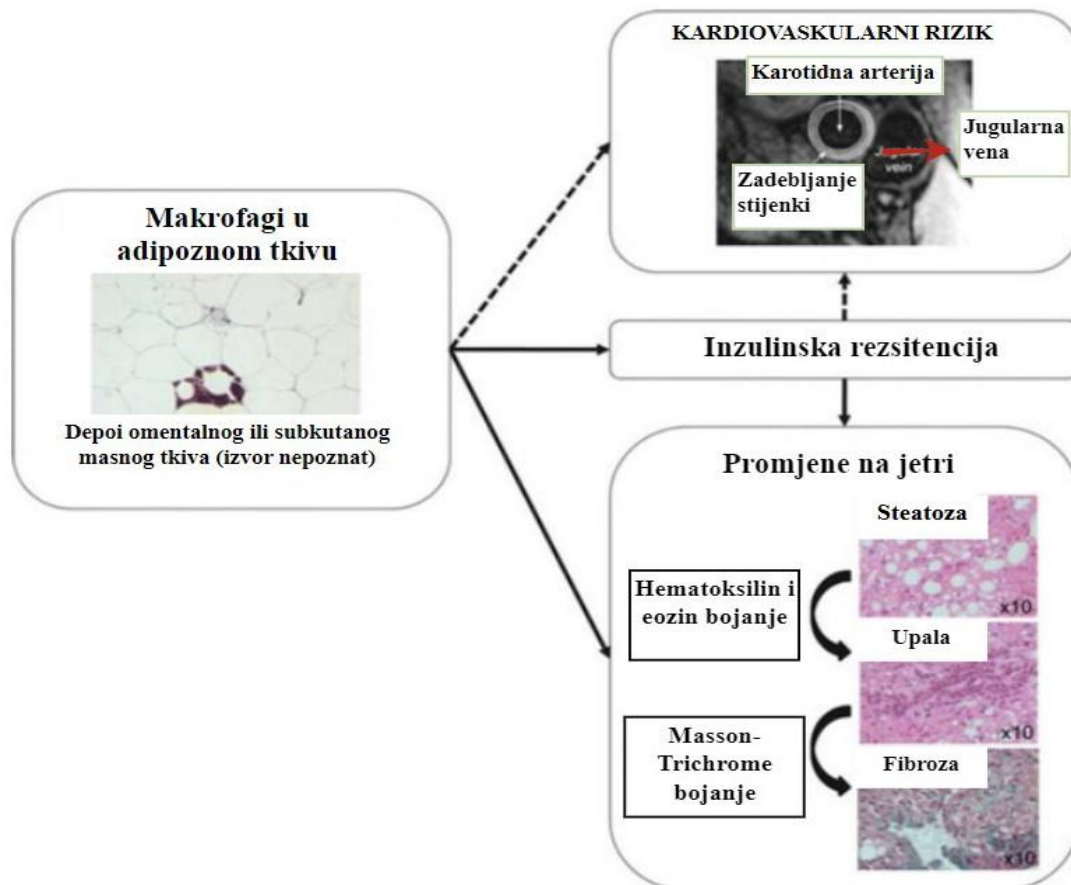
upalom i makrofagima značajno su bili povećani kod miševa s pretilošću izazvanom dijetom i genetikom. Masa tijela i veličina adipocita pokazali su se kao snažni indikator postotka makrofaga u masnom tkivu (DALMAS i sur., 2017.). Studija je također dokazala kako u mršavih miševa postotak makrofaga u masnom tkivu nikad ne prerasta 10%, dok kod pretilih miševa taj postotak raste i do 50% (WEISBERG i sur., 2003.). Također oštećenje adipocita zbog sustavne fagocitoze, koju makrofagi uzrokuju u pretilih životinja sa većim postotkom masnog tkiva, ipak dokazuju isključivo negativan utjecaj istih na masno tkivo (DALMAS i sur., 2017.).

Daljnje studije usmjerile su se na određivanje fenotipa koji makrofagi preuzimaju tijekom razvoja pretilosti, pri čemu makrofagi iz protuupalnog M2 stanja prelaze u proupalni M1 stadij. U mršavih miševa je također opet dokazano kako većina makrofaga zadržava početno protuupalno M2 stanje te je njihov postotak uglavnom konstantan, dok kod pretilih miševa većina makrofaga prelazi u proupalni M1 stadij te postotak makrofaga uglavnom uvijek raste (DALMAS i sur., 2017.).

Kod miševa sa odstranjenim MGL1 (*engl. macrophage galactose factor-1*) markerom prijelaz M2 makrofaga u M1 se nije događala, a manji postotak makrofaga koji je ipak prešao u M1 fenotip vratio se nakon određenog vremena u M2 (WESTCOTT i sur., 2009.). Studije su također pokazale da smrt adipocita u masnom tkivu postepeno raste te je povezana s regrupacijom makrofaga i njihovim prijelazom iz M2 u M1 fenotip. Nakon dugotrajne prehrane bogate mastima, može doći do povratka u M2 fenotip, što može predstavljati adaptivni odgovor za obnavljanje homeostaze masnog tkiva (WESTCOTT i sur., 2009.; DALMAS i sur., 2017.).

2.3.4. Pridružene komplikacije upale masnog tkiva i pretilosti

Dobro je poznato kako je pretilost popraćena s nizom metaboličkih i kardiovaskularnih komplikacija. Trenutno kliničke studije i eksperimentalni dokazi sugeriraju vezu između infiltracije makrofaga i inzulinske rezistencije, kao i kardiovaskularnog rizika te promjena na jetri (Slika 16) (DALMAS i sur., 2017.).



