

Praca pogładowa • Review Article

Adipocytokiny – białka o wielokierunkowym działaniu

Adipocytokines – proteins of multidirectional function

Anna Jasińska, Mirosława Pietruczuk

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, II Klinika Chorób Wewnętrznych, UM w Łodzi

Streszczenie

Ostatnie badania wskazują na tkankę tłuszczową jako wysoce aktywny narząd endokryny wydzielający hormonalnie czynne białka – adipocytokiny. Hormony te odgrywają ważną rolę w homeostazie energetycznej, metabolizmie węglowodanowym i lipidowym, reprodukcji, czynnościach sercowo-naczyniowych, hematopoezie, angiogenezie i procesach odpornościowych. Adipocytokiny bezpośrednio wpływają na wiele narządów – mózg, wątrobę, mięśnie szkieletowe i są szczególnie regulowane stanem odżywienia. Ta nowo odkryta funkcja sekrecyjna podkreśla biologiczne znaczenie tkanki tłuszczowej, która była traktowana jedynie jako miejsce zapasów energetycznych. Praca przedstawia ostatnie doniesienia o leptynie i innych cytokinach – adiponektynie, rezystynie, wisfatynie i apelinie.

Summary

Recent studies point to the adipose tissue as a highly active endocrine organ secreting hormonal proteins- adipocytokines. These hormones have important roles in energy homeostasis, glucose and lipids metabolism, reproduction, cardiovascular function, hematopoiesis, angiogenesis and immunity. The adipocytokines directly influence other organ systems, including the brain, liver, skeletal muscle and are significantly regulated by nutritional status. This newly discovered secretory function has extended the biological relevance of adipose tissue, which was considered as only an energy storage site. This review summarizes recent knowledge on leptin and especially other adipocytokines – adiponectin, resistin, visfatin and apelin.

Słowa kluczowe: tkanka tłuszczowa, adipocytokiny, leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, apelina

Key words: adipose tissue, adipocytokines, leptin, adiponectin, resistin, visfatin, apelin

Tkanka tłuszczowa

Jeszcze do niedawna tkanka tłuszczowa była postrzegana jedynie jako magazyn energetyczny i oceniana w kontekście przemiany lipidowej i węglowodanowej. Badania prowadzone od początku lat osiemdziesiątych XX wieku umożliwiły nowe spojrzenie na tę tkankę – jako ważne miejsce wydzielania endokrynnego. Tkanka tłuszczowa biała (WAT – White Adipose Tissue) występująca jako podskórna, trzewna jest związana z wieloma narządami wewnętrznymi i bierze znaczący udział w procesie syntezy i sekrecji biologicznie aktywnych białek o wielokierunkowym działaniu – adipocytokin (adipokin). Adipocytokiny zwane są również adipohormonami dla podkreślenia ich hormonalnej i metabolicznej funkcji. Elementy morfotyczne WAT – głównie adipocyty w różnej fazie dojrzewania, fibroblasty, mastocyty, makrofagi i komórki śródbłonna uczestniczą w produkcji i wydzielaniu cytokin, czynników wzrostu, składowych dopełniacza, adipocytokin na drodze endo, para i autokrynej. Znaczące dzia-

łanie tych białek przejawia się w kontrolowaniu homeostazy energetycznej, hematopoezie, osteogenezie, angiogenezie, hemostazie, procesach odpornościowych i zapalnych oraz rozrodczości [28,29,30]. Adipocytokiny wykazują bezpośredni bądź pośredni wpływ na wiele ważnych organów m.in. mózg, wątrobę, mięśnie szkieletowe, których prawidłowe funkcjonowanie zależy od homeostazy energetycznej. Ilość syntezowanych i wydzielanych adipokin jest dodatkowo uzależniona od masy tkanki tłuszczowej – jej zwiększenia lub zmniejszenia [1,23,27,35].

Adipocytokiny

Komórki tkanki tłuszczowej są źródłem wielu białek – adipocytokin, wśród nich wyróżnić należy:

- **Adipsynę/ASP** (proteaza seryny), białko opisane w 1987r., odpowiedzialne za alternatywną aktywację układu dopełniacza,

- **Leptynę**, białko kontrolujące homeostazę energetyczną, wpływające na metabolizm węglowodanowy, lipidowy, odgrywające rolę w procesach odpornościowych,
- **Adiponektynę**, odpowiedzialną m.in. za homeostazę glikemii i lipidemii,
- **Rezystynę**, odgrywającą szczególną rolę w procesach zapalnych i odpornościowych,
- **Wisfatynę**, działającą synergistycznie z adiponektyną,
- **Apelinę**, uczestniczącą w homeostazie wodnej ustroju i procesie angiogenezy,
- **Chemerynę**, czynnik stymulujący różnicowanie i dojrzewanie adipocytów.

