

Endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej w ujęciu historycznym

Endocrine function of adipose tissue in historical perspective

MARCELINA SPERLING, TERESA GRZELAK, KRYSZYNA CZYZEWSKA

Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych, Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Przez wieki tkanka tłuszczowa było uważana za miejsce magazynowania energii, a jej rolę w organizmie człowieka ograniczano do pełnienia funkcji termoizolacyjnej oraz ochronnej. Na przestrzeni lat zaobserwowano, że występowanie otyłości sprzyja rozwojowi licznych komplikacji zdrowotnych. Stanowiło to podstawę do podjęcia analiz dotyczących fizjologii i patologii tkanki tłuszczowej, na podstawie których stwierdzono, że tkanka tłuszczowa posiada zdolność wydzielania licznych biologicznie czynnych substancji. To przełomowe odkrycie zrewolucjonizowało dotychczasowe poglądy i stanowiło początek ery badań nad endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej, która trwa do dzisiaj.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, adipokiny, historia medycyny

For centuries, adipose tissue was considered as a place of energy storage and its role in the human body was limited to act as insulation and protection. Over the years it has been observed that obesity promotes the development of numerous health complications. For this reason the analyses of the physiology and pathology of adipose tissue were conducted. Their results revealed that the adipose tissue had the capacity to secrete a number of biologically active substances. This breakthrough revolutionized the current views and was the beginning of an era of research on endocrine function of adipose tissue, which continues to this day.

Key words: adipose tissue, adipokines, history of medicine

© Hygeia Public Health 2016, 51(4): 339-342

www.h-ph.pl

Nadano: 01.10.2015

Zakwalifikowano do druku: 10.10.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Marcelina Sperling

Zakład Biologii Chorób Cywilizacyjnych

Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Świećickiego 6, 60-781 Poznań

tel. 618 54 64 76, e-mail: msperling@ump.edu.pl

Nadmierny rozrost tkanki tłuszczowej jako przyczyna komplikacji zdrowotnych

Do początku XX w. tkanka tłuszczowa była postrzegana jako nieaktywny metabolicznie organ stanowiący rezerwuar energii zgromadzonej w postaci triacylogliceroli. Uważano, że jej rola ogranicza się do termoizolacji i ochrony przed mechanicznymi uszkodzeniami narządów wewnętrznych. Z tego względu zainteresowanie funkcjami fizjologicznymi i biochemicznymi tej tkanki było ograniczone [1]. W czasach prehistorycznych wspomniana zdolność do łatwego magazynowania energii zwiększała szansę na przeżycie w chłodnym klimacie oraz w warunkach ograniczonego dostępu do pożywienia. Wówczas nadwaga i otyłość były zjawiskiem rzadkim i mającym swoiste znaczenie estetyczne i kulturowe. Odzwierciedleniem tego mogą być odnalezione na terenie zachodniej Europy figurki Wenus paleolitycznych pochodzące sprzed ok. 20 tys. lat i przedstawiające kobiety o obfitych kształtach, które uznano za ówczesny symbol płodności [2]. Poglądy na temat wartości

estetycznych i kulturowych nadmiernej masy ciała na przestrzeni wieków ewoluowały, jednak związek pomiędzy otyłością a występowaniem komplikacji zdrowotnych, jako pierwsi zaobserwowali i udokumentowali już starożytni Grecy [4]. Hipokrates (460-370 p.n.e.) uważał, że osoby otyłe są bardziej niż ludzie szczupli narażone na nagłą śmierć. Z tego względu, w celu utrzymania należytnej masy ciała zalecał m.in. spożywanie jednego posiłku dziennie, przed którym zachęcał do picia rozcieńczonego wina. Ponadto podkreślał znaczenie codziennej aktywności fizycznej, w szczególności spacerów w lekkim ubraniu, a najlepiej nago, jeżeli warunki atmosferyczne ku temu sprzyjają [5, 6]. W literaturze medycznej temat powikłań zdrowotnych otyłości był szerzej podejmowany od XVIII w. George Cheyne (1671-1743), wybitny szkocki lekarz, który cierpiał na otyłość olbrzymią, uskarżał się na nadmierne otłuszczenie, płytki oddech, ospałość i apatyczność. W swoim dziele „An essay on health and long life” w części zatytułowanej „The Fat, unwieldy and over-grown” pisał: „...łatwiej jest

chronić zdrowie, niż je odbudowywać oraz zapobiegać chorobom niż je leczyć... bez pracy i ćwiczeń... chroniczne dolegliwości i szaleństwo w okresie starości są gwarantowane...”, sugerując w ten sposób, że otyłość jest ściśle powiązana z występowaniem licznych dysfunkcji zdrowotnych [7]. Temat zdrowotnych powikłań otyłości podjął również szkocki lekarz i chemik William Cullen (1710-1790). W pracy „First Lines of the Practice of Physic” powiązał nadmierną masę ciała z występowaniem przewlekłego zmęczenia, objawów dny moczanowej oraz trudności w oddychaniu [8].

