

# Masno tkivo

---

**Kujundžić, Sara**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:614262>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
PRIRODOSLOVNO - MATEMATIČKI FAKULTET  
ODJEL ZA BIOLOGIJU

Sara Kujundžić

## **Masno tkivo**

Završni rad

Split, 2023.

## **Temeljna dokumentacijska kartica**

Završni rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

### **MASNO TKIVO**

Sara Kujundžić

### **SAŽETAK**

Masno tkivo je aktualna tema i predmet istraživanja mnogih znanstvenika. Masno tkivo dijelimo na bijelo, smeđe i u novije vrijeme bež masno tkivo. Svako masno tkivo se razlikuje po strukturi i funkciji. Bijelo masno tkivo ima metaboličke i endokrine funkcije. Smeđe masno tkivo ima ulogu u održavanju tjelesne temperature termogenezom, a bež adipociti predstavljaju poseban tip termogenih stanica. Novija istraživanja su pokazala da bijeli i smeđi adipociti imaju različito podrijetlo. Nastanak bež adipocita nije u potpunosti razjašnjen stoga postoji nekoliko modela njihovog nastanka. Pretilost je bolest modernog svijeta nastala zbog pretjeranog unosa energije i nedovoljnog trošenja energije. Karakterizira je povećana masa bijelog masnog tkiva. Bijeli adipociti mogu se pretvoriti u smeđe u procesu zvanom tamnjenje bijelog masnog tkiva. Zbog potencijalnog terapijskog učinka smeđih i beži adipocita u liječenju dijabetesa i pretilosti raste važna uloga tamnjenje bijelog masnog tkiva.

**Ključne riječi:** masno tkivo, termogeneza, adipociti, tamnjenje, pretilost

**Rad sadrži:** 31 stranicu, 5 slika, 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** prof.dr.sc. Ivana Bočina

**Ocjenjivači:** prof.dr.sc. Ivana Bočina

izv. prof. dr. sc. Željana Fredotović

prof. dr. sc. Biljana Apostolska

**Rad prihvaćen:** 15. rujna 2023.

## Basic documentation card

Thesis

University of Split

Faculty of Science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

### ADIPOSE TISSUE

Sara Kujundžić

### ABSTRACT

Adipose tissue is a current topic and subject of research in many scientists. Adipose tissue is divided into white, and lately beige adipose tissue. Each adipose tissue differs in structure and function. White adipose tissue has metabolic and endocrine functions. Brown adipose tissue plays a role in maintaining body temperature through thermogenesis. Recent research has shown that white and brown adipocytes have different origins. The origin of beige adipocytes is not fully understood, so there are several models that explain their origin. Obesity is a disease of the modern world caused by excessive energy intake and insufficient energy expenditure. It is characterized by an increased mass of white adipose tissue. White adipocytes can turn brown in a process called white adipose tissue browning. Due to the potential therapeutic effect of brown and beige adipocytes in the treatment of diabetes and obesity, the importance of white adipose tissue browning is growing.

**Key words:** adipose tissue, thermogenesis, adipocytes, browning, obesity

**Thesis consists of :** 31 pages, 5 pictures, 50 references. Original language: Croatian.

**Supervisor:** **Ivana Bočina**, *Ph.D. Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Rewievers:** **Ivana Bočina**, *Ph.D. Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Željana Fredotović**, *Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Biljana Apostolska**, *Ph.D. Full Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Thesis accepted:** 15<sup>th</sup> September 2023.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	5
<b>2. RAZRADA TEME</b> .....	6
2.1. BIJELO MASNO TKIVO .....	6
2.1.1. FUNKCIJA .....	7
2.1.2. METABOLIČKE FUNKCIJE .....	7
2.1.3. ENDOKRINE FUNKCIJE .....	8
2.1.4. ADIPOGENEZA BIJELOG MASNOM TKIVA.....	13
2.1.5. PRETILOST .....	15
2.2. SMEĐE MASNO TKIVO .....	17
2.2.1. STRUKTURA I FUNKCIJA .....	17
2.2.2. TERMOGENEZA.....	17
2.2.3. ADIPOGENEZA SMEĐEG MASNOM TKIVA .....	18
2.3. BEŽ MASNO TKIVO .....	20
2.3.1. STRUKTURA I FUNKCIJA .....	20
2.3.2. NASTANAK BEŽ ADIPOCITA.....	21
2.4. TERAPEUTSKO DJELOVANJE SMEĐEG I BEŽ MASNOM TKIVA .....	22
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	25
<b>4. LITERATURA</b> .....	26

## 1. UVOD

Masno tkivo je vrsta vezivnog tkiva koje sadrži masne stanice (adipocite). Ono, u obliku triacilglicerida predstavlja najveće spremište energije u tijelu. Trigliceridi su vrlo pogodni za skladištenje energije jer imaju veću kalorijsku vrijednost u odnosu na ugljikohidrate te su manje gusti od glikogena. Masno tkivo ima mnogo uloga. Ono slabo provodi toplinu zbog čega ima važnu ulogu u toplinskoj izolaciji. Potkožne naslage masnog tkiva pridonose pri oblikovanju tijela, a naslage u obliku jastučića su važne za ublažavanje udaraca. S obzirom na funkciju, boju, vaskularizaciju i strukturu razlikujemo bijelo i smeđe masno tkivo. Bijeli i smeđi adipociti potječu od različitih prekursorskih stanica. Jedna od najčešćih bolesti današnjeg svijeta je pretilost. Ona je uzrokovana energetsom neravnotežom između unesenih i potrošenih kalorija. Zbog sposobnosti oksidacije molekule goriva i raspršivanja energije u obliku topline smeđe masno tkivo imaju ulogu u liječenju pretilosti. U ovom radu se opisuje funkcija, struktura i nastanak svih vrsta masnog tkiva kao i njihova potencijalna uloga u liječenju pretilosti i drugih metaboličkih bolesti (Junqueira i Carneiro, 2005; Park i sur., 2014).

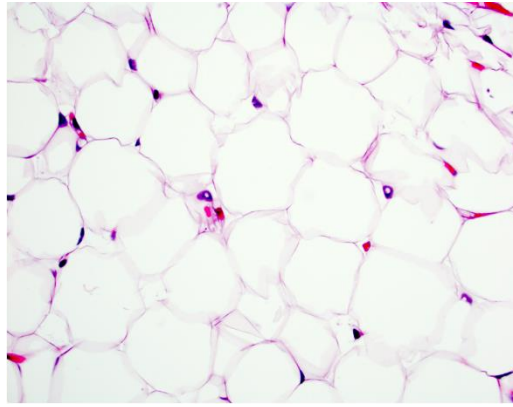
## 2. RAZRADA TEME

### 2.1. BIJELO MASNO TKIVO

Bijelo masno tkivo grade zbijeni, veliki, okrugli adipociti obavijeni rahlim vezivnim tkivom koje je visoko vaskularizirano i inervirano. Glavna karakteristika zrelih adipocita je prisutnost velike kapljice masti koja zauzima većinu volumena stanice (Slika 1) (Torres i sur., 2016).

Takve stanice zovemo još i unilokularnim masnim stanicama jer sadrže jednu veliku kapljicu masti koja je okružena fosfolipidnim monoslojem kojeg podupire mreža građena od vimentina, perilipina i CIDE proteina. Unilokularni adipociti također imaju kortikalnu aktinsku mrežu. Aktin i mreža mikrotubula imaju važnu ulogu u preraspodjeli transportera glukoze tipa 4 (GLUT4). Jezgra unilokularnog adipocita je pomaknuta prema periferiji stanice, a njezina ovojnica je povezana s vimentinskom mrežom. Osim jezgre, citoplazma sadrži i Golgijev aparat, glatki i hrapavi endoplazmatski retikulum, slobodne ribosome i velike, izdužene mitohondrije s gusto zbijenim poprečnim kristama. Stanična membrana unilokularnog adipocita sadrži mnoge vrste receptora za hormone, neurotransmitere, citokine i druge signalne molekule. Egzoskelet adipocita sastoji se od mreže kolagena 1 i retikulinskih vlakana koja obavijaju i ujedinjuju svaku masnu stanicu. Svaka stanica proizvodi bazalnu laminu (Wronska i Kmiec, 2012).

Adipociti i druge stanične populacije prisutne u bijelom masnom tkivu sintetiziraju kolagene tipa I, III, IV kao i značajne količine kolagena tipa VIa1. On sudjeluje zajedno s kolagenom tipa 4-IV u posredovanju vezanja masnih stanica za bazalnu laminu. Bazalne lamine i mnoštvo proteina i proteoglikana izvanstaničnog matriksa (npr. fibronektin, dekorin, tenascin C, osteonektin, osteopontin, matrične metaloproteinaze) smanjuju djelovanje vanjske sile i osiguravaju strukturnu i funkcionalnu cjelovitost masnog tkiva. Bijelo masno tkivo osim adipocita sadrži i multipotentne matične stanice, preadipocite, fibroblaste, pericite i endotelne stanice krvnih i limfnih žila, makrofage i druge imunološke stanice. Gusta mreža kapilara omogućava dotok hranjivih tvari i kisika te osigurava dovoljne putove za oslobađanje hormona, citokina i drugih endokrinih agensa. Bijelo masno tkivo inervira uglavnom simpatički živčani sustav (Wronska i Kmiec, 2012).