Wśród białek produkowanych przez tkankę tłuszczową, nie będących „klasycznymi” adipocytokinami wyróżnić należy:

- PAI-1, inhibitor aktywatora plazminogenu (plazminogen activator inhibitor-1), białko odpowiedzialne za homeostazę naczyniową,
- TNF-alfa, IL-6, IL-8, będące klasycznymi cytokinami,
- MCP-1, czynnik chemotaktyczny monocytów (monocyte chemoattractant protein)
- Angiotensynogen II, białko odpowiedzialne za regulację ciśnienia tętniczego,
- VEGF (vascular endothelial growth factor), czynnik wpływający na angiogenezę [1,23,31,35]
- **Leptyna**

Wykrycie genu otyłości (obese gen – ob) w 1994r. stało się znaczącym dowodem na stwierdzenie, że tkanka tłuszczowa pełni ważne funkcje regulatorowe w ustroju. Gen otyłości zlokalizowany jest w chromosomie 7q31.3 – zbudowany z 20 kilopar zasad z 3 eksonami i 2 intronami. Produktem tego genu jest leptyna, która jest białkiem o wielokierunkowym działaniu - neurohormonalnym, metabolicznym, immunomodulatorowym. To plejotropowe działanie leptyny stało się przedmiotem wielu badań naukowych w różnych ośrodkach [13,19,24,37].

Produkcja leptyny zachodzi głównie w komórkach białej tkanki tłuszczowej (WAT), w niewielkich ilościach w tkance

brunatnej (BAT). Na jej syntezę ma wpływ rozmiar adipocytów – im większe komórki, tym większa ilość uwalnianego hormonu Leptyna (od greckiego leptos – cienki, szczupły) jest odpowiedzialna m.in. za gospodarkę energetyczną i hormonalną organizmu. Syntezowana jest głównie w adipocytach tkanki tłuszczowej podskórnej, a także w trofoblastach łożyska, komórkach gruczołowych dna żołądka, wątrobie, komórkach nabłonkowych gruczołu piersiowego u kobiet [17,19,27,29].

Leptyna w adipocytach pierwotnie syntezowana jest w formie propeptydu zbudowanego z 167 aminokwasów. Po odsczczeniu z N-końca łańcucha 21-aminokwasowego peptydu sygnałowego, do krwi wydzielana jest aktywna leptyna o masie cząsteczkowej 16 kDa. Podobnie jak wiele hormonów, leptyna wydzielana jest w postaci wolnej – odpowiedzialnej za kontrolę masy tkanki tłuszczowej w ustroju, i w postaci związanej z białkiem będącym jej rozpuszczalnym receptorem. Ta forma adipokiny determinuje wydatkowanie energii. Strukturę leptyny stanowi poczwórna helisa bardzo zbliżona do białek z rodziny cytokin – IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, LIF, G-CSF [13,14,24,36].

Zdolność wiązania leptyny z białkami oraz stosunek formy wolnej do związanej wykazuje zmienność osobniczą zależną od zawartości WAT w ustroju. W przeciwieństwie do osób otyłych, u ludzi szczupłych leptyna występuje głównie w formie związanej z białkami. Forma wolna leptyny w 80% wydalana jest przez nerki, dlatego jej stężenie znacząco wzrasta w niewydolności tego narządu. Degradacja tej adipokiny odbywa się w wątrobie. Badania eksperymentalne dowodzą, że w moczu osób zdrowych z prawidłowym wskaźnikiem ciała BMI (Body Mass Index) leptyna jest nieoznaczalna, gdyż większa jej ilość jest wiązana z jej rozpuszczalnym receptorem (forma związana) i nie podlega procesowi filtracji w kłębkach nerkowych [18]. Syntezę i sekrecję leptyny reguluje szereg czynników: hormonalnych, antropometrycznych - masa ciała, rodzaj stosowanej diety, leki itp.(Tab.I).

Działanie leptyny na poziomie komórkowym związane jest

Tabela I.
Wpływ czynników endo i egzogennych na syntezę i wydzielanie leptyny

Wzrost ekspresji leptyny (+)	Spadek ekspresji leptyny (-)
Otyłość (wzrost BMI i wzrost zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju)	Spadek masy ciała (spadek BMI i spadek zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju)
Nadmierne spożycie pokarmu	Głodzenie
Insulina	Cukrzyca typu 1
Glukoza	Dieta bogatotłuszczowa
Glukokortykoidy (kortyzol)	Ekspozycja na zimno
Ostre i przewlekłe stany zapalne	Aminy katecholowe NA, A
(cytokiny TNF-alfa, IL-1, endotoksyny)	Hormony tarczycy T3, T4
Estrogeny	Hormon wzrostu GH
Prolaktyna	Androgeny testosteron
	cAMP
	Leki – przeciwzapalne, hipoglikemizujące, tiazolidinediony (agoniści PPARγ)