Joannes Baptista Morgagni (1682-1771), włoski lekarz, anatom i patofizjolog w dziele „Epistola anatomica XXI”, opisał przypadek nagłej śmierci 74-letniej kobiety z otyłością olbrzymią i „męskim wyglądem” (*virili aspectu*). Podczas sekcji zwłok stwierdził u niej ogromną ilość tłuszczu w obrębie jamy brzusznej i w okolicy śródpiersia. W swoich kolejnych pośmiertnych eksperymentach zaobserwował, że tętnice osób z otyłością brzuszną charakteryzują się znaczną sztywnością. Na tej podstawie wysnuł wniosek, że kluczowe dla występowania powikłań otyłości jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie [9, 10]. Na początku XIX w., angielski chirurg William Wadd (1776-1829) w swojej pracy „Cursory Remarks on Corpulence”, przedstawił tym razem w sposób graficzny wyniki sekcji zwłok otyłego mężczyzny, potwierdzając przerosty tkanki tłuszczowej w obrębie narządów wewnętrznych [11, 12].

Dzięki przeprowadzonym badaniom i obserwacjom klinicznym, już w 1901 r. towarzystwa ubezpieczeniowe zaczęły wykorzystywać w swoich ofertach handlowych udokumentowane dowody naukowe mówiące, iż nadmierny rozrost tkanki tłuszczowej, zwłaszcza w obrębie brzucha, wiąże się ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością, a w związku z tym, z krótszą przewidywalną długością życia człowieka [13].

Obecnie w krajach, gdzie dostęp do pokarmu jest nieograniczony, nadmierna konsumpcja w połączeniu z siedzącym trybem życia doprowadziła do epidemii otyłości. Z kolei liczne choroby współtowarzyszące nadmiernej masie ciała skłoniły naukowców do zintensyfikowania badań dotyczących roli tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka, a doniesienia naukowe ostatnich dziesięcioleci przynosiły stopniową zmianę poglądów dotyczących roli tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka [14].

Kontrowersje wokół roli tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka

Do połowy XX w. za główny narząd odpowiedzialny za metabolizm tłuszczów w organizmie uważana była wątroba, natomiast rolę tkanki tłuszczowej w tym procesie postrzegano jako nieznaczącą. Jednak w 1948 r. Shapiro i Wertheimer opublikowali arty-

kuł „The physiology of adipose tissue” podważający dotychczasowy dogmat głoszący ograniczoną rolę metaboliczną tkanki tłuszczowej. Zacytowali wyniki badań *in vitro* dowodzące, że glukoza może zostać wykorzystana do syntezy kwasów tłuszczowych nie tylko w wątrobie, ale także w tkance tłuszczowej oraz podkreślające znaczącą rolę insuliny w tym procesie. Ponadto stwierdzili, że: „...kumulacja i metabolizm tłuszczu... są kontrolowane przez czynniki pochodzenia endokrynnego i nerwowego...” [15]. Artykuł ten stał się inspiracją dla naukowców z całego świata, a poznanie biologicznych funkcji adipocytów stało się przedmiotem tysięcy badań.

Mniej więcej w tym samym czasie zaobserwowano, że długotrwałe zmiany ilości energii dostarczanej z pożywieniem warunkują efektywność jej wydatkowania. Stwierdzono bowiem, że podczas restrykcji kalorycznej (zaburzenie równowagi pomiędzy poborem a wykorzystywaniem energii), prowadzącej do spadku masy ciała, zostaje uruchomiony mechanizm kompensacyjny, dzięki któremu przy ponownym nieograniczonym dostępie do pokarmu, zwierzęta przejadają się w celu osiągnięcia wyjściowej masy ciała. Obserwacja ta stanowiła podstawę „teorii lipostatu” Giulii Catignani Kennedy z 1953 r. Zgodnie z jej założeniami kontrola poboru pokarmu, a w związku z tym składu ciała, jest zależna od pewnego sygnału humoralnego generowanego proporcjonalnie do ilości tkanki tłuszczowej w organizmie. Sygnał ten docierając do mózgu miał determinować chęć przyjmowania pokarmu oraz regulować tempo metabolizmu [16, 17]. Poszukując dowodów potwierdzających tę hipotezę przeprowadzono liczne badania eksperymentalne, wykorzystując zwierzęce modele doświadczalne. Było to możliwe dzięki wcześniejszym dokonaniom organizacji *The Jackson Laboratory*, założonej przez amerykańskiego genetyka Clarence’a Cook’a Little, w której stworzono genetycznie modyfikowane myszy będące zwierzęcym modelem doświadczalnym otyłości i cukrzycy – *obese (ob/ob)* oraz *diabetic (db/db)* [18, 19]. Najbardziej spektakularne wyniki uzyskali w 1969 r. Douglas L. Coleman i Katharine P. Hummel. Ich badanie polegało na połączeniu myszy zdrowych, *ob/ob* oraz *db/db* w odpowiednio dobrane pary, poprzez boczne nacięcie skóry zwierząt i połączenie ich układów krwionośnych, co umożliwiło przepływ biologicznie czynnych substancji pomiędzy nimi. Z badań wynikało, że:

- połączenie otyłej myszy z mutacją *ob/ob* i myszy zdrowej skutkowało utratą masy ciała u zwierzęcia z mutacją
- połączenie otyłej myszy z mutacją *db/db* i myszy zdrowej spowodowało zahamowanie przyjmowania pokarmu oraz utratę masy ciała u dotychczas zdrowej myszy

– połączenie otyłej myszy z mutacją *ob/ob* i otyłej myszy z mutacją *db/db* doprowadziło do zaprzestania przyjmowania pokarmu oraz utraty masy ciała u zwierzęcia z mutacją *ob/ob* [20].

Na podstawie dokonanych obserwacji zasugerowano istnienie hormonu odpowiedzialnego za występowanie otyłości, który jest nieobecny u myszy *ob/ob*, natomiast obecny jednak nieefektywny u myszy *db/db*. Zidentyfikowanie wspomnianego czynnika, którego obecność postulowali badacze, zajęło blisko dwadzieścia lat [4]. Naukowcem, dla którego przedmiotem szczególnego zainteresowania stało się poznanie mechanizmu jaki warunkuje występowanie nadmiernej masy ciała oraz wzmożonego łaknienia był amerykański genetyk molekularny Jeffrey M. Friedman. Zespół naukowy pod jego kierownictwem rozpoczął poszukiwania produktu genu *ob* w latach 80. XX w., osiągając sukces w 1994 r. Było to możliwe dzięki wykorzystaniu nowoczesnej w tamtych czasach metody pozycyjnego klonowania i sekwencjonowania. Badaczom udało się wyizolować komplementarne DNA (cDNA) dla genu *ob* zarówno u myszy, jak i u człowieka. Rok później zespół Friedmana opisał odkryty przez siebie produkt genu *ob*, jako hormon peptydowy składający się z 167 aminokwasów o masie 16 kDa, któremu nadano nazwę „leptyna”. Określenie to wywodzi się od greckiego słowa *leptos*, oznaczającego „szczupeły” [21]. Badania Friedmana i wsp. zrewolucjonizowały dotychczasowe poglądy na temat otyłości oraz funkcji tkanki tłuszczowej w organizmie człowieka.

Początek ery badań nad endokrynną funkcją tkanki tłuszczowej

Odkrycie Friedmana i wsp. zaowocowało kolejnymi doświadczeniami mającymi na celu wyjaśnienie funkcji genu *ob* oraz jego produktu – leptyny. Przeprowadzono szereg badań kohortowych polegających na iniekcji leptyny myszom *ob/ob*. Interwencja ta skutkowała widocznym zmniejszeniem poboru pokarmu oraz redukcją masy ciała i procentowej zawartości tłuszczu z równoczesnym zachowaniem dotychczasowej masy mięśniowej. Ponadto zaobserwowano, że podaż leptyny polepsza wydatkowanie energii i skutkuje poprawą glikemii [22-24].

Eksperymenty te potwierdziły rolę leptyny w regulowaniu poboru pokarmu oraz magazynowaniu

energii. Kilka lat intensywnych badań nad leptyną, które zaowocowały powstaniem ponad 600 artykułów naukowych w pierwszych czterech latach od jej odkrycia, dostarczyło wielu ciekawych informacji dotyczących tego białka [25]. Okazało się, że leptyna jest nie tylko „hormonem sytości”, ale także uczestniczy w wielu procesach fizjologicznych takich jak: dojrzewanie płciowe organizmu, angiogeneza, metabolizm glukozy czy lipogeneza i lipoliza [26-30].

Na początku lat 90. XX w. Gokhan S. Hotamisligil i wsp. zauważyli, że poza klasycznymi adipokinami, tkanka tłuszczowa wydziela również czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) [31]. Stwierdzono, że ta prozapalna cząsteczka wpływa negatywnie na transdukcję sygnału insulinowego i odgrywa zasadniczą rolę w powstawaniu insulinooporności tkanek towarzyszącej otyłości [32]. W kolejnych latach udokumentowano, że tkanka tłuszczowa wydziela również inne cząsteczki o charakterze prozapalnym, m.in. interleukiny, CRP, PAI-1. Odkrycia te stanowiły podstawy nowego paradygmatu wskazującego, że otyłość jest chorobą związaną w występowaniem przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu [33, 34].