Slika 1 Bijeli adipociti

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissueadiposewhitefat.html>

### 2.1.1. FUNKCIJA

Bijelo masno tkivo obavlja različite funkcije. Temelj funkcije adipocita bijelog masnog tkiva je akumulacija i oslobađanje masnih kiselina. Adipociti pohranjuju energiju u obliku triacilglicerida tijekom sitosti i olakšavaju razgradnju masnih kiselina tijekom razdoblja nedostatka hrane i kalorijskog deficita (npr. post, gladovanje i dugotrajno vježbanje) (Wang i sur., 2008). Općenito razlikujemo metaboličke i endokrine funkcije bijelog masnog tkiva. Metaboličke funkcije uključuju lipogenezu, oksidaciju masnih kiselina i lipolizu, a endokrine funkcije uključuju proizvodnju adipokina (Coelho i sur., 2013; Torres i sur., 2016).

### 2.1.2. METABOLIČKE FUNKCIJE

Lipogeneza je sinteza esterificirane masne kiseline koje tvore trigliceride iz ugljikohidrata ili drugih izvora energije unesenih prehranom, a koriste se kao rezerve energije. Lipogenezu regulira transkripcijski faktor SREBP-1c (sterol regulatorni element-protein 1) (Torres i sur., 2016). Ovaj proces prvenstveno se odvija u masnom tkivu, ali se također događa i u jetri. Osjetljiv je na promjene u prehrani. Potiče ga prehrana s visokim udjelom ugljikohidrata što dovodi do povišenih razina triglicerida u plazmi. Inhibira je post koji je povezana sa smanjenjem glukoze u plazmi i povećanjem masnih kiselina bez plazme (Coelho i sur., 2013). Oksidacija masnih kiselina ( $\beta$  oksidacija) je proces koji se odvija u mitohondrijima gdje se događa razgradnja masnih kiselina u acetil-CoA koji u konačnici generira energiju kao ATP,



a njome uglavnom upravlja transkripcijski faktor PPAR $\alpha$  (peroksisom proliferator-aktivirani receptor alfa). Lipoliza se događa u masnom tkivu i predstavlja razgradnju masti, odnosno triglicerida za proizvodnju energije pri čemu se molekule triacilglicerida hidroliziraju do slobodnih masnih kiselina i glicerola. Potaknuta je tijekom razdoblja metaboličkog stresa (npr. dugotrajne naporne vježbe kada tjelesne potrebe za energijom premašuju razine cirkulirajućih hranjivih tvari). Kapljica triacilglicerida u adipocitu se razgrađuje kako bi osigurala slobodne masne kiseline koje druga tkiva koriste kao izvor energije. U ovom procesu sudjeluje adipozna triglicerid lipaza, hormonski osjetljiva lipaza, i monoglicerid lipaza. Adrenalin i glukagon stimuliraju protein kinazu koja fosforilira lipazu da počne s razgradnjom. Inzulin smanjuje aktivnost lipaze osjetljive na hormone (Coelho i sur., 2013; Berg i sur., 2007; Nelson i Cox, 2013; Torres i sur., 2016).

### 2.1.3. ENDOKRINE FUNKCIJE

Dugo vremena se smatralo da bijelo masno tkivo služi samo kao mjesto skladištenja energije, toplinske izolacije i mehaničkog jastuka. Nedavne studije jasno pokazuju da je ono i važan endokrini organ koji proizvodi brojne peptide i proteine sa širokim biološkim djelovanjem. Izlučene tvari adipoznog tkiva se zajednički nazivaju adipokini i identificirano je više od 50 adipokina s različitim autokrinim (signali putuju krvožilnim sustavom kako bi došli do svih dijelova tijela), parakrinim (signali se šalju samo stanicama u blizini te stanice koja izlučuje signale) i endokrinim (koji utječu samo na stanice istog tipa) funkcijama. Oni su uključeni u razne procese kao što su homeostaza glukoze, metabolizam lipida ili upalne i protuupalne učinke (Pravdova i Fickova, 2006; Coelho i sur., 2013). Signali utječu na odgovor mnogih tkiva, uključujući hipotalamus, gušteraču, jetru, skeletne mišiće, bubrege, endotel i imunološki sustav. Otkrićem leptina 1994. raste važnost endokrine funkcije adipoznog tkiva (Coelho i sur., 2013; Wang i sur., 2008). Unutar glavnih adipokina su adiponektin, leptin, rezistin, apelin, visfatin, omentin, retinol vezujući protein (RBP) 4, interleukin (IL)-6, faktor nekroze tumora (TNF)-a i mnogi drugi (Torres i sur., 2016).

#### 2.1.3.1. ADIPONEKITIN

Adiponektin je protein od 29 kDa koji je specifično i obilno izražen u bijelom i u smeđem masnom tkivu. Protein se posebno proizvodi u adipocitima i izlučuje u cirkulaciju u značajnim

količinama. Adiponektinski receptori su eksprimirani na ciljnim adipocitima, jetri i mišiću. Identificirana su dva receptora adiponektina: AdipoR1 i AdipoR2. Sadrže 7 transmembranskih domena, ali se razlikuju strukturno i funkcionalno. Adiponektin je adipokin osjetljiv na inzulin s višestrukim povoljnim učincima na homeostazu glukoze i lipida, aktivacijom AMP aktivirane protein kinaze. Štiti od gotovo svih glavnih poremećaja povezanih s pretilošću, uključujući hipertenziju, aterosklerozu, nealkoholna masnu bolest jetre (NAFLD), steatohepatitis (NASH), koronarnu bolest srca, upalu dišnih putova i nekoliko vrsta karcinoma. U skeletnim mišićima adiponektin smanjuje nakupljanje lipida pojačavanjem  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina i povećanjem unosa glukoze. U jetri, inhibira i glukoneogenezu i lipogenezu, što dovodi do ublažavanja hiperglikemije. Inhibira lokalnu proizvodnju TNFa i apoptozu kardiomiocita na taj način štiti od infarkta miokarda. Smanjenje razine cirkulirajućeg adiponektina uzrokovan genetski ili promjenom načina života (prehrana bogata masnoćama i sjedilački način života) pridonosi razvoju dijabetesa i metaboličkog sindroma (Pravdova i Fickova, 2006; Wang i sur., 2008; Xu i sur., 2010; Coelho i sur., 2013; Torres i sur., 2016; Nguyen 2020).

#### 2.1.3.2. LEPTIN

Leptin je mali peptid od 16 kDa koji se smatra predupalnim citokinom te pripada obitelji citokina IL-6. Izlučuje ga bijelo masno tkivo i epitelne stanice želuca i placenta. To je anoreksigeni peptid koji povećava potrošnju energije, a primarno se čisti iz plazme putem bubrega glomerularnom filtracijom i proteolitičkom razgradnjom u bubrežnim tubulima. Leptin je uključen u kontrolu hranidbenog ponašanja i energetske ravnoteže, također podržava reproduktivnu sposobnost i imunološku funkciju te doprinosi regulaciji metaboličke homeostaze. Receptor za leptin je eksprimiran u središnjem živčanom sustavu i u nekim perifernim tkivima (hematopoetskim i imunološkim stanicama). Razine leptina su više kod pretilih osoba i rastu s prekomjernim hranjenjem. Suprotno tome, mršave osobe imaju nižu razinu leptina. Post rezultira smanjenjem cirkulirajućeg leptina. Inzulin djelomično posreduje u regulaciji leptina jer se leptin smanjuje kao odgovor na niske razine inzulina, a povećava s hranjenjem ili kao odgovor na stimulaciju inzulinom (Coelho i sur., 2013; Torres i sur., 2016).

#### 2.1.3.3. REZISTIN

Rezistin je mali peptid (12,5 kDa) koji sadrži velike količine cisteina. Ljudski rezistin član je obitelji molekula sličnih rezistinu, također poznate kao obitelj FIZZ (*eng. found in*

*inflammatory zone*.) Rezistin ne izlučuju samo adipociti, već i velik broj stanica, posebice imunokompetentne stanice. Oslobođanje rezistina potiče upala, LPS (lipopolisaharid), IL-6, hiperglikemija, rast i spolni hormoni. Oslobođanjem unutar masnog tkiva rezistin djeluje na same adipocite što dovodi do inzulinske rezistencije. Nedavna izvješća pokazuju da rezistin smanjuje djelovanje inzulina na proizvodnju glukoze u jetri, inhibira inzulinom stimuliran unos glukoze u skeletne mišiće i adipocite i suzbija unos glukoze u hepatocite (Pravdova i Fickova, 2006; Jamaluddin i sur., 2012; Coehlo i sur., 2013; Torres i sur., 2016).