z obecnością receptorów błonowych (Ob-R), rozpowszechnionych w narządach docelowych (tkanka mózgowa, serce, płuca, nerki, wątroba, trzustka, jelita, łożysko, gonady płciowe, śledziona, gruczoły). Receptor błonowy jest glikoproteiną zblizoną budową do receptorów cytokinowych klasy I. Gen kodujący receptor leptyny zlokalizowano na chromosomie 1p32. Odpowiada on za syntezę co najmniej pięciu izoform: długiej (long form- OB-Rb) – wykazującej zdolność do przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego, trzech krótkich (short forms – OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd) i jednej izoformy rozpuszczalnej receptora (OB-Re). W obrębie receptora OB-Rb wykazano obecność domeny zewnątrzkomórkowej, w której znajdują się miejsca wiążące leptynę, jak i domeny transkomórkowej – z miejscami interakcji dla kinazy Janus (JAK) i białek sygnałowych STAT (signal transducers and activators of transcription). Mechanizm działania leptyny polega m.in. na aktywacji białek sygnałowych STAT. W obrębie receptora OB-Rb. dochodzi do homodimeryzacji i aktywacji kinaz białkowych JAK, które odpowiadają za fosforylację białek sygnałowych STAT. Po fosforylacji białka te przemieszczają się do jądra komórkowego, gdzie wiążą się z odpowiednim genem stymulując jego transkrypcję [1,2,19].

Leptyna poprzez bezpośrednie działanie na OUN pełni funkcję „swoistego strażnika” zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie, dlatego często nazywana hormonem „antyotyłościowym”, a nawet „anorektycznym”. I chociaż nie jest ona syntezowana w podwzgórzu, to w jądrze łukowatym zlokalizowano jej receptory. Pokonanie bariery krew-mózg jest możliwe dzięki swoistym receptorom leptyny. Ta adipokina odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu homeostazy energetycznej poprzez hamowanie oreksygenicznego układu stymulującego łaknienie (neuropeptyd Y- NPY i białko Agouti-AgRP) i pobudzenie układu anoreksygenicznego hamującego łaknienie (propiomelanokortyna POMC i transkrypt regulowany przez kokainę i amfetaminę CART). Ośrodkowy mechanizm działania leptyny polega na obniżeniu ekspresji mRNA neuronów NPY/AgRP i stymulacji α -MSH dla neuronów POMC/CART w jądrze łukowatym podwzgórza. Adipokina ta uaktywnia również neurony drugiego rzędu, prowadząc do stymulacji ekspresji kolejnych neurotransmiterów anoreksogennych - CRH i TRH, jednocześnie hamując oreksygeniczne szlaki przekazywania sygnału (oreksyna, MCH). W wyniku tych działań dochodzi do uczucia sytości, obniżenia łaknienia, spożywania mniejszej ilości pokarmu, stymulacji termogenezy i zwiększenia zużycia energii przez ustrój [1,2,7].

Na poziomie OUN leptyna jest związana nie tylko z NPY, lecz również z wieloma innymi hormonami na zasadzie sprzężeń zwrotnych. Aktywnie uczestniczy w homeostazie układu endokrynnego człowieka, czego przejawem jest jej wpływ na regulację osi podwzgórze-przysadka - nadnercza. Przeprowadzone badania dowodzą, że glikokortykoidy stymulują syntezę i sekrecję leptyny przez komórki tłuszczowe na drodze sprzężenia zwrotnego. W związku z tym stymulacja wywołana glikokortykoidami jest czynnikiem hamującym

aktywność tej osi – efektem jest hamowanie wydzielania hormonu kortykotropowego (ACTH). Działanie to prowadzi do zmniejszenia syntezy kortyzolu, a jednocześnie jest potwierdzeniem obecności receptorów leptyny w korze nadnerczy. Istnienie tej zależności potwierdza fakt, że u chorych z zespołem Cushinga lub osób leczonych glikokortykosterydami obserwowany jest rozwój otyłości i wysokie stężenia leptyny w surowicy [19].

Kliniczne i eksperymentalne obserwacje sugerują, że leptyna odgrywa istotną rolę w reprodukcji. W okresie dojrzewania płciowego bierze czynny udział w przekazywaniu informacji o zabezpieczeniu wysokich potrzeb energetycznych, odpowiada za wystąpienie tzw. skoku pokwitaniowego. Stwierdzono *in vitro*, że pod wpływem leptyny dochodzi do zwiększonego uwalniania LHRH z podwzgórza, stymulującego sekrecję LH i FSH z przedniego płata przysadki. Obecność receptorów leptyny w gonadach związana jest z bezpośrednim działaniem tej adipocytokiny na jajniki i jej wpływu na sekrecję estrogenów [19,27].

Wpływ leptyny na metabolizm węglowodanowy jest przedmiotem zainteresowań w wielu ośrodkach naukowo-badawczych. Prowadzone badania dowodzą, że leptyna jest ważnym czynnikiem modulującym sekrecję insuliny przez wyspy trzustkowe Langerhansa. Działa ona stymulująco na sekrecję insuliny poprzez aktywację fosforylacji białek indukowanej przez kinazę białkową zależną od Ca^{2+} i kalmoduliny lub kinazę białkową C. Jednocześnie aktywując kanały potasowe zależne od ATP, leptyna powoduje hamowanie sekrecji insuliny. Stan hiperinsulinemii nasila ekspresję genu leptyny, zwiększając w ten sposób syntezę tego adipohormonu w tkance tłuszczowej. Jednocześnie leptyna na drodze sprzężenia zwrotnego hamuje ekspresję proinsuliny. Bezpośredni wpływ leptyny na metabolizm glukozy związany jest z jej insulinopodobnym działaniem na proces glikogenolizy, co w efekcie prowadzi do obniżenia poziomu glukozy we krwi. Towarzysząca otyłości hiperleptynemia może prowadzić do zmniejszenia wrażliwości receptorów leptyny w komórkach β trzustki i spowodować wzrost stężenia insuliny i insulinooporność, co w konsekwencji może prowadzić do rozwoju cukrzycy [1,2,19,27,31].