Slika 16. Potencijalni odnos između makrofaga infiltriranih u masno tkivo i pretilosti sa komorbiditetima. Inzulinska rezistencija je faktor koji povezuje makrofage u masnom tkivu s promjenama na jetri. Relativni doprinos upale omentalnog naspram potkožnog masnog tkiva može se razlikovati ovisno o komorbiditetu. Isprekidane strelice označavaju nedostatak kliničkih i eksperimentalnih dokaza za tu vezu. Presjek karotidne arterije prikazan magnetskom rezonancijom preuzet od Skiltona i sur., 2009., bojanje upalnih promjena provedeno je hematoksilinom i eozinom, a fibrotičnih promjena Masson-Trichrome bojanjem (Prilagođeno prema: DALMAS i sur., 2017.).

2.3.4.1. Povezanost infiltracije makrofaga i inzulinske rezistencije

Visoki postotak masnog tkiva glavni je izvor upalnih medijatora koji doprinose razvoju inzulinske rezistencije, poput $\text{TNF-}\alpha$ i proupalnih citokina (IL-6 i $\text{IL-1}\beta$), koje izlučuju i adipociti i makrofagi (SCHERER, 2006.). $\text{TNF-}\alpha$ i IL-6 potiču pojačanu lipolizu i tako povećavaju razinu slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji, a to rade tako da aktiviraju mitogen-aktivne protein kinaze, kinaze povezane s izvanstaničnim signalom i povišenjem unutarstaničnog cAMP-a. Sve navedeno posljedično pridonosi povećanoj proizvodnji glukoze

u jetri (HOTAMISLIGIL i sur., 1995.). Različiti citokini i kemokini proizvedeni u upaljenom masnom tkivu aktiviraju unutarstanične putove koji potiču razvoj inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (SHOELSON i sur., 2006.).

Istraživanja na miševima pokazala su kako makrofagi u masnom tkivu induciraju sistemsku inzulinsku rezistenciju manipulacijom samog broja makrofaga (WEISBERG i sur., 2003.), a proporcionalno povećani broj makrofaga u masnom tkivu povezan je sa stupnjem poremećaja homeostaze glukoze (KAMEI i sur., 2006.) Kliničke studije pokazale su obrnuto proporcionalni odnos između ekspresije markera makrofaga CD68 (*engl. cluster of differentiation 68*) u potkožnom masnom tkivu i osjetljivosti na inzulin (DALMAS i sur., 2017.).

Također, nedavna istraživanja pokazuju da su pretili miševi s povećanim brojem makrofaga u potkožnom masnom tkivu inzulinski jednako rezistentni kao i miševi s normalnim postotkom potkožnog masnog tkiva (APOVIAN i sur., 2008.). Međutim, kod morbidne pretilosti nije utvrđena takva povezanost, jer nije pronađena korelacija između makrofaga u masnom tkivu i parametara inzulinske rezistencije u krvi (DALMAS i sur., 2017.). Također, prekomjerni unos ugljikohidratne hrane brzo je izazvao stanje inzulinske rezistencije kod zdravih ispitanika, iako kod takvih životinja nije došlo do značajne promjene u akumulaciji makrofaga u masnom tkivu (TAM i sur., 2010.).

2.3.4.2. Promjene na jetri povezane s infiltracijom makrofaga

Iako je nedavno procijenjena povezanost tvari koje luči masno tkivo i oštećenja jetre kod ljudi, isto još uvijek nije dokazano za životinje. Kod ispitane populacije pretilih pacijenata razine leptina i TNF- α nisu bile značajno povezane s oštećenjima na jetri. Međutim kod pacijenata s fibromatoznom upalom parenhima jetre dokazana je izrazito niska razina adiponektina (CACCELLO i sur., 2006.).

Inzulinska rezistencija potencijalno može odgovoriti na ovo pitanje, kako i ona sama pridonosi patološkim mehanizmima koji dovode do steatoze jetre, upale i fibroze. Istraživanja su pokazala da nakupljanje makrofaga u omentalnom masnom tkivu samo po sebi nije dovoljno kako bi se razvila steatoza jetre, ali pridonosi njenom pogoršanju kod pacijenata sa već razvijenom i dijagnostificiranom inzulinskom rezistencijom (TORDJMAN i sur., 2009.).

Također ova zapažanja podupire istraživanje koje pokazuje kako količina visceralnog masnog tkiva može biti povezana s upalom i fibrozom jetre, neovisno o razvoju inzulinske rezistencije (VAN DER POORTEN i sur., 2007.). Potrebno je identificirati čimbenike, proupalne citokine, slobodne masne kiseline i adipokine, koji prenose upalne signale iz omentalnog masnog tkiva u jetru. Povećane koncentracije IL-6, izmjerene u portalnoj veni kod pretilih pacijenata, također sugeriraju ulogu ovog citokina u oštećenju jetre kod pretilosti (FONTANA i sur, 2007.)