#### 2.1.3.4. FAKTOR TUMORSKE NEKROZE ALFA

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ) je upalni citokin kojeg proizvode aktivirani makrofagi i monociti tijekom akutne upale. TNF $\alpha$  ima mnogo terapijskih uloga unutar tijela, koje uključuju imunostimulaciju, otpornost na uzročnike infekcije, otpornost na tumore, regulaciju spavanja i embrionalni razvoj. S druge strane on povećava patogenost i fatalnost parazitskih, bakterijskih i virusnih infekcija svojom cirkulacijom. Međutim njegova najvažnija funkcija je kao posrednik u otpornosti protiv takvih infekcija. TNF $\alpha$  pridonosi otpornosti na infekcije aktivacijom neutrofila i trombocita, povećanjem sposobnosti fagocitoze makrofaga i NK stanica te stimulacijom imunološkoga sustava. Također može izazvati nekrotičnu ili apoptotičku staničnu smrt. TNF $\alpha$  obavlja svoje biološke funkcije pomoću dva receptora, TNF receptorom-1 (TNFR-1), koji je sveprisutno izražen, i TNF receptorom-2 (TNFR-2), koji se nalazi u stanicama imunološkog sustava (Idriss i Naismith, 2000; Coehlo i sur., 2013; Torres i sur., 2016).

#### 2.1.3.5. VISFATIN

Visfatin je protein od 52 kDa koji prevladava u visceralnom masnom tkivu. Poznat je i kao faktor povećanja kolonije pre-B. Izlučuje ga masno tkivo, ali se također se sintetizira u drugim tkivima kao što su skeletni mišići, jetra, imunološke stanice, kardiomiociti i mozak. Smatra se protuupalnim adipocitokinom. Glavna funkcija mu je povezana s energetskeg metabolizmom i urođenim imunitetom te se sada smatra upalnim adipocitokinom. Njegova svojstva induciraju aktivaciju leukocita i stimuliraju proizvodnju TNF- $\alpha$  i IL-6. Visfatin djeluje kao nikotinamid fosforiboziltransferaza te je uključen u put popravka biosinteze NAD $^{+}$ . Na taj način može regulirati stanične razine NAD $^{+}$  (Torres i sur., 2016).

#### 2.1.3.6. INTERLEUKIN

Interleukin (IL-6) je pleiotropni citokin koji regulira niz fizioloških događaja kao što su stanična proliferacija, diferencijacija, preživljavanje i apoptoza. Ima važnu ulogu u imunološkom sustavu, hematopoetskom sustavu i upalama. IL-6 djeluje na živčani sustav, endokrini sustav, metabolizam kostiju i druga tkiva i organske sustave. Više tipova stanica izlučuje IL-6: uključujući leukocite, adipocite i miocite, gdje on može djelovati na autokrini, parakrini ili endokrini način. Dokazano je da IL-6 inhibira signalni put inzulina pojačanom ekspresijom SOCS3. IL-6 pospješuje oksidaciju masnih kiselina i unos glukoze u skeletne mišiće. Općenito, IL-6 inhibira lipoprotein lipazu, inducira lipolizu i povećava unos glukoze (Kamimura i sur., 2003; Coelho i sur., 2013; Kistner i sur., 2022).

#### 2.1.3.7. APELIN

Apelin postoji u najmanje tri oblika, a svaki potječe od zajedničkog prekursora od 77 aminokiselina. Apelin izaziva vazorelaksaciju posredovanu dušikovim oksidom i smanjuje arterijski krvni tlak. Pokazuje snažnu i dugotrajnu pozitivnu inotropnu aktivnost koja je očuvana čak i u ozlijeđenom miokardu i nije praćena hipertrofijom miokarda. Sinteza apelina se odvija u adipocitima, a stimulira je inzulin. Povećana razina apelina u plazmi nastaje kod pretilosti povezane s inzulinskom rezistencijom. Osim što regulira rad kardiovaskularnog sustava, apelin inhibira unos vode i proizvodnju vazopresina (Boucher i sur., 2005; Beltowski, 2006).

#### 2.1.3.8. OMENTIN

Omentin je protein prethodno opisan kao intelektin otkad je pronađen u Panethovim stanicama tankog crijeva miševa. Omentin je povezan s lipidnim splavovima u crijevnim stanicama. Eksprimira se u srcu, plućima, jajniku i placenti. On pojačava unos glukoze stimuliran inzulinom u ljudskim adipocitima i pokreće Akt signalizaciju. Akt je protein serin/treonin kinaza koja ima važnu ulogu kao sekundarni glasnik u različitim staničnim funkcijama kao što su metabolizam glukoze, stanična proliferacija i apoptoza. Opažena je smanjena razina cirkulirajućeg omentina u visceralnom masnom tkivu kod pretilih pojedinaca. S obzirom na to da je uglavnom izražen u stromalnim vaskularnim stanicama adipoznog tkiva kao i njegovu

povezanost s upalnim stanjima poput Crohnove bolesti, pretpostavlja se da omentin može potencijalno djelovati kao protuupalna molekula (Fain i sur., 2008; Tan i sur., 2010).

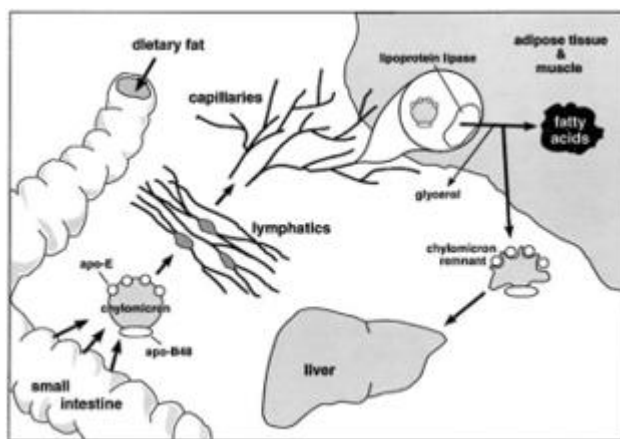
#### 2.1.3.9. TRIACILGLICEROLI

Bijelo masno tkivo obavlja mnoge funkcije, a jedna od najranije prepoznatih funkcija je skladištenje energije u obliku triacilglicerola. Adipociti su jedine stanice specijalizirane za skladištenje lipida u obliku triacilglicerola u svojoj citoplazmi, bez da djeluju štetno za njegov funkcionalni integritet (Fonseca-Alaniz i sur., 2006).

Triacilgliceroli, također poznati i kao trigliceridi, masti, ili neutralne masti su najjednostavniji lipidi građeni od masnih kiselina. Sastoje se od tri masne kiseline od kojih je svaka u esterskoj vezi s jednim glicerolom. Oni koji sadrže istu vrstu mase kiseline u sva tri položaja nazivaju se jednostavni triacilgliceroli i nazvani su po masnoj kiselini koju sadrže. Uglavnom su nepolarne i hidrofobne molekule zbog polarnih hidroksila glicerola i polarnih karboksilata masnih kiselina koji su povezani esterskom vezom (Nelson i Cox, 2013). Glavne prednosti korištenja triacilglicerola za skladištenje energije umjesto polisaharida (glikogen, škrob) je to što su ugljikovi atomi masnih kiselina reduciraniji od atoma glikogena, a oksidacija triacilglicerola daje gotovo dvostruko više energije od oksidacije ugljikohidrata. Nadalje, triacilgliceroli su hidrofobni i stoga nehidratizirani pa organizam koji prenosi mast kao gorivo ne mora prenositi dodatnu težinu vode pohranjenim polisaharidima. Gram hidrofobnih masnih zaliha pohranjuje 6,75 puta više energije nego gram glikogena. Glavno mjesto nakupljanja triacilglicerola u sisavaca je citoplazma masnih stanica. Masne stanice su specijalizirane za sintezu i skladištenje triacilglicerola i za njihovu mobilizaciju u molekule goriva koje se transportiraju u druga tkiva krvlju. Mišić također skladišti triacilglicerole za vlastite energetske potrebe. Masne kiseline u adipocitima potječu od lipida iz hrane. Dopremaju se do nje u obliku hilomikrona i lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL, *eng. very low density lipoproteins*) (Junqueira i Carneiro, 2005; Berg i sur., 2007).