Leptyna reguluje metabolizm lipidów, powodując m.in. zmniejszenie ich stężenia w komórkach poprzez redukcję syntezy triglicerydów i kwasów tłuszczowych. Wykazano hamujący wpływ tego białka na aktywność enzymu odpowiedzialnego za syntezę kwasów tłuszczowych -karboksylazy acetylo-CoA (ACC), co w efekcie prowadzi do spadku lipogenezy, wzrostu lipolizy w tkance tłuszczowej i wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi [19,27,36].

Wykazano ponadto, że leptyna wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego poprzez nasilenie efektów prozapalnych m.in. wskutek:

- wzmożonej aktywacji we krwi limfocytów T
- wzrostu syntezy i uwalniania cytokin (IL-6, TNF- α)
- stymulacji odpowiedzi limfocytów Th1
- wzrostu aktywności komórek NK

- wzrostu aktywacji makrofagów, neutrofilii
- nasilenia chemotaksji makrofagów
- przyspieszenia „wybuchu tlenowego” [13,14,17,24]

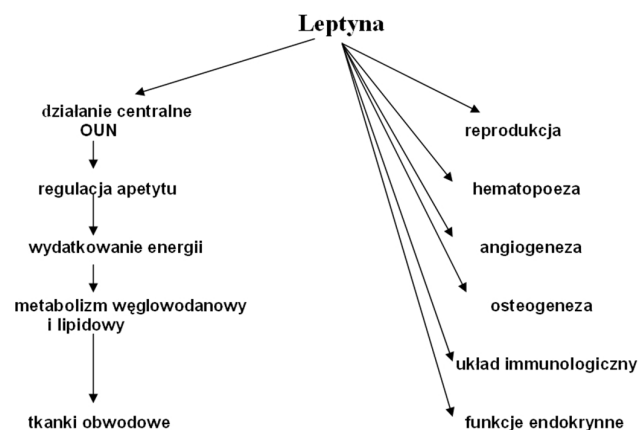
Sugeruje się, że podczas ostrego procesu zapalnego leptyna może być traktowana jako białko ostrej fazy pochodzące z tkanki tłuszczowej, wspomagające układ immunologiczny. Wykazano wysoką ekspresję receptora leptynowego na limfocytach regulatorowych CD4+CD25+Foxp3 (Treg). Uważa się, że leptyna bierze udział w tłumieniu proliferacji tych komórek [13].

Pejoratywny, antyprotekcynny, prozakrzepowy wpływ jej na układ naczyniowy przejawia się poprzez:

- indukcję uszkodzenia śródbłonna naczyniowego
- wzrost ciśnienia tętniczego
- wzrost aktywacji komórek piankowatych
- wzrost uwalniania czynników ICAM i VCAM ze śródbłonna naczyniowego
- wzrost uwalniania NO ze śródbłonna [14,23].

Leptyna należy do najwcześniej opisanych a zarazem najlepiej poznanych w rodzinie adipocytokin. Wielokierunkowe efekty biologiczne działania leptyny polegają na kontrolowaniu procesów łaknienia, wydatkowania energii, regulacji przemian węglowodanowej i lipidowej, funkcji endokrynnych, krwiotwórczych, reprodukcyjnych, udziale w w reakcjach zapalnych i odpornościowych. Jej wpływ i znaczenie w funkcjonowaniu ustroju przedstawiono na ryc. 1.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że stężenie leptyny w osoczu ludzi zdrowych waha się w granicach 5 – 15 ng/ml (5-15 µg/L), podlega rytmowi dobowemu, najwyższe stężenia obserwowane są w godzinach nocnych. Poziom tej adipokiny zależy również od płci. Wyższe stężenia obserwowane u kobiet związane są najprawdopodobniej z większą zawartością tkanki tłuszczowej podskórnej (SAT), która intensywniej wydziela leptynę niż tkanka tłuszczowa trzewna (VAT) [22,35]. Rzadko występujące pierwotne zaburzenia syntezy leptyny prowadzą do wzrostu łaknienia, otyłości znacznego stopnia, insulinooporności i zaburzeń płodności. Znacznie częściej spotykana jest otyłość prosta związana ze zjawiskiem leptynoooporności obwodowej (spadek liczby receptorów dla leptyny) [27,35,37].



