

Katja Marinčič¹, Primož Kotnik²

Vloga rjavega maščevja pri debelosti in z debelostjo povezanih presnovnih zapletih

The Role of Brown Fat in Obesity and Obesity Related Metabolic Complications

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rjavo maščevje, rjavenje, debelost, odpornost na inzulin

Maščobno tkivo ima pomembno vlogo pri vzdrževanju homeostaze maščob in glukoze. Čezmerno kopičenje maščevja in debelost povzročata nepravilno delovanje maščobnega tkiva, sistemsko vnetje, hiperlipidemijo in odpornost na inzulin. To vodi v zaplete debelosti, kot so sladkorna bolezen tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Za razliko od skladiščne vloge belega maščevja je vloga rjavega maščevja predvsem termogeneza, za kar porablja maščobe in glukozo. Na splošno je aktivnost rjavega maščevja povezana z večjo bazalno porabo energije, nižjo telesno težo in nižjo koncentracijo krvne glukoze. Spoznanje, da se lahko belo maščevje spremeni v rjavo oz. t. i. bež maščevje, je spodbudilo zanimanje za rjavo maščevje in njegovo morebitno vlogo pri zdravljenju debelosti in njenih zapletov. Zaradi pozitivnega vpliva rjavega maščevja na zdravje presnove poteka veliko raziskav na temo spodbujanja njegove aktivnosti. Opazili so vpliv mraza, raznih načinov prehrane in prehranskih sestavin, hormonov in drugih krožečih dejavnikov, vnetnih dejavnikov, morebitno vlogo kaže črevesna mikrobiota, na miših pa so ga poskušali tudi presaditi. Če razumemo delovanje rjavega maščevja, lahko nanj vplivamo s farmakološkimi učinkovinami, kot so adrenergični agonisti in protivnetne snovi.

ABSTRACT

KEY WORDS: brown fat, browning, obesity, insulin resistance

Brown fat plays an important role in maintaining fat and glucose homeostasis. Excessive fat accumulation and obesity lead to dysfunctional adipose tissue, systemic inflammation, hyperlipidemia and resistance to insulin. This contributes to complications of obesity, such as type 2 diabetes and cardiovascular diseases. Unlike the storage role of white fat, the role of brown fat is primarily thermogenesis, for which it consumes fats and glucose. In general, brown fat activity is associated with higher basal energy expenditure, lower body weight and lower blood glucose levels. The finding that white fat can turn into brown or beige fat has raised interest in brown fat and its potential role in the treatment of obesity and its complications. Due to the positive effect of brown fat on metabolic

¹ Katja Marinčič, dr. med., Zdravstveni dom Trebnje, Goliev trg 3, 8210 Trebnje; katja.marincic@gmail.com

² Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

health, a lot of research is being done on the topic of promoting its activity. The influence of cold, various diets and dietary components, hormones and other circulating factors and inflammatory mediators has been observed, intestinal microbiota has shown a potential role; transplantation in mice has also been tried. By understanding how brown fat functions, we can influence it with pharmacological agents, such as adrenergic agonists and anti-inflammatory substances.

UVOD

Maščobno tkivo je ključen organ pri uravnavanju energetske homeostaze (1). Poznamo tri morfološke vrste maščobnega tkiva – belo, rjavo in bež (tabela 1). Belo maščobno tkivo pri zdravih posameznikih predstavlja predvsem podkožno maščevje, ki deluje kot shramba lipidov, toplotna izolacija ter varovalo pred okužbami in mehanskimi pritiski. Ob pozitivni energijski bilanci lipide skladišči, ob potrebi po energiji pa jih sprošča (1, 2). Podkožno belo maščevje glede na lokacijo delimo na zgornje, ki se nahaja predvsem na trebuhu, in spodnje, ki se nahaja predvsem v predelu zadnjice in stegen. Zgornje podkožno maščevje skupaj z visceralnim imenujemo trebušno maščevje, ki je bistveno bolj povezano s srčno-žilnimi in presnovnimi zapleti kot periferno maščevje (2).

Rjavo maščevje ima za razliko od belega veliko mitohondrijev in posebno odklopitveno (angl. *uncoupling*) beljakovino 1 oz. termogenin, zaradi česar njegova glavna funkcija ni skladiščenje energije, ampak termogeneza (3). Ima bogate povezave s simpatičnimi živci, iz katerih se sprošča noradrenalin, ki je fiziološki aktivator termogeneze (4). Rjavo maščobno tkivo privzema krožeče proste maščobne kisline, ki se izločajo iz zaloga v belem maščevju, in krvno glukozo, kar poveča stopnjo oksidativne fosforilacije (1). Termogenin v mitohondrijih odklopi oksidativno fosforilacijo, zato se viri energije v rjavem maščevju porabijo (oksidirajo) za tvorbo toplote (5). S svojim delovanjem torej znižuje raven plazemskih tri-

gliceridov in posledično preprečuje odlaganje maščob na neobičajnih mestih, prispeva pa tudi k nižanju ravni krvne glukoze (1). V splošnem je rjavo maščevje povezano z boljšim zdravjem presnove (6).