3. ZAKLJUČCI

1. Masno tkivo možemo prema anatomskoj poziciji, histološkoj građi i funkciji podijeliti na smeđe i bijelo masno tkivo.
2. Smeđe masno tkivo primarno se nalazi u potkožju, intraperitonealno i intratorakalno, dok se bijelo masno tkivo nalazi samo potkožno i intraabdominalno. Adipociti smeđeg masnog tkiva histološki sadrže više lipidnih kapljica nasuprot adipocita bijelog masnog tkiva sa isključivo jednom kapljicom lipida.
3. Primarna funkcija smeđeg masnog tkiva je proizvodnja topline u razdobljima poremećene termogeneze sa povećanim unosom glukoze, pri čemu aktivno stupa u interakciju s ostalim organskim sustavima
4. Uloga bijelog masnog tkiva, osim skladišta energije, je aktivno sudjelovanje u metaboličkim procesima organizma putem metaboličkih puteva kao što su lipogeneza i lipoliza.
5. Kao endokrini organ, masno tkivo izlučuje leptin i adiponektin, kao dva osnovna hormona, čija primarna uloga je regulacija apetita i metabolizma. Poremećaji u njihovom izlučivanju ili djelovanju na receptore su povezani s pretilošću.
6. Od ostalih čimbenika masno tkivo još izlučuje retinol vezni protein-4, rezistin, faktor nekroze tumora alfa i interleukin-6, čija je uloga znatno manja u odnosu na leptin i adiponektin.
7. Pretilost uzrokuje smanje izlučivanje adiponektina, pri čemu dolazi do smanjenja protuupalnog djelovanja hormona i začaranog kruga nakupljanja makrofaga u masnom tkivu.
8. Kao sudionik u imunološkoj reakciji i upalnom odgovoru, masno tkivo akumulira makrofage i tako potiče upalnu reakciju u adipocitima, što je dodatno pojačano kod pretilosti.
9. Oštećenja u masnom tkivu mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju kao i oštećenja na drugim organskim sustavima, kao što su kardiovaskularni sustav i jetra.

4. LITERATURA

AHMADIN, M. Y. WANG, H. S. SUL (2009): Lipolysis in adipocytes. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 42, 555-559.

DOI:10.1016/j.biocel.2009.12.009

AL-KURAI SHY, H. (2020): The Associations between Retinol Binding Protein-4 and Cardiometabolic Profile: Intertwined-Intricate Relationship. *BBRJ.* 4, 6-20.

DOI: 10.4103/bbrj.bbrj_6_20

APOVIAN, C. M., S. BIGORNIA, M. MOTT, R. M. MEYERS, U. JAGADISH, G. MANANA, M. MCDONNELL, D. HESS, L. JOSEPH, N. GOKCE (2008): Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 1654–1659.

DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.170316

BJURSELL, M., A. AHMMARK, Y. BOHLOOLY, L. WILLIAM-OLSSON, M. RHEDIN, X. R. PENG, K. PLOJ, A. K. GERDIN, G. ARNERUP, A. ELMGREN, A. L. BERG, J. OSCARSSON, D. LINDEN (2007): Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes* 56, 583–593.

DOI: 10.2337/db06-1432

BLACK, R. A., C. T. RAUCH, C. J. KOZLOSKY, J. J. PERCHON, J. L. SLACK, M. F. WOLFSON, B. J. CASTNER, K. L. STCCKING, P. REDDY, S. SRINIVASAN, N. NELSON, N. BOIANI, K. A. SCHOOLEY, M. GERHART, R. DAVIS, J. N. FITZNER, R. S. JOHNSON, R. J. PAXTON, C. J. MARCH, D. P. CERRETTI (1997): A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 385, 729–733.

DOI: 10.1038/385729a0

BOSCHMANN, M. (2001): Heterogeneity of Adipose Tissue Metabolism. In: *Adipose Tissue* (KLAUS, S.), Landes Bioscience, Texas, pp. 134-135.

CACCELLO R, J. TORDJMAN, C. POITOU, G. GUILHEM, J. L. BOUILLOT, D. HUGOL, C. COUSSIEU, A. BASDEVANT, A. BAR HEN, P. BEDOSSA, M. GUERREMILLO, K. CLEMENT (2006): Increased infiltration of macrophages in omental adipose

tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 55, 1554–1561.

DOI: 10.2337/db06-0133

CAESAR, R., M. MANIERI, T. KELDER, M. BOEKSCHOTEN, C. EVELO, M. MULLER, T. KOOISTRA, S. CINTI, R. KLEEMANN, C. A. DREVON (2010): A combined transcriptomics and lipidomics analysis of subcutaneous, epididymal and mesenteric adipose tissue reveals marked functional differences. *PLoS Biol.*, e1152.

DOI: 10.1371/journal.pone.0011525

CARSWELL, E. A., L. J. OLD, R. L. KASSEL, S. GREEN, N. FIORE, B. WILLIAMSON (1975): An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 72, 3666–3670.

DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666

CHEN, A., S. MUMICK, C. ZHANG, J. LAMB, H. DAI, D. WEINGARTH, J. MUDGETT, H. CHEN, D. J. MACNEIL, M. L. REITMAN, S. QIAN (2005): Diet induction of monocyte chemoattractant protein-1 and its impact on obesity. *Obes. Res.* 13, 1311–1320.

DOI: 10.1038/oby.2005.159

CHEN, G. Y., G. NUNEZ (2010): Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 10, 826–837.

DOI: 10.1038/nri2873

CINTI, S. (2001): Morphology of the Adipose Organ. In: *Adipose Tissue* (KLAUS, S.), Landes Bioscience, Texas, pp. 11-18.

CINTI, S., G. MITCHELL, G. BARBATELLI, I. MURANO, E. CERESI, E. FALIOIA, S. WANG, M. FORTIER, A. S. GREENBERG, M. S. OBIN (2005): Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.* 46, 2347–2355.

DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200

COHEN, P., B. M. SPIEGELMAN (2015): Brown and beige fat: molecular parts of a thermogenic machine. *Diabetes* 64, 2346–2351.

DOI: 10.2337/db15-0318

COHEN, P., C. ZHAO, X. CAI, J. M. MONTEZ, S. C. ROHANI, P. FEINSTEIN, P. MOMBARTS, J. M. FRIEDMAN (2001): Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J. Clin. Invest.* 108, 1113–1121.

DOI: 10.1172/JCI13914

CORPELEIJN, E., W. H. SARIS, E. H. JANSEN, P. M. ROEKAERTS, E. J. FESKENS, E. E. BLAAK (2005): Postprandial interleukin-6 release from skeletal muscle in men with impaired glucose tolerance can be reduced by weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5819–5824.

DOI: 10.1210/jc.2005-0668

COTTAM, D. R., P. A. SCHAEFER, G. W. SHAFTAN, L. VELCU, L. D. GEORGE ANGUS (2002): Effect of surgically-induced weight loss on leukocyte indicators of chronic inflammation in morbid obesity. *Obes. Surg.* 12, 335–342.

DOI: 10.1381/096089202321088101

DAHLMAN, I., M. KAAMAN, T. OLSSON, G. D. TAN, A. S. T. BICKERTON, K. WAHLEN, J. ANDERSSON, E. ARVIDSSON NORDSTROM, L. BLOMQUIST, A. SJOGREN, M. FORSGREN, A. ATTERSAND, P. ARNER (2005): A unique role of monocyte chemoattractant protein 1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 5834–5840.

DALMAS, E., J. TORDJMAN, M. GUERRE-MILLOL, K. CLEMENTL (2017): Macrophages and Inflammation. In: *Adipose tissue biology*. 2nd ed. (SYMONDS, M., E.), Springer, Crnh-Ile de France, pp. 338-362.

DAVIS, J. E., N. K. GABLER, J. WALKER-DANIELS, M. E. SPURLOCK (2008): Tlr-4 deficiency selectively protects against obesity induced by diets high in saturated fat. *Obesity (Silver Spring)*. 16, 1248–1255.

DOI: 10.2337/diabetes.54.8.2305

DODSON, M.V., G.J. HAUSMAN, L. GUAN, M. DU, T.P. RASMUS-SEN, S.P. POULOS, P. MIR, W.G . BERGEN, M.E . FERRYHOUGH, D.C. MAFARLAND, R.P. RHOADS, B. SORER, J.M. REECY, S.G . VELLEMAN, Z. JIANG (2010): Lipid

metabolism, adipocyte depot physiology and utilization of meat animals as experimental models for metabolic research. *Int. J. Biol. Sci.* 6, 691–699.

FAIN, J. N., A. K. MADAN, M. L. HILER, P. CHEEMA, S. W. BAHOUTH (2004): Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145, 2273–2282.

DOI: 10.1210/en.2003-1336

FARKAS, V., G. KELENYI, A. SANDOR (1999): A dramatic accumulation of glycogen in the brown adipose tissue of rats following recovery from cold exposure. *Arch. Biochem. Biophys.* 365, 54–61.

DOI: 10.1006/abbi.1999.1157

FARMER, S., R. (2006): Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell. Metab.* 4, 263–273.

DOI: 10.1016/j.cmet.2006.07.001

FILKOVA, M., M. HALUZIK, S. GAY, L. SENOLTS (2009): The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin. Immunol.* 133, 157–170.

DOI: 10.1016/j.clim.2009.07.013

FONTANA, L., J. C. EAGON, M. E. TRUJILLO, P. E. SCHERER, S. KLEIN (2007): Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes* 56, 1010–1013.

DOI: 10.2337/db06-1656

FORMOLO, D., T. LEE (2019): Increasing Adiponergic System Activity as a Potential Treatment for Depressive Disorders. *Mol. Neurobiol.* 56, 7966-7976.

DOI:10.1007/s12035-019-01644-3

FOSTER, D. O., M. L. FRYDMAN (1979): Tissue distribution of cold-induced thermogenesis in conscious warm or cold acclimated rats reevaluated from changes in tissue blood flow: the dominant role of brown adipose tissue in the replacement of shivering by nonshivering thermogenesis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 57, 257–270.

DOI: 10.1139/y79-039

FRUEBIS, J., T. S. TSAO, S. JAVORSCHI, D. EBBETS-REED, M. R. ERICKSON, F. T. YEN, B. E. BIHAIN, H. F. LODISH (2001): Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 2005–2010.

DOI: 10.1073/pnas.98.4.2005

GESTA., S., C. R. KAHN (2017): White Adipose Tissue. In: *Adipos tissue biology*. 2nd ed. (SYMONDS, M., E.), Springer, Boston, pp. 220-256.

GHANIM, H., A. ALJADA, D. HOFMEYER, T. SYED, P. MOHANTY, P. DANDONA (2004): Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* 110, 1564–157.

DOI: 10.1161/01.CIR.0000142055.53122.FA

GORDON, S. (2003): Alternative activation of macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 3, 23–35.

DOI: 10.1038/nri978

GORDON, S., P. R. TAYLOR (2005): Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 5, 953–964.

DOI: 10.1038/nri1733

GRAHAM, T. E., Q. YANG, M. BLUHER, A. HAMMARSTEDT, T. P. CIARALDI, R. R. HENRY, C. J. WASON, A. OBERBACH, P. A. JANSSON, U. SMITH, B. B. KAHN (2006): Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N. Engl. J. Med.* 354, 2552–2563.