Dio triacilglicerola se resintetizira iz slobodnih masnih kiselina i glicerola iz glukoze u adipocitima. Lipidi iz hrane su u obliku triacilglicerola stoga se moraju razgraditi na masne kiseline za apsorpciju kroz crijevni epitel. Triacilgliceroli u lumenu crijeva se ugrađuju u micide sastavljene od žučnih soli. Micide okreću estersku vezu na površinu kako bi olakšale razgradnju lipazama. Konačni produkti probave prenose se micelama do crijevnog epitela gdje se transportiraju kroz plazmatsku membranu. U stanicama crijevne sluznice dolazi do resinteze triacilglicerola koji se pakiraju u hilomikrone. Oni se otpuštaju u krv te se vežu na lipaze na

membranama masnog tkiva i mišića koje onda ponovno razgrađuju triacilglicerole na masne kiseline (Slika 2). Masno tkivo skladišti masne kiseline, dok ih mišić troši kao izvor energije. Glicerol i ostatak hilomikrona nastali razgradnjom se prenose u jetru. Hilomikroni su stabilne čestice približno 200 nm u promjeru. Većinom se sastoje od triacilglicerola, s apolipoproteinom B-48 kao glavnom proteinskom komponentom, vitamina topljivim u mastima, fosfolipida i kolesterola. Prenose lipide iz hrane u krv. VLDL sadrže estere kolesterola, triacilglicerole, apoB-100, apoC-I, apoC-II, apoC-III i apoE. Oni prenose kolesterol i triacilglicerole iz jetre u tkiva te se također kao i hilomikroni razgrađuju lipazom pri čemu se otpuštaju masne kiseline i glicerol. Oslobođanje triacilglicerola iz masnog tkiva i mišića omogućuje noradrenalin aktiviranjem lipaze osjetljive na hormone koja razgrađuje molekule triacilglicerola i otpušta u krv gdje se prenose do drugih tkiva vezani na albumin. Masne kiseline se dalje razgrađuju procesom  $\beta$  oksidacije. Sinteza odnosno razgradnja triacilglicerola ovisi je li organizam u stanju sitosti (sinteza triacilglicerola) ili u stanju gladovanja (razgradnja masnih kiselina,  $\beta$  oksidacija) ( Berg i sur., 2007; Nelson i Cox, 2013).



Slika 2 Metabolički put hilomikrona

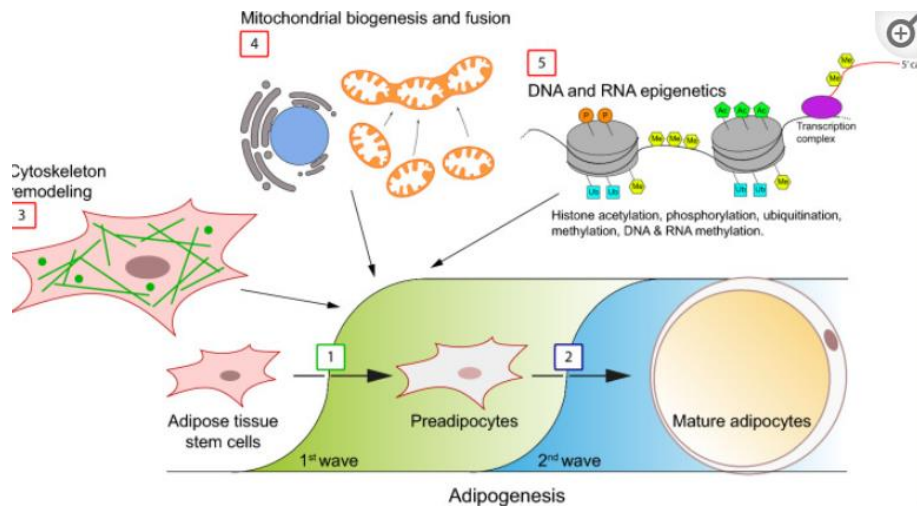
<https://images.app.goo.gl/T4rsqTf26WBXhT1h7>

#### 2.1.4. ADIPOGENEZA BIJELOG MASNOG TKIVA

Donedavno je prevladavalo mišljenje da su bijeli i smeđi adipociti nastali iz mezenhimalnih progenitorskih stanica koje su bile prisutne u masnom tkivu. Ova ideja se temeljila na spoznaji da obje vrste adipocita zahtijevaju PPAR  $\gamma$  za razvoj. Međutim, ta teorija je zbog nedavnih dokaza zastarjela. Bijelo i smeđe masno tkivo pokazuju značajne razlike budući da potječu iz različitih staničnih linija (Sarjeant i Stephens, 2012).

Smeđi adipociti, kao i miociti skeletnih mišića, potječu od pozitivnih progenitora miogenog faktora 5 (Myf5+). Bijeli adipociti potječu od Myf5- negativnih matičnih stanica. Obje vrste masnog tkiva dijele sličnu transkripcijsku kaskadu koja uspostavlja i održava stabilnu diferencijaciju adipocita. Kaskadu pokreće transkripcijski faktor peroksisom porliferator aktivirani receptor (PPAR) $\gamma$ , PPAR $\gamma$  koaktivator (PGC)-1 $\alpha$ , tri člana obitelji CCAAT/ proteini koji vežu CCAAT-pojačivač (C/EBP $\alpha$ , C/EBP $\beta$  i C/EBP $\delta$ ) i proteini koji vežu regulatorne elemente sterola (SREBP)-1c. Kaskada stupa u interakciju s drugim faktorima transkripcije, koaktivatorima i mikroRNA tijekom određivanja nastanka bijelih 'netermogernih' stanica ili smeđih 'termogernih' stanica. Adipogeneza bijelog fenotipa zahtijeva korepresor RIP140 i koaktivator TIF2 (Torres i sur., 2016).

Razvoj bijelog masnog tkiva započinje u maternici, ali se prvenstveno događa nakon rođenja kada su potrebne specijalizirane stanice za pohranu masti (Park i sur., 2014). Diferencijacija novih adipocita, osobito bijelih adipocita, povezana je s nekoliko fizioloških procesa, kao što su metabolička homeostaza i regeneracija tkiva te pretilosti, rak, invazija metastaza i kardiovaskularne bolesti. Adipogeneza uključuje mnoštvo staničnih posrednika i aktivnosti koji koordiniraju prijelaz prekursora masnog tkiva/matičnih stanica u preadipocite i konačno u zrele adipocite. Stvaranje masnog tkiva sastoji se od dvije različite faze. U prvoj fazi se, pod specifičnim fizikalno-kemijskim signalima, se mezenhimalne stanice prekursora pretvaraju u preadipocite bez značajnih morfoloških promjena. U drugoj fazi preadipociti prvo prolaze kroz najmanje dva kruga stanične diobe, tj. mitotičku klonsku ekspanziju, nakon čega slijede morfološke promjene koje omogućuju nakupljanje lipida u adipocitu. Kao rezultat ovog procesa, lipidna kapljica postaje dominantna značajka stanice. Tijekom adipogeneze, prekursori adipocita prolaze kroz reorganizaciju citoskeleta. To je važan korak koji omogućava stvaranje oblika i strukture stanice koja bi mogla akomodirati lipidnu kapljicu. Adipogeneza je regulirana i epigenetski modifikacijom histona, npr. acetilacija, metilacija, fosforilacija, ubikvitinacija i metilacija DNA i mRNA (Slika 3). Adipogeneza je proces ovisan o vremenu (Ali i sur., 2013, Torres i sur., 2016; Audano i sur., 2022).



Slika 3 Shematski prikaz adipogeneze i glavnih mehanizamakoji sudjeluju u njoj. U prvoj fazi matične stanice masnog tkiva prelaze u preadipocite prisutnosti specifičnih kemijskih i fizičkih signala (1). U drugoj fazi bijeli preadipociti nakupljaju lipide kao skladište energije i izražavaju adipokine (2). Ove korake kontrolira nekoliko transkripcijskih faktora. Prva faza je povezana s biokemijskim, genetskim i metaboličkim preoblikovanjima; to uključuje razgradnju F-aktinskih vlakana i preraspodjelu F-aktina na periferiju preadipocita (3), mitohondrijsku biogenezu i fuziju (4) i epigenetske događaje koji se javljaju na DNA, histonima i RNA (5). Prikazane su glavne epigenetske modifikacije, fosforilacija, acetilacija, metilacija i ubikvitinacija histona zajedno s metilacijom DNA i RNA koji su također važni regulatorni faktori .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8858922/>

### 2.1.5. PRETILOST

Pretilost se smatra velikim zdravstvenim problemom na globalnoj razini posebice tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Pretilost je povećana masa bijelog masnog tkiva koja podrazumijeva povećani rizik od nekoliko kroničnih bolesti uključujući dijabetes tipa 2 i inzulinsku rezistenciju, kardiovaskularne bolesti, steatozu jetre, pa čak i nekoliko vrsta raka. Bijelo masno tkivo u čovjeka klasificiramo u dva glavna područja: visceralno masno tkivo, koji uključuje omentalno, mezenteričko, retroperitonealno, gonadno i perikardijalno masno tkivo te subkutano masno tkivo koje se nalazi ispod kože. Zbog njihove povezanosti s razvojem inzulinske rezistencije i kardiometaboličkim rizikom, oba područja pohrane masnog tkiva su



naširoko proučavana. Pretilost mijenja metaboličku i endokrinu funkciju masnog tkiva i dovodi do povećanog otpuštanja masnih kiselina, hormona i upalnih molekula koje doprinose komplikacijama povezanim s pretilošću (Reyes-Farias i sur., 2021; Weisberg i sur., 2003; Clemente-Postigo i sur., 2020).

Širenje masnog tkiva može biti povezano s hiperplazijom (povećanje broja stanica proliferacijom prekursora adipocita, preadipocita, i njihovom diferencijacijom u nove adipocite,) ili hipertrofijom (povećanje veličine adipocita zbog nakupljanja triglicerida). Hipertrofija bez hiperplazije rezultira adipocitima koji su metabolički nezdravi. Povećana masa bijelog masnog tkiva nastaje uglavnom zbog neravnoteže između unosa energije i trošenja energije. Dakle, povećanje mase visceralnog i subkutealnog tkiva dovodi do povećanja indeksa tjelesne mase (BMI), koji je povezan s razvojem komorbiditeta povezanih s pretilošću. Smatra se da sposobnost bijelog masnog tkiva da se zdravo širi je ono što određuje metabolički status pojedinca, a ne ukupna masa tjelesne masti (Clemente-Postigo i sur., 2020; Stephens, 2012; Reyes-Farias i sur., 2021).

Usprkos mehanizmima širenja masnog tkiva, prekomjerni unos kalorija u konačnici dovodi do disfunkcije adipocita u većini slučajeva. On rezultira kvantitativnim i kvalitativnim promjenama u staničnom sastavu masnog tkiva. Disfunkcionalno masno tkivo sadrži povećane adipocite koji mogu dovesti do smanjene kapilarizacije masnog tkiva, što može ograničiti isporuku hranjivih tvari i pridonijeti disfunkciji adipocita i inzulinskoj rezistenciji. Funkcionalno masno tkivo pridonosi ekspresiji protuupalnih adipokina koji štite od kardiovaskularnih bolesti. S druge strane, prekomjerno širenje masnog tkiva potiče disfunkciju što dovodi do ekspresije upalnih adipokina koji potiču kardiovaskularne bolesti (Fuster i sur., 2016).

Širenje masnog tkiva popraćeno je nakupljanjem imunoloških stanica koje pridonose nastanku upalnog stanja i nereguliranog metabolizma (Russo i Lumeng, 2018). Pretilost stvara promjene u makrofagima povezanim s masnim tkivom. Prekomjerna prehrana dovodi do hipertrofije i hipoksije adipocita, što aktivira infiltraciju makrofaga i formiranje krunolike nakupine. To uzrokuje upalno oslobađanje citokina i dovodi do daljnje disfunkcije adipocita i inzulinske rezistencije što u konačnici rezultira fibrozom masnog tkiva. Vježbanje, izlaganje hladnoći i zamjena zasićenih masnih kiselina u prehrani nezasićenim masnim kiselinama može smanjiti polarizaciju makrofaga (Stephens, 2012; Fuster i sur., 2016; Thomas i Apovian, 2017; Russo i Lumeng, 2018).

## 2.2. SMEĐE MASNO TKIVO

### 2.2.1. STRUKTURA I FUNKCIJA

Sisavci imaju jedinstvenu sposobnost održavanja tjelesne temperature neovisno o temperaturi okoliša. Ova sposobnost omogućila je njihov evolucijski uspjeh i široku distribuciju vrsta. Smeđe masno tkivo je jedinstveno tkivo sisavaca koje ima ulogu u održavanju tjelesne temperature (Celi, 2018). Smeđe masne stanice su poligonalnog oblika i sadrže više masnih kapljica (multilokularno masno tkivo) ili nekoliko lipidnih vakuola. Jezgra je relativno centralizirana unutar citoplazme i prisutne su sve druge klasične organele. Smeđu boju im daju povećan broj velikih i sferičnih mitohondrija koji imaju citokrome. Oni imaju gusto nabijene kriste i povećan sadržaj komponenti respiratornog lanca (Frigolet i Gutiérrez-Aguilar, 2020; Luginbuehl i sur., 2011). Veličine su od 15 do 50  $\mu\text{m}$ . U njima se eksplicira termogenin (UCP1), prijenosnik unutarnje mitohondrijske membrane koji raspršuje energiju pohranjenu u mitohondrijskom elektrokemijskom gradijentu kao toplinu iz sinteze ATP-a. Dodatni geni koji imaju ulogu u proizvodnji topline su peroksisom proliferator-aktivirani receptor  $\gamma$  koaktivator 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ), dejodinaza jodtironina tipa 2 (DIO2), citokrom c, PR domena koja sadrži 16 (PRDM16) i  $\beta$ 3 adrenergički receptor. Smeđe masno tkivo je vrlo vaskularizirano i inervirano noradrenergičkim vlaknima. Razlikujemo diskretna i difuzna mjesta lokalizacije smeđih masnih stanica. Diskretno smeđe masno tkivo se nalazi u cervikalno supraklavikularnoj, perirenalnoj/nadbubrežnoj i paravertebralnoj regiji oko glavnih krvnih žila. Difuzno smeđe masno tkivo se nalazi u koegzistenciji s bijelim masnim i skeletnim mišićnim tkivom (Luginbuehl i sur., 2011; Ravussin i Galgani, 2011; Sarjeant i Stephens, 2012; Jung i sur., 2019; Frigolet i Gutiérrez-Aguilar, 2020).

### 2.2.2. TERMOGENEZA

Termogeneza je važan mehanizam preživljavanja za homeotermne organizme. Pri temperaturi okoliša od oko 23 °C (termoneutralnost) održavanje tjelesne temperature i normalno funkcioniranje tijela omogućava obilgatna termogeneza. Kada temperatura okoline padne ispod termoneutralnosti dolazi do aktivacije adaptivnih termogenih mehanizmizama koji zahtijevaju ili ne zahtijevaju drhtanje. Drhtajuća termogeneza omogućava povećanje proizvodnje topline kroz kontrakciju skeletnih mišića kao odgovor na hladnoću. Nedrhteća

termogeneza je povećanje metaboličke proizvodnje topline (iznad bazalnog metabolizma) koja nije povezana s mišićnom aktivnošću. Karakteristična je za metabolizam smeđeg masnog tkiva. On ima jedinstvenu sposobnost pretvaranja zaliha energije u toplinu pomoću termogenina (UCP1). On potiče protok protona u unutarnjoj membrani mitohondrija što rezultira odvajanjem oksidativne fosforilacije supstrata od stvaranja ATP-a (Celi, 2018; Cinti, 2011; Luginbuehl, i sur., 2011; Yau i Yen, 2020). Izlaganje hladnoći povećava aktivnost simpatičkog živčanog sustava i oslobađa noradrenalin koji stimulira smeđe masno tkivo. Time se povećava razina intracelularnog cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Visoka razina cAMP rezultira povećanom aktivnošću lipaze u smeđem masnom tkivu. Dolazi do hidroksilacije triglicerida i oslobađanja slobodnih masnih kiselina posredovanjem protein kinaze A. Slobodne masne kiseline djeluju na UCP-1 te povećavaju vodljivost proteina kroz membranu mitohondrija.  $\beta$ -oksidacijom slobodnih masnih kiselina nastaje acetyl-CoA koji ulazi u ciklus limunske kiseline. U njemu se oksidira kako bi proizveo nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) i flavin adenin dinukleotid (FADH<sub>2</sub>). NADH i FADH<sub>2</sub> prenose elektrone preko elektronskog transportnog lanca čime se stvara protonski gradijent. Zatim termogenin raspršuje protonski gradijent preko unutarnje mitohondrijske membrane što rezultira neučinkovitošću tijekom stvaranja ATP-a u oksidativnoj fosforilaciji. Stoga je jedini produkt izgaranja masnih kiselina stvaranje topline (Yau i Yen, 2020; Luginbuehl i sur., 2011).

Termogenski aktivne stanice imaju velik broj malih lipidnih vakuola i obilje okruglih mitohondrija bogatih kristama koje sadrže mnogo UCP1. Što je temperatura bliža termoneutralnosti smanjuje se broj lipidnih vakuola dok one postaju veće, a istovremeno se smanjuju mitohondriji. Broj krista opada proporcionalno sa smanjenom sintezom UCP1-a. Morfologija premalo stimuliranog smeđeg adipocita je sličnija bijelom adipocitu. Samo u tom premalo stimuliranom stanju je smeđi adipocit imunoreaktivan na S-100 protein (Cinti, 2011). Zrele smeđe masne stanice se uglavnom aktiviraju preko  $\beta$ 3 receptora. Nedrhteću termogenezu osim noradrenalina potiču i glukokortikoidi i tiroksin. Proizvedena toplina uglavnom je nusprodukt metabolizma masnih kiselina, ali u manjoj mjeri može biti posljedica metabolizma glukoze (Luginbuehl i sur., 2011).

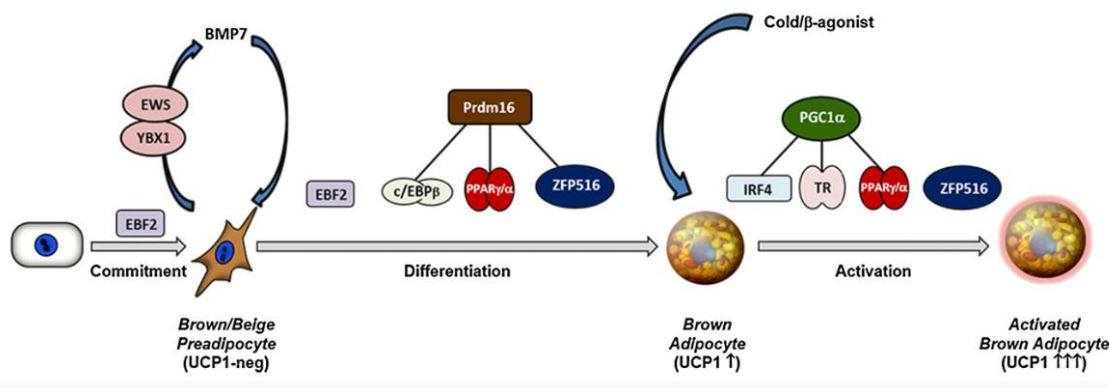
### 2.2.3. ADIPOGENEZA SMEĐEG MASNOG TKIVA

Smeđe masno tkivo se razvija prenatalno tako da može proizvoditi toplinu kako bi zaštitilo novorođenče od hladnog stresa pri rođenju. Diferencira se u ljudskom fetusu između 20 i 30 tjedana gestacijske dobi. Sadrži samo 2% do 6% ukupne tjelesne težine fetusa. Nalazi se

između lopatica, oko krvnih žila vrata, u velikim naslagama u aksilama, u medijastinumu, oko unutarnjih mliječnih žila i oko nadbubrežnih žlijezda ili bubrega (Luginbuehl i sur., 2011). Kod ljudi je prisutan pri rođenju i povlači se starenjem, iako ostaje metabolički aktivan tijekom cijele odrasle dobi (Yau i Yen, 2020).

Smeđe masno tkivo je jedinstveno termogeno tkivo kod sisavaca koje ima sposobnost brze proizvodnje topline nedrhtajućom termogenezom. Mali hibernirajući sisavci imaju najveći kapacitet za smeđe masno tkivo jer ga koriste za ponovno zagrijavanje tijela tijekom hipotermičnog torpora nekoliko puta u razdoblju hibernacije. Smeđe masno tkivo troši spremljene masti te stvara toplinu u određenim trenucima tijekom hibernacije i pokreće uzbuđenje uslijed hipotermičnih napadaja torpora. Ovakvi događaji ponovnog zagrijavanja nazivaju se IBA (*eng. interbout arousals*) i događaju se kod svih sisavaca koji hiberniraju. IBA se pojavljuju svakih 1–2 tjedna i okarakterizirani su brzim ponovnim zagrijavanjem cijelog tijela i uspostavljanjem normalne metaboličke aktivnosti tijekom 12–24 h. Proizvodnja topline omogućena je brojnim mitohondrijima smeđeg masnog tkiva koji sadrže UCP1 (Ballinger i Andrews, 2018).

I smeđi i bijeli adipociti dijele niz transkripcijskih faktora koji kontroliraju njihovu diferencijaciju. Obje vrste stanica opremljene su enzimima i faktorima potrebnim za skladištenje lipida i  $\beta$ -oksidaciju no smeđi adipociti su obogaćeni mitohondrijima koji eksprimiraju UCP1 u svojoj unutarnjoj membrani. On omogućuje smeđim adipocitima raspršivanje elektrokemijskog gradijenta. Središnji regulatori diferencijacije bijelih i smeđih adipocita su peroksisom proliferator – aktivirani receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) i članovi obitelji CCAAT/pojačivač vezujućih proteinina (c/EBP) (Seale, 2010). U transkripcijskoj regulaciji sudjeluje transkripcijski faktor Ebf2 koji regulira aktivnost PPAR- $\gamma$  kako bi potaknuo ekspresiju PRDM16 (transkripcijski faktor, kontrolira nastanak smeđega adipocita). Smeđi adipociti i skeletalni mioblasti potječu iz populacije stanica s ekspresijom Myf5+. PR domena transkripcijskog regulatora koji sadrži 16 (PRDM16) ima ključnu ulogu u određivanju nastanka smeđih adipocita ili mišićnih stanica. (Harms i Seale., 2013; Fenzl i Kiefer, 2014). Ebf2 surađuje s PPAR- $\gamma$  kako bi promovirao ekspresiju PRDM16. Aktivacija PRDM16 u kombinaciji s drugim proteinima kao što je PGC1 $\alpha$  potiskuje diferencijaciju Myf5+ stanica i potiče nastanak fenotipa smeđih masnih stanica (Slika 4). Sposobnost termogeneze u zrelim smeđim adipocitima aktivira se noradrenalinom koji se oslobađa iz simpatičkih neurona. Noradrenalin signalizira preko  $\beta$ -adrenoreceptora da se poveća ekspresija i aktivnost PGC-1 $\alpha$  (peroksisom proliferator-aktivirani receptor  $\gamma$  koaktivator 1 $\alpha$ ) koji koordinira programiranje gena kao odgovor na aktivaciju (Seale, 2010; Ravussin i Galgani, 2011 ; Harms i Seale., 2013).



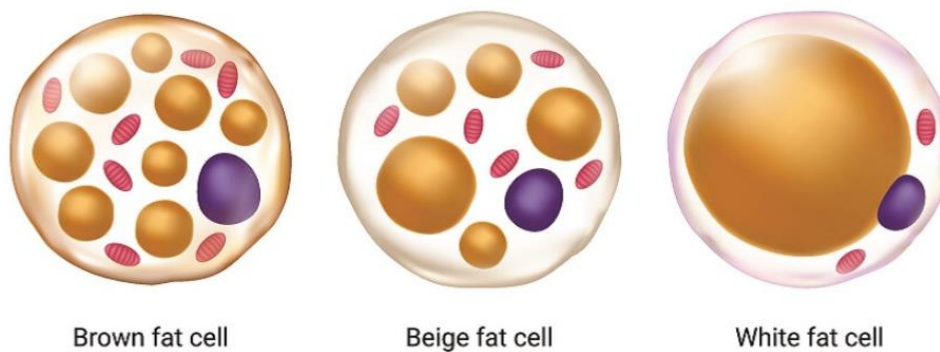
Slika 4 Transkripcijska regulacija nastanka i aktivacije smeđih adipocita  
<https://medcraveonline.com/MOJDDT/MOJDDT-02-00057>

## 2.3. BEŽ MASNO TKIVO

### 2.3.1. STRUKTURA I FUNKCIJA

Općenito razlikujemo dvije glavne vrste masnog tkiva, bijelo masno tkivo i smeđe masno tkivo, no u novije vrijeme se spominje i pojam bež masnog tkiva. Bijelo masno tkivo služi kao skladište energije za tijelo gdje se višak energije skladišti kao triacilglicerol. Smeđe i bež masno tkivo su visoko metabolički aktivni i koriste kemijsku energiju za proizvodnju topline. Oni imaju ključnu ulogu u održavanju tjelesne temperature pomoću termogeneze (Rui, 2017).

Bijelo masno tkivo se pohranjuje supkutano i visceralno. Njegova akumulacija je povezana s inzulinskom rezistencijom i dijabetesom. Smeđe masno tkivo ima ulogu u reguliranju tjelesne težine i utječe na metabolizam lipida i glukoze. I smeđi i bež adipociti imaju termogeni potencijal. Bijeli adipociti su kuglastog oblika i svaki sadrži jednu veliku lipidnu kapljicu koja potiskuje sve ostale organele na periferiju stanice. Smeđi adipociti imaju ovalniji oblik i sadrže veći broj manjih kapljica lipida raspršenih po stanici i obogaćeni su mitohondrijima zbog kojih imaju smeđu boju. Bež adipociti imaju karakteristike i smeđih i bijelih adipocita (Slika 5). Imaju veći broj mitohondrija od bijelih adipocita i premda nemaju jednu veliku lipidnu kapljicu nego više njih manjih one su ipak veće od lipidnih kapljica smeđih adipocita (Chernukha i sur., 2022; Richard i sur., 2020). Razvijaju se unutar potkožnog bijelog masnog tkiva iz različite podskupine preadipocita ili transdiferencijacijom postojećih bijelih adipocita. Bež masne stanice predstavljaju poseban tip termogenih masnih stanica (Richard i sur., 2020; Yau i Yen, 2020).



Slika 5 Prikaz smeđeg, bež i bijelog adipocita

<https://images.app.goo.gl/M5anVoJzrmftyenq6>

### 2.3.2. NASTANAK BEŽ ADIPOCITA

Smeđe masno tkivo se razvija embrionalno, a bež postnatalno. Masa smeđeg masnog tkiva se održava relativno stabilnim razinama homeostatskim mehanizmom u odrasloj dobi. Bež masno tkivo se stvara prilikom izlaganja hladnoći te je jedva vidljivo pri termoneutralnim uvjetima. Bijeli adipociti potječu od Myf5-negativnih stanica, dok smeđi potječu od Myf5-pozitivnih stanica. Bež adipociti su heterogene populacije gledajući njihova metabolička svojstva i profile ekspresije gena. Na heterogenost utječu njegovi induktori (npr.  $\beta 3$  adrenergički agonisti naspram PPAR $\gamma$  agonista). Mehanizam razvoja bež adipocita poznat je i kao tamnjenje bijelog masnog tkiva te obuhvaća tri modela nastanka. Prvi implicira da smeđi adipociti u bijelom masnom tkivu nastaju transdiferencijacijom ili transformacijom bijelih adipocita. Dugo se smatralo da određeni uvjeti mogu inducirati pretvorbu odnosno transdiferencijaciju između zrelih bijelih i bež adipocita. Zamijećeno je da izlaganje miševa i štakora hladnoći ili stimulacija  $\beta$  adrenergičkim agonistom inducira transdiferencijaciju adipocita iz bijele u bež. Praćenjem podrijetla došlo je do spoznaje da većina UCP1+ bež adipocita u ingvinalnom masnom tkivu koja je inducirana ili hladnoćom ili  $\beta$  adrenergičkim agonistom potječe iz već postojećih bijelih adipocita koji ekspimiraju adiponektin. Povratak UCP1+ bež adipociti u UCP1– bijele adipocite u miševa se događa vraćanjem miševa na termoneuralne uvjete nakon izlaganja hladnoći. Transdiferencijacija bež i bijelih adipocita je olakšana mitofagijom. Prema drugom modelu zreli bež adipociti mogu nastati iz progenitorskih stanica *de novo*. Premda još nije određen identitet bež progenitorskih stanica s njima je povezan niz molekularnih markera. Oni uključuju površinske markere CD34, antigen matičnih stanica 1 (SCA1) i receptor faktora rasta trombocita alfa (PDGFR $\alpha$ ) za koje je otkriveno da stvaraju ili bijele ili bež adipocite ovisno o podražajima. Bež masno tkivo pokazuje profil ekspresije gena sličan profilu glatkih

mišića (Fenzl i Kiefer, 2014; Rui, 2017). Treći model je aktivacija neaktivnih bež adipocita. Bež adipociti u neaktivnom stanju nalikuju bijelim adipocitima po određenim morfološkim, kemijskim i metaboličkim svojstvima (npr. nedostatak UCP1). Međutim, one se razlikuju u razvojnom podrijetlu od bijelih adipocita. Aktivacija uspavanih bež adipocita kako bi postali UCP1+ aktivni se događa izlaganjem hladnoći ili  $\beta$  adrenergičkom stimulacijom. Trenutne metode ne mogu omogućiti razlikovanje ovog modela i modela transdiferencije bež u bijele adipocite (Rui, 2017).

#### 2.4. TERAPEUTSKO DJELOVANJE SMEĐEG I BEŽ MASNOG TKIVA

Masno tkivo ima ključnu ulogu u održavanju energetske homeostaze. Njegova disfunkcija dovodi do metaboličkih bolesti. Zbog sposobnosti trošenja energije, smeđe i bež masno tkivo bi moglo biti korisno u liječenju pretilosti i drugih bolesti povezanih s metabolizmom. Stimulacijom određenih uvjeta, iz bijelih adipocita mogu nastati bež adipociti koji su sličnih karakteristika i funkcija kao i smeđi. Aktivacija smeđeg masnog tkiva kako bi inducirao termogenezu i lipolizu, može poslužiti kao strategija za poboljšanje homeostaze glukoze i inzulinske rezistencije što se može koristiti kao terapija za pretilost i dijabetes (Cheng i sur., 2021; Pan i Chen, 2022; Zhang i sur, 2021).

Aktiviranjem bež adipocita i povećanjem količine i aktivnosti smeđeg masnog tkiva može potaknuti ekspresiju UCP1 i povećati proizvodnju topline. Prekomjerna ekspresija UCP1 proteina povećava unos glukoze, oksidaciju masnih kiselina i lipolizu. To rezultira povećanom osjetljivošću na inzulin i smanjenjem glukoze i lipida u krvi i smanjenjem masne mase, čime se sprječava dijabetes tipa 2 (Cheng i sur., 2021). Tjelovježba poboljšava homeostazu glukoze i ima ulogu u zaštiti od metaboličkih poremećaja (npr. pretilost i dijabetes). Vježbanje poboljšava inzulinsku rezistenciju, pospješuje odlaganje glukoze i skladištenje glikogena u mišićima. Ono također potiče proces tamnjenja i povećava potrošnju energije potičući ekspresiju hipotalamičkog moždanog neurotrofnog faktora (BDNF). Prilikom vježbanja skeletni mišići koriste i dio lipida kao izvor energije za ubrzavanje unosa i iskorištavanja slobodnih masnih kiselina. PGC-1 $\alpha$  se vježbanjem inducira u mišićima i stimulira biogenezu mitohondrija i promjenu tipa mišićnih vlakana. Također može povećati ekspresiju fibronektinske domene koja sadrži 5 (FNDC5), membranskog proteina koji se cijepa i izlučuje kao miokin irisin koji može inducirati tamnjenje bijelog masnog tkiva. Metrnl je miokin koji je također induciran vježbanjem i PGC-1 $\alpha$ . Metrnl povećava potrošnju energije i poboljšava toleranciju na glukozu. Također djeluje na ekspresiju gena povezanih s termogenezom bež

masti stimulacijom eozinofila i aktivacijom makrofaga masnog tkiva. Potiče proizvodnju kateholamina iz tih stanica kako bi inducirao tamnjenje bijelog masnog tkiva (Cheng i sur., 2021; Kim i Plutzky, 2016).

Izloženost hladnoći može aktivirati simpatički živčani sustav i stimulirati otpuštanje noradrenalin koji se veže i aktivira  $\beta$ -adrenergičke receptore ( $\beta$ -AR) u adipocitima, što doprinosi lipolizi triglicerida u bijelim i smeđim adipocitima. Interakcija noradrenalina s  $\beta$ -AR na membrani bijelih adipocita pokreće kaskadu koja dovodi do prekomjerne ekspresije UCP1 i drugih termogenih proteina. Izlaganje hladnoći također bi moglo stimulirati tamnjenje bijelog masnog tkiva preko signalizacije adipokina koje izlučuje smeđe masno tkivo, primjerice interleukin 6 (IL-6), neuregulin 4 (Nrg4) i FGF21 i irisin. Akutno izlaganje hladnoći ( $10^{\circ}\text{C}$ , 4) izaziva termogenetski ovisno trošenje glukoze posredovano UCP1-om što utječe na metabolizam aminokiselina u smeđem masnom tkivu. Kronično izlaganje hladnoći ( $6^{\circ}\text{C}$ , 10 dana) aktivira oksidaciju glukoze u smeđem masnom tkivu i tamnjenje bijelog masnog tkiva. Povremena izloženost hladnoći povećava termogenezu. Dugotrajno izlaganje hladnoći nije poželjno zbog povećanih kardiovaskularnih rizika od rasta ili nestabilnosti aterosklerotskog plaka (Peres Valgas da Silva i sur., 2019; Cheng i sur., 2021; Zhang i sur., 2021).

Za liječenje dijabetesa i drugih metaboličkih poremećaja može se koristiti i transplatacija smeđeg masnog tkiva kao potencijalna terapija. Ona može značajno spriječiti debljanje, smanjiti ukupnu masnoću i povećati potrošnju kisika kod pretilih miševa, čime se ublažava inzulinska rezistencija i steatoza jetre. Transplantacija pokazuje velika poboljšanja tolerancije glukoze i smanjenjem pretilosti kod miševa primatelja neovisno o tome je li tkivo bilo embrionalnog ili odraslog podrijetla ili lokacije transplantacije (Liu i sur., 2013; White i sur., 2019).

Povremeni post je učinkovita strategija kontrole tjelesne težine. Utvrđeno je da može selektivno stimulirati razvoj bež adipocita u bijelom masnom tkivu. Također može značajno poboljšati stanje pretilosti, inzulinsku rezistenciju i steatozu jetre tako da regulira crijevni mikrobni sastav da poveća biosintezu laktata i acetata. Laktat i acetat imaju važnu ulogu induktora u tamnjenju bijelog masnog tkiva. Ograničenje kalorija može stimulirati selektivni unos glukoze bijelog masnog tkiva. Također, pospješuje tamnjenje bijelog masnog tkiva pojačanom ekspresijom imunološkog odgovora tipa 2 i sirtuina tipa 1 (SIRT1). Ograničenje kalorija stimulira razvoj funkcionalnog bež masnog tkiva unutar potkožnog i visceralnog masnog tkiva. Zbog korištenja smeđeg masnog tkiva i tamnjenja u svrhu liječenja dijabetesa i drugih poremećaja metabolizma pojavio se pojačan interes za istraživanje lijekova koji



uzrokuju aktivaciju smeđeg masnog tkiva i tamnjenje bijelog masnog tkiva. Najčešće se koriste agonisti  $\beta 3$  adrenergičkih receptora (Mirabegron), tiazolidindione (Rosiglitazon), agonisti receptora peptida 1 sličnog glukagonu (GLP-1RA) (Liraglutid) i berberin itd. (Cheng i sur., 2021).

Neke hranjive tvari, biljni ekstrakti i morski proizvodi stimuliraju tamnjenje adipocita i reguliraju molekule uključene u adipogenezu, katabolizam lipida i mitohondrijske funkcije. Neki od njih su maline, zeleni čaj, cimet, ginseng, smeđa alga *Sargassum Serratifolium* i dr. Važno je naglasiti da ne možemo sa stopostotnom sigurnošću reći da prirodni ekstrakti izravno reguliraju metabolizam adipocita, međutim, mnogi prirodni ekstrakti su pokazali obećavajuće učinke na termogenezu i pretilost (Lee i sur., 2021).