Rycina 1. Efekt pleiotropowy leptyny w ustroju

Adiponektyna

Znana jako ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30kDa), adipoQ, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), białko wiążące żelatynę – GBP28 (gelatin-binding protein of 28kDa) – została opisana w 1995 r. przez cztery niezależne ośrodki naukowe. Wykazano, że mutacje w genie adiponektyny APM1 zlokalizowanym na chromosomie 3 locus 3q27 są związane z występowaniem cukrzycy typu 2 i otyłością [5,17,27,33]. Białko to jest głównie syntezowane w komórkach tkanki tłuszczowej białej (WAT), w mniejszym stopniu w tkance trzewnej (VAT). Wykazano istotną rolę tej adipokiny w homeostazie glikemii i lipidemii. Adiponektyna charakteryzuje się kulistą strukturą zawierającą dwie domeny – N-terminalną kolagenową i C-terminalną globulinową wykazującą powinowactwo do składowej komplementu C1q. Trzeciorzędowa struktura i sekwencja aminokwasów adiponektyny wykazuje znaczne podobieństwo zarówno do czynnika komplementu C1q, jak i kolagenu VII i X [17,27,29].

Ta adipocytokina, zbudowana z 244 aminokwasów, występuje w dwóch formach – homotrimerów – o niskim ciężarze cząsteczkowym (LMW-Low Molecular Weight) oraz w postaci oligomerów o wysokim ciężarze cząsteczkowym (HMW – High Molecular Weight). Jest ona stabilną glikoproteiną, charakteryzującą się niezwykle wysokim, w porównaniu z innymi adipohormonami, stężeniem w osoczu 500-30000 µg/L (0,01% całkowitej puli białkowej osocza) [22,27]. Adiponektyna wykazuje powinowactwo do dwóch receptorów – AdipoR1 występujących głównie w mięśniach szkieletowych i AdipoR2- w tkance wątrobowej [5,31,35]. Działanie tej adipokiny związane jest m.in. z nasileniem procesu oksydacji lipidów w tkankach obwodowych (tkanka tłuszczowa biała i tkanka mięśniowa) poprzez stymulację syntezy i aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie triglicerydów (oksydaza AcyloCoA, 5-kinaza proteinowa, lipaza triglicerydowa). Uważa się, że to białko odgrywa istotną rolę w metabolizmie energetycznym ustroju. Poprzez stymulację spalania ektopowej tkanki tłuszczowej i zwiększenia wrażliwości tkanki mięśniowej i wątrobowej na działanie insuliny znacznie poprawia insulino-wrażliwość. W wątrobie hamuje syntezę triglicerydów oraz glukoneogenezę, a zatem wyraźnie zaznaczona jest jej rola hipoglikemizująca i hipolipemizująca [5,25,26,27,33].

Adiponektyna jako endogenne marker insulino-wrażliwości i jednocześnie insulinooporności jest aktywatorem receptora jądrowego aktywowanego proliferatorem peroksydomów - PPARγ, który ma związek z insulinoopornością. Wykazano, że w trakcie leczenia nową grupą leków przeciwcukrzycowych – tiazolidinedionami (glitazonami), które działają poprzez aktywację receptorów PPARγ, znacznie podwyższa się stężenie adiponektyny w osoczu. Wzrost stężenia tej adipocytokiny można zaobserwować także w anoreksji, cukrzycy typu 1, przewlekłych zapaleniach nerek. Hipoadiponektynemia natomiast kojarzona jest z procesami prowadzącymi do rozwoju miażdżycy - z otyłością typu brzusznej, wzrostem oporności na insulinę, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem

tętnicznym, chorobami układu sercowo-naczyniowego (ryc.2) [25,26,27,29].

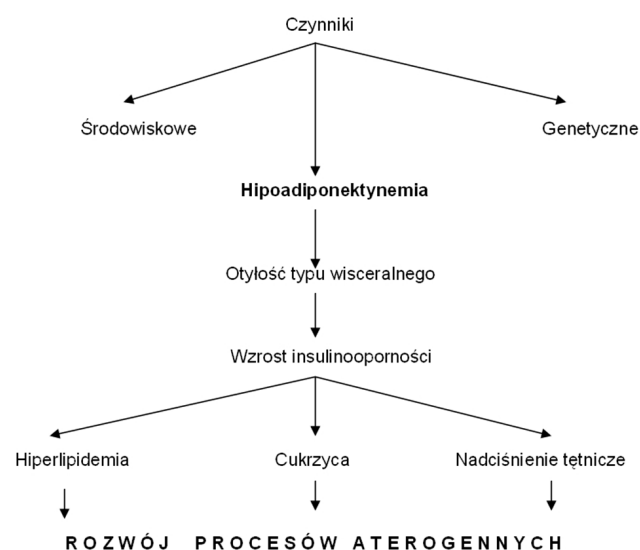
Adiponektyna jest antagonistą leptyny w zakresie oddziaływania na układ immunologiczny i naczyniowy. Wiele danych eksperymentalnych i klinicznych dowodzi, że adipokina ta wiążąc się z kolagenem śródbłonka mięśniówki gładkiej wywołuje efekt antyaterogenny poprzez:

- obniżenie aktywności czynnika NF- κ B, co prowadzi do zmniejszenia ekspresji białek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1, selektyny E, tym samym ograniczając migrację makrofagów do ściany naczynia
- hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich
- hamowanie ekspresji IL-8 w komórkach śródbłonka
- indukcję syntezy przeciwzapalnej IL-10 i tkankowego inhibitora metaloproteinazy -1
- zmniejszenie ekspresji receptora „zmiatacza” typu A („scavenger” receptor), wskutek czego utrudnione staje się odkładanie cząsteczek LDL w makrofagach i tworzenie komórek piankowatych, stanowiących istotny element struktury blaszki miażdżycowej [14,26].