Zidentyfikowanie leptyny, jako pierwszej adipokiny – biologicznie czynnej cząsteczki wydzielanej przez tkankę tłuszczową o pleiotropowym działaniu, doprowadziło do sukcesywnego wzrostu liczby nowopoznanych białek syntezowanych przez adipocyty, takich jak: adiponektyna (1996), rezystyna (2001), apelina, waspina, wisfatyna (2004), omentyna (2006), chemeryna (2007), adipolina (2013) [34-36].

Podsumowanie

Obecnie, dzięki przełomowym odkryciom ostatnich dziesięcioleci, tkanka tłuszczowa jest uważana za największy, aktywny organ endokrynną syntezujący liczne, biologicznie czynne związki, nazywane adipokinami. Liczba znanych bioaktywnych cząsteczek wydzielanych przez tkankę tłuszczową systematycznie wzrasta, a dysfunkcje ich wydzielania mogą stanowić przyczynę zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Fizjologia tkanki tłuszczowej nie została jeszcze w pełni poznana, a zrozumienie mechanizmów działania endokrynnych czynników przez nią wydzielanych stanowi obecnie przedmiot licznych badań.

Piśmiennictwo / References

1. Hauner H, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue. *Horm Metab Res* 2002, 34(11/12): 605-606.
2. Eknoyan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006, 13(4): 421-427.
3. Colman MD. Obesity in the Paleolithic era? The Venus of Willendorf. *Endocr Pract* 1998, 4(1): 58-59.
4. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010, 316(2): 129-139.
5. Truswell AS. Medical history of obesity. *Nutr Med* 2013, 1(1): 2(1-25).
6. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev* 2007, 8(suppl 1): 31-36.
7. Cheyen G. An essay on health and long life. George Strahan at the Golden Ball over-againft the Royal Exchange in Cornbill, London 1724. <https://archive.org/details/anessayhealthan00cheygoog> (15.05.2016).
8. Cullen W. First lines of the practice of physick. Printed at Worcester, Massachusetts: By Isaiah Thomas, Boston 1790. <https://collections.nlm.nih.gov/?f%5Bdrep2.format%5D%5B%5D=Text&f%5Bdrep2.titleMain%5D%5B%5D=First+lines+of+the+practice+of+physic> (15.05.2016).
9. Morgagni JB. De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen indagata, Tomus primus, Sumptibus Remondinianis, Patavii: MDCCCLXV. (The seats and causes of diseases investigated by anatomy. Vol. I. Remondini, Padova 1765).
10. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata'. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, 27(4): 534-535.
11. Wadd W. Cursory Remarks on Corpulence. Printed for J. Callow, London 1810. <https://archive.org/details/cursoryremarkson00wadd> (15.05.2016).
12. Haslam D, Rigby N. A long look at obesity. *Lancet* 2010, 376(9735): 85-86.
13. Lafontan M. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012, 302(2): C327-C359.
14. Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism* 2012, 61(12): 1659-1665.
15. Wertheimer E, Shapiro B. The physiology of adipose tissue. *Physiol Rev* 1948, 28(4): 451-464.
16. Jobling M, Johansen SJ. The lipostat, hyperphagia and catch-up growth. *Aquacult Res* 1999, 30(7): 473-478.
17. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953, 140(901): 578-596.
18. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950, 41(12): 317-318.
19. Hummel KP, Dickie MM, Coleman DL. Diabetes, a new mutation in the mouse. *Science* 1966, 153(3740): 1127-1128.
20. Coleman DL, Hummel KP. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1969, 217(5): 1298-1304.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372(6505): 425-432.
22. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995, 269(5223): 546-549.
23. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995, 269(5223): 543-546.
24. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995, 269(5223): 540-543.
25. Jou C. The Biology and Genetics of Obesity – A century of inquiries. *N Engl J Med* 2014, 370: 1874-1877.
26. Foster DL, Nagatani S. Physiological perspectives of leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod* 1999, 60(2): 205-215.
27. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998, 281(5383): 1683-1686.
28. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999, 23(suppl 1): 22-28.
29. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest* 1997, 100(11): 2858-2864.
30. Auwerx J, Steals B. Leptin. *Lancet* 1998, 351(9104): 737-742.
31. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993, 259(5091): 87-91.
32. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997, 389(6651): 610-614.
33. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009, 54(9): 1847-1856.
34. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relations to cardiovascular disease. *Metabolism* 2013, 62(11): 1513-1521.
35. Raucci R, Rusolo F, Sharma A, et al. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine* 2013, 61(1): 1-14.
36. Trayhurn P. The biology of obesity. *Proc Nutr Soc* 2005, 64(1): 31-38.