Rjavo in belo maščevje se razlikuje že po izvoru, saj se rjave maščobne celice ne razvijejo iz istih izvornih celic kot bele, ampak imajo skupen izvor s skeletnimi mišicami. Opazili so, da imajo otroci z rakom, pri katerih je prisotno rjavo maščevje, tudi večjo količino skeletnega mišičja (7). Za rjavo maščobno tkivo je dolgo veljalo, da je pri ljudeh prisotno le v kratkem obdobju po rojstvu, ko dojenček še ni sposoben drgetanja, in tako predstavlja nadomesten vir termogeneze (pri malih sesalcih v njem poteče do 60 % nedrgetne termogeneze, potrebne za preživetje v mrazu) (4, 8). Danes vemo, da se ne nahaja le pri hibernirajočih in malih sesalcih ter dojenčkih, temveč tudi pri odraslih ljudeh (1). Pri dojenčkih se rjavo maščevje, tako kot pri ostalih malih sesalcih, nahaja predvsem med lopaticama, v puberteti pa se pojavlja nad ključnicama in ob hrbtenici (4). V splošnem se njegova količina s starostjo manjša, le v času pubertete se poveča (8). Pri odraslih rjavo maščevje predstavlja 1–2 % vseh maščobnih zaloga, nahaja pa se nad ključnicama, v vratu, v pazduhah, ob hrbtenici, v medpljučju in ob ledvicah (1, 9).

Bež maščevje, imenovano tudi porjavelo (angl. *brite*) oz. rjavo v belem (angl. *brown in white*), je vrsta maščobnega tkiva, v katerem se rjave maščobne celice pojavijo med belim maščobnim tkivom (1, 10). Trenutno

Tabela 1. Povzetek primerjave belega in rjavega maščobnega tkiva (4, 12).

	Belo maščobno tkivo	Rjavo maščobno tkivo
Embrionalni izvor	adipogeni izvor (stranska plošča mezoderma)	skupen izvor s skeletnimi mišicami (paraksialni mezoderm)
Glavna lokacija	podkožje	dojenčki med lopaticama, odrasli nad ključnicama in ob hrbtenici
Spreminjanje količine s starostjo	narašča	upada (največja pri dojenčkih)
Struktura	ena lipidna vakuola, malo mitohondrijev, malo žil in noradrenergičnih živčnih vlaken	več majhnih lipidnih vakuol, veliko mitohondrijev, odklopitvena beljakovina 1, veliko žil in noradrenergičnih živčnih vlaken
Glavna vloga	shranjevanje energije v obliki lipidov	porabljanje energije (termogeneza)
Vzroki za povečanje količine	prekomeren kalorični vnos, telesna neaktivnost	mraz, ščitnični hormoni, kateholamini, posebni načini prehrane
Vpliv na zdravje presnove	odlaganje na neobičajnih mestih predstavlja dejavnik tveganja za presnovne zaplete	zmanjša tveganje za presnovne zaplete

velja, da imajo vse vrste belega maščevja zmožnost, da se spremenijo v bež maščevje ob določenih dražljajih, kar imenujemo rjavenje (angl. *browning*), a to še ni podrobno raziskano (1). Kje do rjavenja najpogostejše pride, si podatki v literaturi niso enotni – po nekaterih v visceralnem, po drugih pa v podkožnem belem maščevju (1, 2, 5, 11). Rjavenje lahko spodbudijo različni dejavniki, med drugim (1):

- ponavljajoča se izpostavljenost mrazu,
- bariatrična operacija,
- kaheksija ob malignih obolenjih,
- hude opekline in
- nekatere farmakološke ter prehranske učinkovine – konjugirana linolna kislina, kratkoverižne maščobne kisline, kapsaicin, brezkofeinski izvleček zelenega čaja, tiazolidindioni in agonisti β -adrenergičnih receptorjev.

Bež maščevje se lahko spremeni nazaj v belo, možna pa je tudi pretvorba rjavega v belo maščevje – t. i. beljenje (angl. *whitening*). Pri beljenju ima pomembno vlogo vnetje, ki nastane ob dolgotrajni visokomaščobni prehrani v termonevtralnem okolju (6).

DEBELOST

Na razvoj debelosti vpliva več dejavnikov (13):

- genetski,
- hormonske motnje,
- znotrajmaternično okolje,
- črevesna flora,
- onesnaževalci okolja,
- motnje spanja in
- telesna dejavnost,
- glavni vpliv pa ima čezmeren vnos energije s prehrano.