Jej działanie antyzapalne manifestowane jest m.in. poprzez: hamowanie proliferacji i aktywacji limfocytów T, inhibicję fagocytozy i „wybuchu tlenowego”, nasilenie sekrecji IL-10. Dowodem na silne działanie przeciwzapalne tej adipocytokiny jest zaobserwowana odwrotna korelacja pomiędzy nią a markerami stanu zapalnego (CRP, IL-6) u osób otyłych i z insulinopornością, u których występuje niskiego stopnia zapalenie tkanki tłuszczowej z nacieczeniem przez makrofagi [12,14,33,36].

Rezystyna

Jest przedstawicielem nowo odkrytej w 2001r. rodziny białek wydzielniczych bogatych w cysteinę. Zwana jest cząsteczką rezystynopodobną (RELM, resistin-like molecules), cząsteczką odkrytą w stanie zapalnym (FIZZ3, found in inflammatory zone), o masie cząsteczkowej 12,5 kDa i strukturze



Rycina 2.
Adiponektyna a rozwój miażdżycy (wg. Matsuzawa)

podobnej do cytokin [8,16,17,27]. Nazwa adipokiny pochodzi od ang. zwrotu „for resistance to insulin” dla podkreślenia jej udziału w patogenezie insulinoporności, adipogenezie i procesach zapalnych. Do rodziny tej należy również FIZZ1/RELM α występujący w podściółce tłuszczowej sutka, śródpiersiu, mięśniach szkieletowych, sercu i języku oraz FIZZ1/RELM β zlokalizowany w jelicie cienkim i okrężnicy.

Ludzka rezystyna (FIZZ3) kodowana przez gen RSTN zlokalizowany na chromosomie 19 locus 13.2 zawierający 4 eksony, produkowana jest głównie w tkance tłuszczowej białej. Jest ona wydzielana podczas różnicowania i dojrzewania adipocytów przy udziale receptorów jądrowych PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ). W syntezie tej adipokiny uczestniczą w mniejszym stopniu szpik kostny, śledziona, płuca, łożysko, trzustka oraz komórki biorące udział w procesach zapalnych (monocyty, makrofagi). Forma prekursorowa zawiera 108 aminokwasów, zaś we krwi obwodowej występuje jako homodimer – zbudowany z dwóch łańcuchów polipeptydowych połączonych ze sobą mostkiem dwusiarczkowym.

Steppan i wsp. zaobserwowali znaczący wzrost stężenia tego adipohormonu u myszy w cukrzycy typu 2, co przemawia za jego związkiem z insulinopornością i otyłością. Wykazano, że stężenie rezystyny spada po podaniu leku zwiększającego wrażliwość na insulinę – glitazonu. Analogiczne działanie powoduje również podanie przeciwciał skierowanych swoiście przeciw temu białku [6]. Badania eksperymentalne prowadzone na myszach dowodzą, że stężenie rezystyny jest obniżone u osobników z cukrzycą i z występującym obniżonym poziomem insuliny, zaś po aplikacji rezystyny egzogennej stężenie insuliny ulega normalizacji. Obserwowane zmiany mogą sugerować stymulującą rolę insuliny w procesie sekrecji rezystyny. Mechanizmy te zaobserwowane zostały u gryzoni. Rola ludzkiej rezystyny nie jest do końca wyjaśniona, a wyniki badań eksperymentalnych są sprzeczne i kontrowersyjne. Przeprowadzone badania nie wykazały znacznego podobieństwa w budowie i działaniu biologicznym rezystyny ludzkiej i zwierzęcej. W odróżnieniu od zwierząt, ludzka rezystyna wykazuje wyższą ekspresję w komórkach jednojądrzastych krwi i innych nie tłuszczowych komórkach tkanki tłuszczowej. U ludzi prawdopodobnie bierze udział w procesach zapalnych związanych z otyłością [6,8,14,17,30]. Najnowsze doniesienia w piśmiennictwie traktują o roli rezystyny jako cytokiny prozapalnej i aterogennej. Według ostatnich doniesień można stwierdzić, że ekspresja genu rezystyny RSTN u ludzi wzrasta w procesie nasilania reakcji zapalnych in vivo. W ostrym zapaleniu trzustki (OZT) zaobserwowano wzrost stężenia rezystyny w osoczu skorelowany dodatnio z innym markerem zapalenia - białkiem C-reaktywnym (CRP) [22]. Uważa się, że ludzka rezystyna syntezowana i wydzielana pod wpływem przewlekłego procesu zapalnego, wykazuje właściwości antyoksydacyjne. Białko to indukuje translokację czynnika transkrypcji NF- κ B, co stymuluje uwalnianie cytokin o charakterze prozapalnym – IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α z makrofagów i monocytów

i zwiększa ekspresję cząstek adhezyjnych VCAM-1, ICAM-1 w komórkach śródbłonna [6,8,14,21,33,39,40].