DOI: 10.1056/NEJMoa054862

HANKIR, M. K., M. KLINGENSPOR (2018): Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO Rep.* 19, 1-13.

DOI: 10.15252/embr.201846404

HARDIE, L. J., N. GUILHOT, P. TRAYHURN (1996): Regulation of leptin production in cultured mature white adipocytes. *Horm. Metab. Res.* 28, 685–689.

DOI: 10.1055/s-2007-979878

HOCKING, S. L., L. E. WU, M. GUILHAUS, D. J. CHISHOLM, D. E. JAMES (2010): Intrinsic depot-specific differences in the secretome of adipose tissue, preadipocytes, and adipose tissue-derived microvascular endothelial cells. *Diabetes* 59, 3008–3016.

DOI: 10.2337/db10-0483

HOENE, M., C. WEIGERT (2008): The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes. Rev.* 9, 20–29.

DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x

HOGGARD, N., P. TRAYHURN, D. V. RAYNER (2001): White Adipose Tissue as a Secretory Organ: Leptin and Other Secreted Proteins. In: *Adipose Tissue* (KLAUS, S.), Landes Bioscience, Texas, pp. 159-161.

HOLCOMB, I. N., R. C. KABAKOFFK, B. CHAN, T. W. BAKER, A. GURNEY, W. HENZEL, C. NELSON, H. B. LOWMAN, B. D. WRIGHT, N. J. SKELTON, G. D. FRANTZ, D. B. TUMAS, F. V. JR-PEALE, D. L. SHELTON, C. C. HEBERT (2000): FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 19, 4046–4055.

DOI: 10.1093/emboj/19.15.4046

HOTAMISLIGIL, G. S., B. M. SPIEGELMAN (1994): Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43, 1271–1278.

DOI: 10.2337/diab.43.11.1271

HOTAMISLIGIL, G. S., P. ARNER, J. F. CARO, R. L. ATKINSON, B. M. SPIEGELMAN (1995): Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 95, 2409–2415.

DOI: 10.1172/JCI117936

HU, E., P. LING, B. M. SPIEGELMAN (1996): AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 271, 10697–10703.

DOI: 10.1074/jbc.271.18.10697

ITO, A., T. SUGANAMI, A. YAMANUCI, M. DEGAWA-YAMAUCI, M. TANAKA, R. KOUYAMA, Y. KOBAYASHI, N. NITTA, K. YASUDA, Y. HIRATA, W. A. KUZIEL,

M. TAKEYA, S. KANEGASAKI, Y. KAMEI, Y. OGAWA (2008): Role of CC chemokine receptor 2 in bone marrow cells in the recruitment of macrophages into obese adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 283, 35715–35723.

DOI: 10.1074/jbc.M804220200

KAMEI, N., K. TOBE, R. SUZUKI, M. OHSUGI, T. WATANABE, N. KUBOTA, N. OHTSUKA-KOWATARI, K. KUMAGAI, K. SAKAMOTO, M. KOBAYASHI, T. YAMAUCHI, K. UEKI, Y. OISHI, S. NISHIMURA, I. MANABE, H. HASHIMOTO, Y. OHNISHI, H. OGATA, K. TOKUYAMA, M. TSUNODA, T. IDE, K. MURAKAMI, R. NAGAI, T. KADOWAKI (2006): Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 281, 26602–26614.

DOI: 10.1074/jbc.M601284200

KENNEDY, G. C. (1953): The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. Roy. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 140, 578–596.

DOI: 10.1172/JCI117899

KIM, K. H., K. LEE, Y. S. MOON, H. S. SUI (2001): A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 276, 11252–11256.

DOI: 10.1074/jbc.C100028200

KLINGENSPOR, M., A. BAST, F. BOLZEL, Y. LIL, S. MAURERL, S. SCHWEIZER, M. WILLERSHAUSER, T. FROMME (2017): Brown Adipose Tissue. In: *Adipose tissue biology*. 2nd ed. (SYMONDS, M., E.), Springer, Germany, pp. 138-186.

KLOTING, N., T. E. GRAHAM, J. BERNDT, S. KRALISCH, P. KOVACS, C. J. WASON, M. FASSHAUER, M. R. SCHON, M. STUMVOLL, M. BLUHER, B. B. KAHN (2007): Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell. Metab.* 6, 79–87.

DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.002

KORBONITS, M., P. J. TRAINER, J. A. LITTLE, R. EDWARDS, P. G. KOPLEMAN, G. M. BESSER, F. SVEC, A. B. GROSSMAN (1997): Leptin levels do not change acutely

with food administration in normal or obese subjects, but are negatively correlated with pituitary-adrenal activity. *Clin. Endocrinol. Oxford* 46,751–75.

KUREBAYASHI, S., S. SUMITANI, S. KASAYAMA, A. M. JETTEN, T. HIROSE (2001): TNF-alpha inhibits 3T3 -L1 adipocyte differentiation without downregulating the expression of C/EBPbeta and delta. *Endocr. J.* 48, 249–253.

LEE, G. H., R. PROENCA, J. M. MONTEZA, K. M. CARROLL, J. G. DARVISHADEH, J. I. LEE, J. M. FRIEDMAN (1996): Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379, 632–635.

DOI: 10.1038/379632a0

LEE, J. H., J. W. BULLEN, V. L. STOYNEVA, C. S. MANTZOROS (2005): Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am. Physiol. Endocrinol. Metab.* 288, E625–E632.

DOI: 10.1152/ajpendo.00184.2004

LORD, G. M., G. MATARESE, J. K. HOWARD, R. J. BAKER, S. R. BLOOM, R. I. LECHLER (1998): Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 394, 897–901.

DOI: 10.1038/29795

LUONG, Q., J. HUANG, K. Y. LEE (2019): Deciphering White Adipose Tissue Heterogeneity. *Biology*. 8, 2-23.

DOI: 10.3390/biology8020023

MA, S. W., D. O. FOSTER (1986): Uptake of glucose and release of fatty acids and glycerol by rat brown adipose tissue in vivo. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64, 609–614.

DOI: 10.1139/y86-101

MINN, A. H., N. B. PATTERSON, S. PACK, S. C. HOFFMANN, O. GAVRILOVA, C. VINSON, D. M. HARLAN, A. SHALEV (2003): Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 310, 641-645.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.09.061

MOHAMED-ALI, V., J. H. PINKNEY, S. W. COPPACK (1998): Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22, 1145–1158.

DOI: 10.1038/sj.ijo.0800770

MORASH, B. A., E. UR, G. WIESNER, J. ROY, M. WILKINSON (2004): Pituitary resistin gene expression: effects of age, gender and obesity. *Neuroendocrinology* 79, 149–156.

DOI: 10.1159/000077273

MORIOKA, T., E. ASILMAZ, J. HU, J. F. DISHINGER, A. J. KURPAD, C. F. ELIAS, H. LI, J. K. ELMQUIST, R. T. KENNEDY, R. N. KULKARNI (2007): Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J. Clin. Invest.* 117, 2860–2868.

DOI: 10.1172/JCI30910

MOSSER, D. M., J. P. EDWARDS (2008): Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 958–996.

DOI: 10.1038/nri2448

OLESHCHUK, O., H LOI (2017): Leptin resistance and type 2 diabetes. *Int. J. Med. Res.* CC BY-NC. 4, 15-21.

DOI:10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.1.7563

PETRUSCHKE, T., H. HAUNER (1993): Tumor necrosis factor-alpha prevents the differentiation of human adipocyte precursor cells and causes delipidation of newly developed fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 742–747.

DOI: 10.1210/jcem.76.3.8445033

POND, C.M. (2017): The Evolution of Mammalian Adipose Tissues. In: *Adipose tissue biology*. 2nd ed. (SYMONDS, M., E.), Springer, pp. 6-10.

PUCHALSKI, W., H. BOCKLER, G. HELDMAIER, M. LANGEFELD (1987): Organ blood flow and brown adipose tissue oxygen consumption during noradrenaline-induced nonshivering thermogenesis in the Djungarian hamster. *J. Exp. Zool.* 242, 263–271.

DOI: 10.1002/jez.1402420304

RAHMOUNI, K., W. G. HAYNES (2004): Leptin and the cardiovascular system. *Recent Prog. Horm. Res.* 59, 224-44.

DOI:10.1210/rp.59.1.225

ROSEN, E. D., B. M. SPIEGELMAN (2014): What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 156, 20–44.

DOI: 10.1016/j.cell.2013.12.012

SALADIN, R., V. P. DE, M. GUERRE-MILLO, A. LETURQUE, J. GIRARD, B. STAELS, J. AUWERX (1995): Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377, 527–529.

DOI: 10.1038/377527a0

SCHERER, P. E. (2006): Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55, 1537–1545.

DOI: 10.2337/db06-0263

SCHERER, P. E., S. WILLIAMS, M. FORGLIANO, G. BALDINI, H. F. LODISH (1995): A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 270, 26746–26749.

DOI: 10.1074/jbc.270.45.26746

SCHOLANDER, P. F., R. HOCK, V. WALTERS, F. JOHNSON, L. IRVING (1950a): Heat regulation in some arctic and tropical mammals and birds. *Biol. Pharm. Bull.* 99, 237–258.

DOI: 10.2307/1538741

SHI, H., M. V. KOKOEVA, K. INOUE, I. TZAMELI, H. YIN, J. S. FLIER (2006): TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 116, 3015–3025.

DOI: 10.1172/JCI28898

SHOELSON, S.E., J. LEE, A. B. GOLDFINE (2006): Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 116, 1793–1801.

DOI: 10.1172/JCI29069

SKURK, T., C. ALBERTI-HUBER, C. HERDER, H. HAUNER (2007): Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 1023–1033.

DOI: 10.1210/jc.2006-1055

SLIEKER, L. J., K. W. SLOOP, P. L. SURFACE, A. KRIAUCIUNAS, F. LAQUIER, J. MANETTA, J. BUE-VALLESKEY, T. W. STEPHENS (1996): Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J. Biol. Chem.* 271, 5301–5304.

DOI: 10.1074/jbc.271.10.5301

STEFAN, N., A. M. HENNIGE, H. STAIGER, J. MACHANN, F. SCHICK, E. SCHLEICHER, A. FRITSCH, H. U. HARING (2007): High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans. *Diabetes Care* 30, 1173 –1178.

DOI: 10.2337/dc06-2342

STEPPAN, C. M., S. T. BAILEY, S. BHAT, E. J. BROWN, R. R. BANERJEE, C. M. WRIGHT, H. R. PATEL, R. S. AHIMA, M. A. LAZAR (2001a): The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307–312.

DOI: 10.1038/35053000

SUGANAMI, T., J. NISHIDA, Y. OGAWA (2005): A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* 25, 2062–2068.

DOI: 10.1161/01.ATV.0000183883.72263.13

TAM, C. S., A. VIARDOT, K. CLEMENT, J. TORDJMAN, K. TONKS, J. R. GREENFIELD, L. V. CAMPBELL, D. SAMOCHA-BONET, L. K. HEILBRONN (2010): Short-term overfeeding may induce peripheral insulin resistance without altering subcutaneous adipose tissue macrophages in humans. *Diabetes* 59, 2164–2170.

DOI: 10.2337/db10-0162

TARTAGLIA, L. A., M. DEMBSKI, X. WENG, N. DENG, J. CULPEPPER, R. DEVOS, G. J. RICHARDS, L. A. CAMPFIELD, F. T. CLARK, J. DEEDS, C. MUIR, S. SANKER, A. MORIARTY, K. J. MOORE, J. S. SMUTKO, G. G. MAYS, E. A. WOOL, C. A.

MONROE, R. I. TEPPER (1995): Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83, 1263–1271.

DOI: 10.1016/0092-8674(95)90151-5

TORDJMAN, J., C. POITOU, D. HUGOL, J. L. BOUILLOT, A. BASDEVANT, P. BEDOSSA, M. GUERRE-MILLO, K. CLEMENT (2009): Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *J. Hepatol.* 51, 354–362.

DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.031

TRAYHURN, P. (2022.): Brown Adipose Tissue: A Short Historical Perspective. In: *Brown Adipose Tissue, Methodes and Protocols.* (GUERTIN D. A., WOLFRUM C.), Humana Press, Hertfordshire, pp. 16-17.

VAN DER POOTEN, D., D. T. KENNY, T. BUTLER, J. GEORGE (2007): Liver disease in adolescents: a cohort study of high-risk individuals. *Hepatology* 46, 1750–1758.

DOI: 10.1002/hep.21918

VAN ZEE, K. J., T. KOHNO, E. FISCHER, C. S. ROCK, L. L. MOLDAWER, S. F. LOERY (1992): Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 4845–4849.

DOI: 10.1073/pnas.89.11.4845

WEISBERG, S. P., D. MCCANN, M. DESAI, M. ROSENBAUM, R. L. LEIBEL, A. W. FERRANTE JR (2003): Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 112, 1796–1808.

DOI: 10.1172/JCI19246

WESTCOTT, D. J., J. B. DELPROPOSTO, L. M. GELETKA, T. WANG, K. SINGER, A. R. SALTIEL, C. N. LUMBERG (2009): MGL1 promotes adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating 7/4hi monocytes in obesity. *J. Exp. Med.* 206, 3143–3156.

DOI: 10.1084/jem.20091333

XING, H., J. P. NORTHROP, J. R. GROVE, K. E. KILPATRICK, J. L. SU, G. M. RINGOLD (1997): TNF alpha-mediated inhibition and reversal of adipocyte

differentiation is accompanied by suppressed expression of PPARgamma without effects on Pref-1 expression. *Endocrinology* 138, 2776–2783.

XU, H., G. T. BARNES, Q. YANG, G. TAN, D. YANG, C. J. CHOU, J. SOLE, A. NICHOLS, J. S. ROSS, L. A. TARTAGLIA, H. CHEN (2003): Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 112, 1821–1830.

DOI: 10.1172/JCI19451

YAMAUCHI, T., J. KAMON, H. WAKI, Y. TERAUCHI, N. KUBOTA, K. HARA, Y. MORI, T. IDE, K. MURAKAMI, N. TSOBOYAMA-KASAOKA, O. EZAKI, Y. AKANUMA, O. GAVRILOVA, C. VINSON, M. L. REITMAN, H. KAGECHIKA, K. SHUDO, M. YODA, Y. NAKANO, K. TOBE, R. NAGAI, S. KIMURA, M. TOMITA, P. FROGUEL, T. KADOWSKI (2001): The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat. Med.* 7, 941–946.

DOI: 10.1038/90984

YAMAUCHI, T., J. KAMON, Y. ITO, A. TSUCHIDA, T. YOKOMIZO, S. KITA, T. SUGIYAMA, M. MIYAGISHI, K. HARA, M. TSUNODA, K. MURAKAMI, T. OHTEKI, S. UCHIDA, S. TAKEKAWA, H. WAKI, N. H. TSUNO, Y. SHIBATA, Y. TERAUCHI, P. FORGUEL, K. TOBE, S. KOYASU, K. TAIRA, T. KITAMURA, T. SHIMIZU, R. NAGAI, T. KADOWAKI (2003): Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423, 762–769.

DOI: 10.1038/nature01705

YANG, Q., T. E. GRAHAM, N. MODY, F. PREITNER, O. D. PERONI, J. M. ZABOLOTNY, K. KOTANI, L. QUARDO, B. B. KAHN (2005): Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436, 356–362.

DOI: 10.1038/nature03711

YANG, R. Z., M. J. LEE, H. HONG, T. POLLIN, A. S. RYAN, B. J. NICKLAS, S. SNITKER, R. B. HORENSTEIN, K. HULL, N. H. GOLDBERG, A. P. GOLDBERG, A. R. SHULDINER, S. K. FRIED, D. W. GONG (2006): Acute-phase serum amyloid A: an

inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Med.* 3, e287.

DOI: 10.1371/journal.pmed.0030287

YE, J. (2009): Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int. J. Obes. Lond.* 33, 54–66.

YUDKIN, J. S., C. D. STEHOUWER, J. J. EMEIS, S. W. COPPACK (1999): C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19, 972–978.

DOI: 10.1161/01.atv.19.4.972

ZIEGLER-HEITBROCK, L. (2007): The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 81, 584–592.

DOI: 10.1189/jlb.0806510

5. SAŽETAK

Uloga masnog tkiva kao endokrinog organa u regulaciji metabolizma i imunskog odgovora
domaćih životinja

Lorena Zorković

Masno tkivo prema anatomskoj poziciji, histološkoj građi i funkciji možemo podijeliti na smeđe i bijelo masno tkivo. Anatomski smeđe masno tkivo se nalazi potkožno, intraperitonealno i intratorakalno. Primarna uloga smeđeg masnog tkiva je proizvodnja topline sa povećanim unosom glukoze kako bi se ispravila poremećena termogeneza i kako bi se uspostavile fiziološke funkcije u organizmu. Bijelo masno tkivo se nalazi u potkožju i intraabdominalno. Uključeno je u metaboličke puteve lipogeneze, gdje potiče prelazak glukoze u masne kiseline i kao takve ih zatim skladišti ili otpušta u cirkulaciju. Nastale masne kiseline esterifikacijom prelaze u trigliceride i kao takve odlaze u cirkulaciju, nakon čega mogu biti iskorištene kao izvor energije u stanicama. Kao endokrinološki organ, masno tkivo izlučuje najvećim dijelom hormone leptin i adiponektin. Primarna uloga leptina je regulacija apetita djelovanjem na receptore u hipotalamusu, dok adiponektin ima protuupalno djelovanje čime sprečava nastanak metaboličkog sindroma i nakupljanje masti. Masno tkivo također izlučuje retinol vezni protein-4 (RBP4), rezisitin, faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) i interleukin-6 (IL-6). Uloga masnog tkiva u imunskom odgovoru povezana je s nakupljanjem makrofaga, što je potaknuto s pretilošću. Visoka razina masti uzrokuje smanjeno izlučivanje adiponektina i kroničnu upalu u organizmu, pri čemu se masno tkivo nalazi u konstantnoj fazi upale niske razine. Regrupacija makrofaga u masnom tkivu i hipertrofija adipocita stvara parakrini odnos sa stalnim dotokom makrofaga u masno tkivo i povećanjem stupnja već postojeće upale. Nakupljanje makrofaga u masnom tkivu također djeluje štetno na ostale organske sustave kao što su kardiovaskularni sustav i jetra. Smanjeni učinci adiponektina dovode do oštećenja endotela krvnih žila pomoću TNF- α . Potencijalni razvoj inzulinske rezistencije, također posredovan nakupljanjem makrofaga u masnom tkivu, pak dovodi do oštećenja jetre, dodatno pogoršavajući stanje kod pacijenata s već dijagnosticiranim bolestima jetre.

Ključne riječi: adipociti, leptin, adiponektin, citokini, makrofag, upala, inzulinska rezistencija

6. SUMMARY

The role of adipose tissue as an endocrine organ in the regulation of metabolism and immune response in domestic animals

Lorena Zorković

Adipose tissue can be classified into brown and white adipose tissue based on anatomical position, histological structure, and function. Anatomically, brown adipose tissue is located subcutaneously, intraperitoneally, and intrathoracically. The primary role of brown adipose tissue is heat production, with increased glucose uptake to correct impaired thermogenesis and to maintain physiological functions in the body. White adipose tissue is found subcutaneously and intra-abdominally. It is involved in the metabolic pathways of lipogenesis, promoting the conversion of glucose into fatty acids, which are then stored or released into the circulation. Through esterification, the resulting fatty acids are converted into triglycerides and enter the circulation, where they can be used as an energy source by cells. As an endocrine organ, adipose tissue predominantly secretes the hormones leptin and adiponectin. The primary role of leptin is appetite regulation through its action on hypothalamic receptors, while adiponectin has anti-inflammatory effects that prevent metabolic syndrome and fat accumulation. Adipose tissue also secretes retinol binding protein-4 (RBP4), resistin, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and interleukin-6 (IL-6). The role of adipose tissue in the immune response is linked to macrophage accumulation, which is stimulated by obesity. High fat levels lead to reduced adiponectin secretion and chronic inflammation in the body, with adipose tissue remaining in a state of low-level inflammation. Macrophage recruitment in adipose tissue and adipocyte hypertrophy create a paracrine relationship with a continuous influx of macrophages and an increase in the level of existing inflammation. Macrophage accumulation in adipose tissue also has adverse effects on other organ systems, such as the cardiovascular system and liver. Reduced effects of adiponectin lead to endothelial damage via TNF- α . Potential insulin resistance, also mediated by macrophage accumulation in adipose tissue, can lead to liver damage, further worsening the condition in patients with pre-existing liver diseases.

Key words: adipocytes, leptin, adiponectin, cytokines, macrophage, inflammation, insulin resistance

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24.7.1998. u Čakovcu. Osnovnu školu upisujem u Strahonincu, ali nakon godinu dana, zbog selidbe, drugi razred osnovne škole upisujem u Nedelišću. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisujem Gimnaziju Josipa Slavenskog, jezični smjer, u Čakovcu. Maturirala sam 2017. godine te nakon toga upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu zbog velikog interesa za područje biomedicinske znanosti i ljubavi prema životinjama. Na šestoj godini studija odrađivala sam stručnu praksu u “Veterinarskoj ambulanti mr. Kvakana”.