Ob začetnem prekomernem kaloričnem vnosu pride v maščobnem tkivu do fiziološke sprostitve akutnih provnetnih mediatorjev. Ti omogočijo preureditev maščobnih zalog ter posledično kopičenje več trigliceridov in preprečevanje njihovega odlaganja na neobičajnih mestih (5). Pride do povečanja števila (hiperplazija) ali velikosti (hipertrofija) podkožnih maščobnih celic – do t. i. presnovno zdrave debelosti, pri kateri (še) ni prisotnega presnovnega sindroma, lahko pa so prisotne nekatere presnovne motnje. V primeru, da so zmogljivosti podkožnega maščevja za hipertrofijo presežene, se maščobe začnejo odlagati na neobičajnih mestih, kar predstavlja presnovno

nezdravo debelost (1). Do presnovnih zapletov pride predvsem pri t. i. visceralni debelosti, kjer se maščobno tkivo kopiči v trebušni votlini (14). Maščobno tkivo pri debelosti ne deluje več pravilno in izloča več provnetnih in manj protivnetnih citokinov, kar dodatno privabi vnetne celice ter vodi do dolgotrajnega lokalnega in sistemskega vnetja (2). Ob dolgotrajnem vnetju zaradi debelosti lahko pride še do drugih zapletov, kot so rak in nevrodegenerativne bolezni (6).

Pri debelosti, predvsem visceralni, je količina rjavega maščevja manjša, kar pripomore k hiperlipidemiji in hiperglikemiji (1). Rjavo maščevje je v primerjavi z belim nekoliko bolj odporno na lokalno vnetje ob debelosti, a pri hujši debelosti prav tako podleže vnetju (1, 5). Zaradi vnetja se poveča odpornost na inzulin, kar okvari sposobnost rjavega maščevja za privzem glukoze in posledično termogenezo (1, 6). Povzroči tudi nepravilno delovanje mitohondrijev, za katerega nekatere raziskave kažejo, da je primarni razlog za vnetje maščobnega tkiva (6). Hitrejše pridobivanje telesne teže in maščobe v obdobju dojenčka predstavlja tveganje za debelost v kasnejšem življenju. Z merjenjem količine rjavega maščevja pri dojenčkih so opazili manjše pridobivanje telesne teže pri tistih z večjo količino, kar kaže na to, da bi aktivacija rjavega maščevja pri dojenčkih lahko varovala delovala pred razvojem debelosti (15).

ENDOKRINA VLOGA RJAVEGA MAŠČEVJA

Maščobno tkivo ima pomembno endokrino vlogo, saj izloča adipokine, rastne dejavnike, citokine in kemokine. Leptin je hormon, ki se izraža v vseh vrstah maščobnega tkiva (tudi rjavem in bež), v največji meri pa v podkožnem belem maščevju. Izloča se sorazmerno z zamaščenostjo in v osrednjem živčevju zavre apetit; na ta način torej uravnava telesno težo, v perifernih tkivih pa spodbuja oksidacijo maščobnih kislin in

privzem glukoze ter tako zniža zaloge maščob. Adiponektin se prav tako izraža v rjavem, bež in belem maščevju, njegovo izražanje je obratno sorazmerno z zamaščenostjo. Njegova glavna vloga je povečanje občutljivosti na inzulin, poleg tega deluje tudi protivnetno. Rezistin se izloča predvsem iz visceralnega belega maščevja, njegova vloga pa je obratna kot vloga adiponektina, saj povečuje odpornost na inzulin in deluje provnetno. Omentin, ki se izloča iz omentalnega in drugih vrst belega maščevja, poveča učinkovitost insulina in deluje protivnetno (1, 16, 17). Z debelostjo in njenimi presnovnimi zapleti je povezan hemerin, ki se izloča iz maščobnega tkiva in jeter. Vezavna beljakovina za retinol 4 (angl. *retinol binding protein 4*, RBP4) pa glede na več raziskav predstavlja povezano med debelostjo in odpornostjo na inzulin (16, 18). Fibroblastni rastni dejavnik 21 (angl. *fibroblast growth factor 21*, FGF21) je hormon, ki se izloča predvsem iz jeter ob stradanju ali drugih presnovnih stresih in domnevno tudi iz belega in rjavega maščevja pri debelosti; na tem področju raziskave še potekajo. Ob farmakološkem vnosu poveča občutljivost na inzulin in povzroča izgubo telesne teže, oba z interleukinom 6 (IL-6), ki se prav tako izloča iz rjavega maščevja, pa spodbujata termogenezo v rjavem maščevju (1). Rjavo maščevje sprošča še nevregulin 4, ki zavre lipogenezo v jetrih, in inzulinu podobni rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1), ki prek vplivanja na rjavo maščevje zniža koncentracijo krvne glukoze (17).