Wisfatyna

Peptyd ten przez kilkanaście lat znany jako czynnik wzrostu dla wczesnych komórek B (PBEF1 – pre-B-cell colony-enhancing factor), w 2004r. przez Fukuarę i wsp. został opisany jako wisfatyna (ang. visceral fat), dla podkreślenia jej głównego źródła – trzewnej tkanki tłuszczowej (VAT).

Jest białkiem o masie cząsteczkowej 52 kDa, kodowanym przez geny znajdujące się na chromosomie 7 loci 7q21.1 i 7q31.33. Wisfatyna wydzielana jest zarówno przez adipocyty, jak również przez naciekające tkankę tłuszczową makrofagi na drodze endo, para i autokrynej bez udziału klasycznych mechanizmów wydzielania komórkowego. Wykazano obecność tej adipokiny również w szpiku kostnym, wątrobie, mięśniach szkieletowych, tkance kostnej, makrofagach, limfocytach, neutrofilach. Poziom wisfatyny w surowicy jest dodatnio skorelowany z ekspresją mRNA dla tego białka w tkance tłuszczowej trzewnej zarówno u ludzi, jak i zwierząt. Jednocześnie nie zaobserwowano tej zależności z ilością tkanki tłuszczowej podskórnej (SAT) [3,4,11,15,28,34,38]. Wisfatynie przypisuje się aktywność enzymatyczną - fosforybozylotransferazy nikotynamidowej (Nampt), biorącej udział w syntezie dinukleotydu nikotynaamidoadeninowego (NAD), uczestniczącego w metabolizmie węglowodanów i lipidów. Początkowe badania prowadzone nad tym adipohormonem wykazały, że działa on synergistycznie z insuliną (insulin-mimetic effect) m.in. poprzez aktywację receptorów tego hormonu IR-1, IR-2, czego wyrazem jest zwiększony wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe - tłuszczową i mięśniową, hamowanie uwalniania glukozy przez tkankę wątrobową. Dowodem na efekt hipoglikemizujący wisfatyny jest fakt, że podanie jej *in vitro* myszy, znacząco wpływa na obniżenie glikemii. Jednak w świetle najnowszych doniesień od 2007r., efekt hipoglikemizujący i insulinomimetyczny wisfatyny budzi wątpliwości. Badaniu poddano zdolność wiązania wisfatyny do receptora insulinowego, gdzie wykazano, że adipokina łączy się z nim, jednocześnie nie ma wpływu na wiązanie insuliny. Przypuszcza się, że istnieją oddzielne miejsca wiązania dla wisfatyny i insuliny na powierzchni receptora insulinowego IR. Peptyd ten ma również wpływ na przemianę lipidową poprzez stymulację syntezy triglicerydów i zwiększone ich odkładanie w preadipocytach. Działanie to jest regulowane przez inne adipocytokiny, insulinę, insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), cytokiny- IL-7, IL-6, TNF- α . W ostatnich badaniach wykazano rolę tego adipohormonu jako czynnika ochronnego, protekcyjnego we wczesnym etapie zawału mięśnia sercowego. Wisfatyna podana egzogennie zwierzętom z zawałem w momencie reperfuzji powoduje zmniejszenie obszaru objętego ostrym niedokrwieniem poprzez stymulację swoistych i nieswoistych mitochondrialnych kanałów, radykalnie poprawiając perfuzję. Badania prowadzone w ostatnich latach wykazują związek między wisfatyną a rozwojem wielu schorzeń. Podwyższone stę-

żenia (fizjologiczne rzędu kilkunastu ng/ml) tej adipokiny w osoczu, występują w miażdżycy, zespole metabolicznym, otyłości, w niektórych schorzeniach wątroby, ostrych chorobach płuc, niewydolności nerek. Natomiast kontrowersyjne dane dotyczące poziomu wisfatyny obserwowane są w przypadku insulinooporności, otyłości typu wisceralnego, cukrzycy [15,32,34,38].