### 3. ZAKLJUČAK

Masno tkivo ima mnogo uloga. Razlikujemo bijelo, smeđe i u novije vrijeme bež masno tkivo. Bijelo masno tkivo osim skladištenja energije ima i endokrinu ulogu izlučivanja adipokina. Smeđe i bež masno tkivo imaju ključnu ulogu u termogenezi. Postanak bež adipocita nije još uvijek u potpunosti razjašnjen i zahtijeva daljnja istraživanja. Aktivacija smeđih i bež adipocita pomaže u liječenju pretilosti i dijabetesa zbog čega danas postoje različiti mehanizmi njihove aktivacije kao što su vježbanje, izlaganje hladnoći povremeni post itd. Potrebna su daljnja istraživanja mehanizama aktivacije koji u budućnosti možda mogu uključivati i prirodne preparate.

## 4. LITERATURA

1. Ali, A. T., Hochfeld, W. E., Myburgh, R., & Pepper, M. S. (2013). Adipocyte and adipogenesis. *European Journal of Cell Biology*, 92(6-7), str.229–236.
2. Audano, M., Pedretti, S., Caruso, D., Crestani, M., De Fabiani, E., & Mitro, N. (2022). Regulatory mechanisms of the early phase of white adipocyte differentiation: an overview. *Cellular and molecular life sciences* , 79(3), str. 139.
3. Ballinger, M. A., & Andrews, M. T. (2018). Nature's fat-burning machine: brown adipose tissue in a hibernating mammal. *The Journal of experimental biology*, 221.
4. Bełtowski J. (2006). Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity?. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 12(6)
5. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. (2007). *Biochemistry* (6th ed.). str. 617-646.
6. Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigné, C., Mazzucotelli, A., Castan-Laurell, I., Tack, I., Knibiehler, B., Carpéné, C., Audigier, Y., Saulnier-Blache, J. S., & Valet, P. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146(4), str. 1764–1771.
7. Celi, F. S. (2018). Human Brown Adipose Tissue Plasticity: Hormonal and Environmental Manipulation. *Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise*, str. 1–11.
8. Cheng, L., Wang, J., Dai, H., Duan, Y., An, Y., Shi, L., Lv, Y., Li, H., Wang, C., Ma, Q., Li, Y., Li, P., Du, H., & Zhao, B. (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*, 10(1), str. 48–65.
9. Chernukha I.M., Fedulova L.V., Kotenkova E.A. (2022). White, beige and brown adipose tissue: structure, function, specific features and possibility formation and divergence in pigs. *Foods and Raw Materials*. 10(1), str. 10–18.

10. Cinti S. (2011). Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Annals of medicine*, 43(2), str. 104–115.
11. Clemente-Postigo, M., Tinahones, A., El Bekay, R., Malagón, M. M., & Tinahones, F. J. (2020). The Role of Autophagy in White Adipose Tissue Function: Implications for Metabolic Health. *Metabolites*, 10(5), str.179.
12. Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science*, 9(2), str. 191–200.
13. Fain, J. N., Sacks, H. S., Buehrer, B., Bahouth, S. W., Garrett, E., Wolf, R. Y., Carter, R. A., Tichansky, D. S., & Madan, A. K. (2008). Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *International journal of obesity* (2005), 32(5), str. 810–815.
14. Fenzl, A., & Kiefer, F. W. (2014). Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 19(1), str. 25–37.
15. Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I., & Lima, F. B. (2006). O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo [The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 50(2), str. 216–229.
16. Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. Los colores del tejido adiposo. *Gaceta medica de Mexico*, 156(2), str. 142–149.
17. Fuster, J. J., Ouchi, N., Gokce, N., & Walsh, K. (2016). Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation research*, 118(11), str. 1786–1807.
18. Harms, M., & Seale, P. (2013). Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nature medicine*, 19(10), str.1252–1263.

19. Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF $\alpha$  and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, 50(3), str. 184–195.
20. Jamaluddin, M. S., Weakley, S. M., Yao, Q., & Chen, C. (2012). Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*, 165(3), str. 622–632.
21. Jung, S. M., Sanchez-Gurmaches, J., & Guertin, D. A. (2019). Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. *Handbook of experimental pharmacology*, 251, str. 3–36.
22. Junqueira L.C., Carneiro, J., Kelly R.O. (2005). *Osnove histologije*. Školska knjiga. str.129-133.
23. Kamimura, D., Ishihara, K., & Hirano, T. (2003). IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 149, str.1–38.
24. Kim, S. H., & Plutzky, J. (2016). Brown Fat and Browning for the Treatment of Obesity and Related Metabolic Disorders. *Diabetes & metabolism journal*, 40(1), str. 12–21.
25. Kistner, T. M., Pedersen, B. K., & Lieberman, D. E. (2022). Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue. *Nature metabolism*, 4(2), str.170–179.
26. Lee, M. K., Lee, B., & Kim, C. Y. (2021). Natural Extracts That Stimulate Adipocyte Browning and Their Underlying Mechanisms. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(2), str. 308.
27. Liu, X., Zheng, Z., Zhu, X., Meng, M., Li, L., Shen, Y., Chi, Q., Wang, D., Zhang, Z., Li, C., Li, Y., Xue, Y., Speakman, J. R., & Jin, W. (2013). Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. *Cell research*, 23(6), str. 851–854.
28. Luginbuehl, I., Bissonnette, B., & Davis, P. J. (2011). Thermoregulation. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*, str. 157–178.
29. Nelson D.L., Cox M.M., (2013). *Lehninger Principles of Biochemistry* (6th ed.) str. 357-686.

30. Nguyen T. M. D. (2020). Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *International journal of preventive medicine*, 11, str.136.
31. Pan, R., & Chen, Y. (2022). Latest Advancements on Combating Obesity by Targeting Human Brown/Beige Adipose Tissues. *Frontiers in endocrinology*, 13
32. Park, A., Kim, W. K., & Bae, K. (2014). Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 6(1), str. 33-42.
33. Peres Valgas da Silva, C., Hernández-Saavedra, D., White, J. D., & Stanford, K. I. (2019). Cold and Exercise: Therapeutic Tools to Activate Brown Adipose Tissue and Combat Obesity. *Biology*, 8(1), str.9.
34. Pravdova, E., & Fickova, M. (2006). Alcohol intake modulates hormonal activity of adipose tissue. *Endocrine regulations*, 40(3), str. 91–104.
35. Ravussin, E., & Galgani, J. E. (2011). The implication of brown adipose tissue for humans. *Annual review of nutrition*, 31, str. 33–47.
36. Reyes-Farias, M., Fos-Domenech, J., Serra, D., Herrero, L., & Sánchez-Infantes, D. (2021). White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochemical pharmacology*, 192, str. 114723.
37. Richard, A. J., White, U., Elks, C. M., & Stephens, J. M. (2020). Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*.
38. Rui L. (2017). Brown and Beige Adipose Tissues in Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 7(4), str. 1281–1306.
39. Russo, L., & Lumeng, C. N. (2018). Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*, 155(4), str. 407– 417.
40. Sarjeant, K., & Stephens, J. M. (2012). Adipogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(9)

41. Seale, P. (2010). Transcriptional control of brown adipocyte development and thermogenesis. *International Journal of Obesity*, 34(S1), str.17–22.
42. Stephens J. M. (2012). The fat controller: adipocyte development. *PLoS biology*, 10 (11)
43. Tan, B. K., Adya, R., & Randeve, H. S. (2010). Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends in cardiovascular medicine*, 20 (5), str. 143–148.
44. Thomas, D., & Apovian, C. (2017). Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism: clinical and experimental*, 72, str. 120–143.
45. Torres, N., Vargas-Castillo, A. E., & Tovar, A. R. (2016). Adipose Tissue: White Adipose Tissue Structure and Function. *Encyclopedia of Food and Health*, str. 35–42.
46. Wang, P., Mariman, E., Renes, J., & Keijzer, J. (2008). The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *Journal of cellular physiology*, 216(1), str. 3–13.
47. Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W., Jr (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*, 112(12), str. 1796–1808.
48. White, J. D., Dewal, R. S., & Stanford, K. I. (2019). The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. *Molecular aspects of medicine*, 68, str. 74 –81.
49. Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 205(2), str.194–208.
50. Xu, A., Wang, Y., Lam, K. S. L., & Vanhoutte, P. M. (2010). Vascular Actions of Adipokines. *Advances in Pharmacology*, str. 229–255.
51. Yau, W. W., & Yen, P. M. (2020). Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *International journal of molecular sciences*, 21(8), str. 3020.
52. Zhang, Z., Yang, D., Xiang, J., Zhou, J., Cao, H., Che, Q., Bai, Y., Guo, J., & Su, Z. (2021). Non-shivering Thermogenesis Signalling Regulation and Potential Therapeutic

Applications of Brown Adipose Tissue. International journal of biological sciences, 17(11), str.2853–2870.