MOREBITNA KLINIČNA UPORABA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI IN NJENIH PRESNOVNIH ZAPLETOV

V nadaljevanju so predstavljeni že raziskani ter možni dejavniki in poti, prek katerih lahko spodbudimo delovanje rjavega maščevja in s tem vplivamo na debelost in njene zaplete.

Presaditev rjavega maščevja

Eden od možnih načinov zdravljenja debelosti in njenih zapletov je presaditev rjavega maščevja. Ob presaditvi rjavega maščevja pri miših sta se izboljšali občutljivost na inzulin in presnova glukoze, prišlo je do znižanja telesne teže in zamaščenosti, za nekaj mesecev so tudi uredili homeostazo glukoze pri miših s sladkorno boleznijo tipa 1 (19).

S pomočjo tehnike genskega inženiringa z gručami enakomerno prekinjenih kratkih palindromnih ponovitev s sinergističnimi posredniki aktivacije (angl. *clustered regularly interspaced short palindromic repeats synergistic activation mediator*, CRISPR-SAM) so v predstopnjah človeških belih maščobnih celic aktivirali izražanje odklopitvene beljakovine 1, pri čemer so nastale rjavim podobne maščobne celice. Ob presaditvi teh celic mišim je prišlo do dodatne aktivacije lastnega rjavega maščevja, kar je vodilo do izboljšanja homeostaze glukoze in občutljivosti na inzulin ter povečanja porabe energije (20).

Termogeneza

Okoli 15 % dnevne porabe energije telesa predstavlja nedrgetna termogeneza, ki poteka tudi v rjavem maščevju (21). S povečanjem njegove aktivnosti bi lahko povečali porabo energije telesa in tako vplivali na znižanje telesne mase. Termogenezo rjavemu maščevju omogoča odklopitvena beljakovina termogenin. Morebitni dejavnik za zmanjševanje telesne teže bi lahko predstavljale tudi laboratorijsko narejene odklopitvene snovi, ki bi na podoben način omogočale porabljanje energije prek delovanja na druga tkiva (22). Termogenezo v rjavem maščevju spodbujajo kateholamini noradrenalin, adrenalin in dopamin prek aktivacije β -adrenergičnih receptorjev (23, 24). Glavno vlogo v uravnavanju hranjenja in termogeneze v tem tkivu ima hipotalamična z AMP aktivirana beljakovinska kinaza (angl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK), ki združuje periferne signale in

s tem omogoči aktivacijo simpatičnega živčevja (25). Zmanjšanje aktivnosti hipotalamične AMPK ima pozitivne presnovne učinke, medtem ko manjša aktivnost AMPK v maščobnih celicah poslabša odpornost na inzulin – učinkovanje na AMPK mora biti torej za pozitivne presnovne učinke tkivno specifično (26).

Mraz

Izpostavljenost nižjim temperaturam je povezana s povečano količino, aktivnostjo in oksidativno zmogljivostjo rjavega maščevja (27). Po desetdnevni izpostavitvi mrazu posameznikov z debelostjo so opazili povečan privzem glukoze v rjavo maščevje (28). Ti rezultati nakazujejo kot možen ukrep za zdravljenje debelosti in odpornosti na inzulin dolgotrajno aktivacijo mehanizmov v maščobnem tkivu, ki se aktivirajo ob dolgotrajni izpostavitvi nižji telesni temperaturi.

Telesna vadba

Telesna vadba pospeši presnovo in ugodno vpliva na presnovne postopke človeškega telesa. Pozitivni učinki telesne vadbe na zdravje presnove pri ljudeh pa verjetno niso povezani z delovanjem rjavega, temveč z izgubo belega maščevja. Ob telesni aktivnosti se namreč ne povečata aktivnost in količina rjavega maščevja. Celo obratno, ob telesni aktivnosti se zmanjša privzem glukoze vanj (11, 29). Z raziskavami pri glodavcih so nasprotno pokazali, da pri njih telesna aktivnost poveča aktivnost rjavega maščevja in povzroča rjavenje (30). Ob telesni aktivnosti se pri ljudeh sicer aktivira simpatično živčevje in sprošča več dejavnikov, npr. IL-6, FGF21, srčni natriuretični peptidi, kar bi lahko vodilo tudi v aktivacijo rjavega maščevja, vendar je na tem področju potrebnih še več raziskav (29).

Hormoni in ostali krožeči dejavniki

Možnost za zdravljenje debelosti prek vplivanja na aktivnost rjavega maščevja

predstavlja uporaba ščitničnih hormonov, saj jih povezujejo z vplivom simpatičnega živčevja na rjavo maščevje in rjavenjem (31). Vnašanje angiotenzinske konvertaze 2 je pri miših spodbudilo rjavenje in izgubo telesne teže ter izboljšalo presnovo glukoze, rjavenje pa prav tako spodbudita obščitnični hormon in z obščitničnim hormonom povezan peptid (26, 32).