Apelina

Opisana jako krótki peptyd uwalniany przez adipocyty po stymulacji insuliną. Trzy formy apeliny zawierające kolejno 13, 17 lub 36 aminokwasów pochodzą od jednego 77-aminokwasowego prekursora. Apelina często identyfikowana jest jako endogenny ligand związany z receptorem APJ [3,9]. Wykryta została nietypowo. Początkowo sklonowano receptor dziewiczy, później zaś scharakteryzowano i opisano endogenny ligand – apelinę. W 1993r. O'Dowd i wsp. sklonowali gen sekwencyjnie bardzo zbliżony do genu odpowiedzialnego za syntezę receptora 1 angiotensyny II (AT-1). Nowo odkryty gen odpowiedzialny za syntezę receptora związanego z białkiem G został opisany jako APJ. W 1998r. Tatemoto i wsp. wyizolowali z żołądka bydłęcego 36-aminokwasowy peptyd- apelinę – endogenny ligand dla receptora APJ. Apelina wykazuje ekspresję w tkance tłuszczowej, OUN, mięśniu sercowym, płucach, gruczole mlecznym. U człowieka gen zlokalizowany na chromosomie X loci q25-26.1 odpowiedzialny jest za syntezę nieaktywnej formy prekursorowej apeliny – preoapeliny- 77 aminokwasowego peptydu. Ten peptyd daje początek trzem aktywnym formom – apelinie zbudowanej kolejno z 36 aminokwasów (42-77), 17 (61-77), 13 (65-77). Obecność receptora apeliny APJ wykazano w istocie białej mikrogleju tkanki mózgowej oraz w tkankach obwodowych – szczególnie w śródbłonku wyściełającym myocardiium, nerkach, płucach, a także kardiomiocytach i komórkach mięśni gładkich. Biologiczna aktywność tego białka odwrotnie koreluje z długością łańcucha peptydowego – najbardziej aktywne formy to apelina zawierająca 13 i 17 aminokwasów, formy bardzo krótkie – apelina -12 wykazuje dużą aktywność, lecz nie jest syntezowana *in vivo*, zaś forma apelina -11 jest nieaktywna. Białko to występuje w surowicy w niskim stężeniu rzędu 3 – 4 ng/ml [3,9,10,20]. W układzie krwionośnym apelina wiązana jest z ze śródbłonkiem naczyniowym, gdzie wywołuje szereg zmian m.in. obniżenie ciśnienia tętniczego, nasila długotrwały efekt inotropowy, który występuje nawet po uszkodzeniu mięśnia sercowego (rola ochronna, przed hipertrofią myocardiium), stymuluje spadek napięcia mięśniowego. Obfita ekspresja apeliny i jej receptora APJ w podwzgórzu, w miejscu syntezy hormonu antydiuretycznego – wazopresyny, może sugerować udział jej w homeostazie wodnej ustroju [10]. W degradacji apeliny znaczącą rolę odgrywa enzym konwertujący angiotensynę 2 (ACE2) poprzez wycięcie końca C-terminalnego w łańcuchu polipeptydowym. Szereg badań prowadzonych na modelu zwierzęcym dowodzi, że białko to i jego receptor odgrywają ważną rolę w procesie angiogenezy. Po pierwsze apelina

wykazuje znaczną ekspresję w śródbłonku embrionalnych naczyń, po drugie zauważono wzrost ekspresji APJ w procesie tworzenia nowych naczyń i spadek po ich uformowaniu. Za stymulowanie proliferacji naczyniowej odpowiedzialna jest apelina-13 poprzez aktywację PI3K, PKB/Akt, proteinowej kinazy 3 i ERK. W badaniach wykazano, że u myszy ekspresja apeliny jest podobna w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej, natomiast znacznie wyższa w tkance białej w porównaniu z brązową. Wysoka ekspresja tego adipohormonu ulega istotnemu nasileniu podczas różnicowania i dojrzewania adipocytów. Proces syntezy apeliny w komórkach tłuszczowych odbywa się pod kontrolą insuliny w stanie otyłości. Stężenie apeliny ulega dwu-czterokrotnemu wzrostowi u otyłych w porównaniu z grupą kontrolną. Znaczny wzrost tej adipokiny w stanie otyłości połączonej z insulinoopornością i hiperinsulinemią dowodzi, że głównym jej źródłem w surowicy jest tkanka tłuszczowa [3,9,20].

Podsumowanie

Obecnie uważa się, że znaczenie i wpływ adipocytokin na metabolizm ustrojowy człowieka jest bardzo znaczący, aczkolwiek nie do końca jeszcze poznany. Odkrycie i opisanie w połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku leptyny całkowicie zrewolucjonizowało spojrzenie na tkankę tłuszczową. Aktualnie jest ona postrzegana nie tylko jako magazyn energetyczny, lecz także jako aktywny gruczoł endokryny wydzielający szereg czynnych białek, w tym adipocytokiny. Do chwili obecnej najlepiej poznano rolę leptyny i adiponektyny w aspekcie metabolicznym i immunologicznym, funkcje pozostałych adipocytokin, szczególnie rezystyny i wisfatyny są jeszcze w stadium badań. Z całą pewnością można stwierdzić, że w dobie „pandemii” otyłości adipocytokiny mogą zyskać na znaczeniu w aspekcie wykorzystania ich w diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych – miażdżycy, otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, nowotworów.

Piśmiennictwo

- Ashima RS, Yong Qi, Singhal NS i wsp. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006; 55: 145-154.
- Ashima RS, Lazar MA. Adipocytokines and the peripheral and neutral control of energy balance. *Mol Endocrinol* 2008; 22(5): 1023-1031.
- Bełdowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit* 2006; 12(9): 112-119.
- Berndt J, Kloting N, Kralisch S i wsp.. Plasma visfatin concentration and fat depot- mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916.
- Bjursell M, Ahmark A, Bohlooly-YM i wsp. Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes* 2007; 56: 583-593.
- Bo S, Gambino, Pagani A. i wsp. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int. J Obes (Lond)* 2005; 29(11): 1315-1320.
- Boguszewski CL, Paz-Filho G, Velloso LA. Neuroendocrine body weight regulation: integration between fat tissue, gastrointestinal tract and the brain. *Pol J Endocrinol* 2010; 61(2):194-206.
- Bokareva M, Nagaev I, