

Streszczenie

W ostatnich latach brunatna tkanka tłuszczowa (z ang. *brown adipose tissue*, BAT) jest uważana za potencjalne narzędzie w walce z otyłością i cukrzycą typu. Póki co, mechanizmy jej aktywacji oraz związki z innymi parametrami klinicznymi u ludzi nie są jednak dobrze poznane. Metabolomika umożliwia uzyskanie informacji nt. tysięcy związków drobnocząsteczkowych obecnych w danym materiale biologicznym, a co za tym idzie odzwierciedlenie zmian metabolicznych, dlatego wydaje się być właściwym narzędziem w poszukiwaniu odpowiedzi na pytania o molekularne podstawy aktywacji BAT. Dane literaturowe wskazują również na związek pomiędzy insulinoopornością oraz innymi markerami zaburzeń metabolicznych a BAT.

W związku z tym, celem pracy było określenie zmian w profilu metabolitów osocza, wywołanych aktywacją BAT u młodych mężczyzn poprzez ekspozycję na zimno, a także wskazanie metabolitów zmieniających się po ekspozycji na zimno oraz zależne od objętości i aktywności BAT zmierzonych przy pomocy badania PET/MR. Dodatkowo zbadano wpływ wychładzania i obecności BAT na poziom glukozy, insuliny, a także wybranych białek surowicy (leptyny, FGF21, TNF- α , FABP4).

W celu aktywacji BAT uczestników badania poddano dwugodzinnemu wychładzaniu, po czym przeprowadzono badanie PET/MR celem określenia aktywności i objętości BAT. Na podstawie wyników podzielono ich na dwie grupy: BAT(+) (n = 17, mediana wieku = 24) i BAT(-) (n = 8, mediana wieku = 27). Analizę metabolomiczną próbek osocza pobranych przed oraz po 60 i 120 minutach wychładzania przeprowadzono przy użyciu chromatografii ciekłej sprzężonej ze spektrometrią mas. Dodatkowo zmierzono poziom glukozy (w osoczu), insuliny, leptyny, FGF21, TNF- α i FABP4 (w surowicy) w celu oceny ich zmiany w odpowiedzi na wychładzanie.

W grupie BAT(+) poziom następujących związków: LPC(17:0), LPE(20:4), LPE(22:4), LPE(22:6), DHA, kwas linolowy i kwas oleinowy istotnie wzrastał podczas ekspozycji na zimno, podczas gdy poziom sfinganino-fosforanu i sfingozyno-1-fosforanu istotnie spadał. Porównując poziom metabolitów w trakcie i po wychładzaniu pomiędzy grupą BAT(+) i BAT(-) zaobserwowano podwyższony poziom LPE(O-18:0), 9-HpODE i kwasu oleinowego oraz obniżony poziom LPE(20:5) w grupie BAT(+) w porównaniu do BAT(-). AUC następujących metabolitów: LPC(18:2), LPC(O-18:2)/LPC(P-18:1) i SM(d32:2) były

ujemnie skorelowane z aktywnością i objętością BAT. Niezależnie od obecności BAT stężenie glukozy podczas wychładzania było stabilne, natomiast poziom insuliny i leptyny był obniżony w porównaniu z wartościami początkowymi. W grupie BAT(+) stężenie FABP4 w trakcie i po ekspozycji na zimno ulegało obniżeniu w porównaniu do poziomu wyjściowego (na początku wychładzania). Takich zmian nie zaobserwowano w grupie BAT(-). Nie odnotowano różnic w stężeniu TNF- α i FGF21, niezależnie od obecności BAT.

Uzyskane wyniki wskazują na to, że zmiany w profilu metabolitów osocza obserwowane w trakcie wychładzania są zależne od aktywności BAT. Ekspozycja na zimno nie zmienia stężenia glukozy przy jednoczesnym obniżeniu aktywności insuliny oraz stężenia leptyny, niezależnie od obecności BAT. Ekspozycja na zimno powoduje obniżenie stężenia FABP4 u osób z obecną BAT. W trakcie wychładzania, niezależnie od obecności BAT, nie odnotowano różnic w poziom FGF21 oraz TNF- α .