Na funkcijo rjavega maščevja vplivajo tudi spolni hormoni. Ženske imajo na splošno bolj aktivno rjavo maščevje – več raziskav namreč povezuje nivoje estrogena oz. estradiola z aktivnostjo tega tkiva (33, 34). S spolnimi hormoni, predvsem estrogenom, povezujejo povečanje količine rjavega maščevja v puberteti (8). Zdravljenje podgan z estradiolom poveča njegovo aktivnost prek zaviranja hipotalamične AMPK (35). Nasprotno so ob vnosu progesterona opazili zmanjšanje aktivnosti rjavega maščevja, kar so povezali z večjimi zarodki pri miših (36). Negativen vpliv na aktivnost tega tkiva in rjavenje ima tudi folikle stimulirajoči hormon (FSH). Ob zaviranju FSH s protitelesi pri miših so opazili rjavenje in zmanjšanje količine belega ter aktivacijo rjavega maščevja (37). Podobne učinke ima tudi folistatin oz. FSH zavirajoča beljakovina, ki se izraža predvsem v rjavem maščevju in skeletnih mišicah (38).

Rjavo maščevje izloča več endokrinih dejavnikov. Najpogostejše raziskan je FGF21, ki se pri miših izraža ob izpostavitvi mrazu in β 3-adrenergičnem draženju. Ob sistemskem vnosu zniža koncentracijo krvne glukoze in trigliceridov ter poveča občutljivost na inzulin in količino rjavih maščobnih celic (39). Uspešno je bilo tudi klinično preizkušanje zdravljenja debelosti in njenih presnovnih zapletov z analogom FGF21 pri ljudeh (40). Adiponektin spodbudi rjavenje v podkožnem belem maščevju ob dolgotrajni izpostavitvi mrazu prek aktivacije makrofagov, ki izločajo protivnetne citokine (6). Leptin poveča aktivnost simpatičnega živčevja na rjavo maščevje; pri miših so po

vnosu kapsul z maščobnimi celicami, ki so pomembno izražale leptin, opazili povečano količino tega tkiva, izboljšano uravnavanje in preprečevanje hiperglikemije ter znižane nivoje rezistina (41, 42). Z rjavim maščevjem je povezan tudi oreksigeni hormon grelin; ob aktivaciji rjavega maščevja z izpostavitvijo mrazu je prišlo do znižanja koncentracije grelina (43).

Debelost bi lahko zdravili tudi prek zaviranja tvorbe endokanabinoidov, ki sicer zavirajo vpliv noradrenergičnih signalov na maščevje. Termogenost rjavega maščevja spodbujata eritropoetin in natriuretični peptid, s povečano presnovo glukoze in lipidov je povezan kardiotrofin 1, z aktivnostjo rjavega maščevja pa so bili povezani še vodikov sulfid (H_2S), piruvat in abscizinska kislina (11, 26, 44, 45).

Prehrana

Z uravnavanjem sestave prehrane lahko vplivamo na delež rjavega maščevja. Vpliv deleža beljakovin v prehrani kaže nasprotnoče si rezultate v različnih raziskavah (46–49). Kratkotrajna visokomaščobna prehrana je pri miših povečala aktivnost encimov rjavega maščevja, ob dolgotrajni pa se je njihova aktivnost vrnila na normalno, prišlo je do beljenja (50). Dodatek vlaknin k visokomaščobni prehrani pri miših spodbudi lipolizo in rjavenje (51). Več predkliničnih raziskav kaže na pozitivne učinke višjih koncentracij ketonov v krvi na rjavenje, količino in aktivnost rjavega maščevja. Ketogeno delujejo prehrana z visoko vsebnostjo maščob in nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, umetno pridelan ketonski ester, srednjeveržni trigliceridi in azelainska kislina. Poleg ketonov so podoben učinek pokazale še nekatere druge kratke molekule, ki povečajo količino presnovkov Krebsovega cikla, kot so butirac, acetat in sukcinat. Aktivnost rjavega maščevja naj bi prav tako povečali saharoza, žolčne kisline, konjugirana linolna kislina, olivno olje, ribje olje in polinenasičene maščobne kisline (11).

Protivnetno delovanje ω -3 polinenasičenih maščobnih kislin je povezano z delovanjem na receptorje sklopljene z G-beljakovinami (angl. *G-protein coupled receptor*, GPR), predvsem z delovanjem na GPR120, ki deluje na mitohondrije v rjavem maščevju. Podobno na miši deluje agonist GPR120, TUG-891 (sistematično poimenovanje kot ga priporoča Mednarodno združenje za čisto in uporabno kemijo: 4-[(4-fluoro-4'-metil[1,1'-bifenil]-2-il)metoksi]-benzen propanojska kislina). Mehanizem delovanja GPR120 vključuje tudi izločanje FGF21 (6). Farmakološka uporaba henodeoksiholne kisline je pri miših spodbudila hujšanje, pri ljudeh pa povečala aktivnost rjavega maščevja in porabo energije (26).

V kliničnih raziskavah je ob vnosu kapsinoidov (nepekoči analogi kapsaicina) in gvinejskega popra (lat. *Aframomum melegueta*) prišlo do spodbujanja termogeneze prek aktivacije simpatičnega živčevja (52, 53). Več raziskav je s povečano termogenezo pri ljudeh povežalo tudi katehine iz zelenega čaja in pri miših flavonoide, ki jih najdemo v grozdju, in imajo protivnetni učinek. Povečano aktivnost rjavega maščevja so v predkliničnih raziskavah opazili pri uživanju ketonov iz malin, pozitivno pa s protivnetnim delovanjem učinkujejo še kvercerin, ki se nahaja v čebulnih olupkih, fenolne spojine, p-kumarna kislina in kurkumin (6, 11).

Raziskovali so tudi vpliv zgodnje postnatalne administracije resveratrola in nikotinamid ribozida pri miših, ki je usmerila razvoj belega maščevja v bež in kaže na potencialni varovalni mehanizem pred razvojem debelosti (54).

Farmakološke učinkovine

Znanih je že nekaj farmakoloških učinkovin, ki aktivirajo rjavo maščevje in rjavenje: β_3 -adrenergični agonisti, protivnetni agonisti proliferacije peroksisomov (angl. *peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR) γ , npr. tiazolidindioni, agonisti PPAR- α ,

zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *phosphodiesterase type 5*, PDE5), koaktivator protivnetnih agonistov proliferacije peroksisomov γ 1 α (angl. *peroxisome proliferator-activated receptors coactivator γ 1 α* , PGC-1 α) in aktivatorji AMPK (11, 26). Selektivni agonist β_3 -adrenergičnih receptorjev mirabegron je pri ljudeh spodbudil aktivnost rjavega maščevja in porabo energije brez večjih srčno-žilnih stranskih učinkov. Podobno kot tiazolidindioni je tudi imatinib pri miših izboljšal občutljivost na inzulin in povečal porabo energije prek rjavenja (26). Morebitno zdravilo za debelost predstavlja zdravilo citarabin, ki zavira imunski odziv, pri pacientih, zdravljenih z njim, pa so opazili tudi povečanje aktivnosti rjavega maščevja zaradi aktivacije AMPK-poti (6).

Vnetje

Kot je bilo že omenjeno, je za razvoj odpornosti na inzulin pri debelosti zelo pomembno sistemsko vnetje, ki spremlja debelost in vpliva na rjavo maščobno tkivo. Zdravljenje in preprečevanje odpornosti na inzulin ter sladkorne bolezni zato vključujeta tudi zaviranje vnetja. V splošnem velja, da ima pri presnovno nezdravi debelosti že manjša izguba telesne teže velike učinke na srčno-žilno zdravje in zdravje presnove. Izguba maščobnega tkiva zaradi prehranskih sprememb, telesne vadbe, liposukcije (predvsem ob odstranitvi visceralnega maščevja) ali bariatrične operacije zmanjša sistemsko vnetje, predvsem zaradi izgube belega maščevja (1).

Črevesna mikrobiota

Neravnovesje črevesne mikrobiote vodi v sistemsko vnetje, spremenjeno presnovo žolčnih kislin in posledično holesterola ter spremenjeno tvorbo presnovkov bakterijske presnove z manjšim izločanjem kratkoverižnih maščobnih kislin (acetat, propionat, butirat) – vse to je povezano tudi z aktivnostjo rjavega maščevja. Na ravnovesje črevesne mikrobiote pozitivno vplivajo

probiotiki, prebiotiki in sinbiotiki (1). Z vplivanjem na črevesno mikrobioto bi morda lahko vplivali tudi na presnovne zaplete debelosti. Ob prekinitvenem postu (angl. *intermittent fasting*) pri miših pride do sprememb v mikrobioti, rjavenja, izboljšanja odpornosti na inzulin in debelosti (55).

ZAKLJUČEK

Maščobno tkivo ima pomembno vlogo pri razvoju debelosti in njenih zapletov; belo maščevje ima na zdravje presnove negativen vpliv, rjavo pa pozitivnega. Maščobno tkivo ima zmožnost, da prehaja iz belega v rjavo ali obratno, kar spremeni njegov vpliv na zdravje presnove. Možnost za zdravljenje debelosti tako predstavljata povečanje aktivnosti rjavega maščevja in spodbujanje rjavenja. Z razumevanjem delovanja rjavega maščevja in poti, ki ga akti-

virajo, lahko razvijamo farmakološke učinkovine, ki bi te poti spodbujale (adrenergični agonisti, učinkovine, ki vplivajo na vnetje in AMPK-pot). Dobro raziskan je učinek mraza, vendar je terapevtska uporaba izpostavljanja mrazu omejena. V uravnavanje rjavega maščevja je vpletenih veliko hormonov in drugih krožečih dejavnikov (spolni in ščitnični hormoni, adipokini), znan je vpliv različnih prehranskih sestavin in načinov prehrane (polinenasičene maščobne kisline, ketoni, razne protivnetne učinkovine). Aktivnost rjavega maščevja in rjavenje lahko spodbudimo z zaviranjem vnetja, ki poteka v maščevju ob debelosti in s katerim je povezana tudi črevesna mikrobiota, ter z uravnavanjem vnetnih mediatorjev in genov. Uspešna je bila tudi presaditev rjavega maščevja na miših.

LITERATURA

1. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 22.
2. Kwok KHM, Lam KSL, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: Molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med.* 2016; 48 (3): e215.
3. Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: Development, metabolism and beyond. *Biochem J.* 2013; 453 (2): 167–78.
4. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA, et al. Brown adipose tissue energy metabolism in humans. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 447.
5. Villarroya F, Cereijo R, Gavalda-Navarro A, et al. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med.* 2018; 284 (5): 492–504.
6. Omran F, Christian M. Inflammatory signaling and brown fat activity. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 156.
7. Gilsanz V, Chung SA, Jackson H, et al. Functional brown adipose tissue is related to muscle volume in children and adolescents. *J Pediatr.* 2011; 158 (5): 722–6.
8. Rogers NH. Brown adipose tissue during puberty and with aging. *Ann Med.* 2015; 47 (2): 142–9.
9. Wu M, Junker D, Branca RT, et al. Magnetic resonance imaging techniques for brown adipose tissue detection. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 421.
10. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. *J Exp Biol.* 2018; 221 (Suppl 1): jeb162958.
11. Srivastava S, Veech, RL. Brown and brite: The fat soldiers in the anti-obesity fight. *Front Physiol.* 2019; 10: 38.
12. Embryonic adipose origin [internet]. Walnut (CA): LifeMap Sciences, Inc. 2021 [citirano 2021 Apr 9]. Dosegljivo na: <https://discovery.lifemapsc.com/library/images/embryonic-adipose-origin>
13. Kotnik P. Debelost in zapleti debelosti pri otrocih in mladostnikih. *Slov Pediatr.* 2017; 24 (2): 60–7.
14. Jensterle Sever M, Janež A. Visceralna debelost: prijemališče zdravljenja metaboličnega sindroma. *Farm Vestn.* 2016; 67: 61–212.
15. Entringer S, Rasmussen J, Cooper DM, et al. Association between supraclavicular brown adipose tissue composition at birth and adiposity gain from birth to 6 months of age. *Pediatr Res.* 2017; 82 (6): 1017–21.
16. Kotnik P, Fischer Posovszky P, Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr Varst.* 2015; 54 (2): 131–8.
17. Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease. *Compr Physiol.* 2017; 7 (4): 1281–306.
18. Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: A controversial adipokine. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165 (5): 703–11.
19. White JD, Dewal RS, Stanford KI. The beneficial effects of brown adipose tissue transplantation. *Mol Aspects Med.* 2019; 68: 74–81.
20. Wang CH, Lundh M, Fu A, et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice. *Sci Transl Med.* 2020; 12 (558): eaaz8664.
21. Van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301 (2): R285–96.
22. Ost M, Keipert S, Klaus S. Targeted mitochondrial uncoupling beyond UCP1 – the fine line between death and metabolic health. *Biochimie.* 2017; 134: 77–85.
23. Kohlie R, Perwitz N, Resch J, et al. Dopamine directly increases mitochondrial mass and thermogenesis in brown adipocytes. *J Mol Endocrinol.* 2017; 58 (2): 57–66.
24. Riis-Vestergaard MJ, Richelsen B, Bruun JM, et al. Beta-1 and not beta-3 adrenergic receptors may be the primary regulator of human brown adipocyte metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (4): dgz298.
25. López M. EJE PRIIZE 2017: Hypothalamic AMPK: A golden target against obesity? *Eur J Endocrinol.* 2017; 176 (5): R235–46.
26. Herz CT, Kiefer FW. Adipose tissue browning in mice and humans. *J Endocrinol.* 2019; 241 (3): R97–109.
27. Blondin DP, Labbé SM, Tinglestad HC, et al. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (3): E438–46.
28. Hanssen MJW, van der Lans AAJJ, Brans B, et al. Short-term cold acclimation recruits brown adipose tissue in obese humans. *Diabetes.* 2016; 65 (5): 1179–89.
29. Dewal RS, Stanford KI. Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019; 1864 (1): 71–8.
30. Lehnig AC, Stanford KI. Exercise-induced adaptations to white and brown adipose tissue. *J Exp Biol.* 2018; 221 (Suppl 1): jeb161570.

31. Martínez-Sánchez N, Moreno-Navarrete JM, Contreras C, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat. *J Endocrinol*. 2016; 232 (2): 351–62.
32. Kawabe Y, Mori J, Morimoto H, et al. ACE2 exerts anti-obesity effect via stimulating brown adipose tissue and induction of browning in white adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019; 317 (6): E1140–9.
33. Frank AP, Palmer BF, Clegg DJ. Do estrogens enhance activation of brown and beige of adipose tissues? *Physiol Behav*. 2018; 187: 24–31.
34. González-García I, Tena-Sempere M, López M. Estradiol regulation of brown adipose tissue thermogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1043: 315–35.
35. Martínez de Morentin PB, González-García I, Martins L, et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK. *Cell Metab*. 2014; 20 (1): 41–53.
36. McIlvrde S, Mushtaq A, Papacleovoulou G, et al. A progesterone-brown fat axis is involved in regulating fetal growth. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 10671.
37. Liu P, Ji Y, Yuen T, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature*. 2017; 546 (7656): 107–12.
38. Singh R, Braga M, Reddy ST, et al. Follistatin targets distinct pathways to promote brown adipocyte characteristics in brown and white adipose tissues. *Endocrinology*. 2017; 158 (5): 1217–30.
39. Chartoumpakis DV, Habeos IG, Ziros PG, et al. Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21. *Mol Med*. 2011; 17 (7–8): 736–40.
40. Gaich G, Chien JY, Fu H, et al. The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2013; 18 (3): 333–40.
41. Wang P, Loh KH, Wu M, et al. A leptin-BDNF pathway regulating sympathetic innervation of adipose tissue. *Nature*. 2020; 583 (7818): 839–44.
42. DiSilvestro DJ, Melgar-Bermudez E, Yasmeen R, et al. Leptin production by encapsulated adipocytes increases brown fat, decreases resistin, and improves glucose intolerance in obese mice. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153198.
43. Chondronikola M, Porter C, Malagaris I, et al. Brown adipose tissue is associated with systemic concentrations of peptides secreted from the gastrointestinal system and involved in appetite regulation. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177 (1): 33–40.
44. Oliver P, Lombardi A, De Matteis R. Editorial: Insights into brown adipose tissue functions and browning phenomenon. *Front Physiol*. 2020; 11: 219.
45. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0173661.
46. De Macêdo SM, de Farias Lellis D, Mendes KL, et al. Effects of dietary macronutrient composition on FNDC5 and irisin in mice skeletal muscle. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017; 15 (4): 161–9.
47. Pérez-Martí A, García-Guasch M, Tresserra-Rimbau A, et al. A low-protein diet induces body weight loss and browning of subcutaneous white adipose tissue through enhanced expression of hepatic fibroblast growth factor 21 (FGF21). *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61 (8).
48. De França SA, dos Santos MP, Przygodna F, et al. A low-protein, high-carbohydrate diet stimulates thermogenesis in the brown adipose tissue of rats via ATF-2. *Lipids*. 2016; 51 (3): 303–10.
49. Pereira MP, Ferreira LAA, da Silva FHS, et al. A low-protein, high-carbohydrate diet increases browning in perirenal adipose tissue but not in inguinal adipose tissue. *Nutrition*. 2017; 42: 37–45.
50. Ohtomo T, Ino K, Miyashita R, et al. Chronic high-fat feeding impairs adaptive induction of mitochondrial fatty acid combustion-associated proteins in brown adipose tissue of mice. *Biochem Biophys Res*. 2017; 10: 32–8.
51. Han SF, Jiao J, Zhang W, et al. Lipolysis and thermogenesis in adipose tissues as new potential mechanisms for metabolic benefits of dietary fiber. *Nutrition*. 2017; 33: 118–24.
52. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, et al. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95 (4): 845–50.
53. Sugita J, Yoneshiro T, Hatano T, et al. Grains of paradise (*Aframomum melegueta*) extract activates brown adipose tissue and increases whole-body energy expenditure in men. *Br J Nutr*. 2013; 110 (4): 733–8.
54. Asnani-Kishnani M, Rodríguez AM, Serrano A, et al. Neonatal resveratrol and nicotinamide riboside supplementations sex-dependently affect beige transcriptional programming of preadipocytes in mouse adipose tissue. *Front Physiol*. 2019; 10: 83.
55. Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab*. 2017; 26 (4): 672–85.e4.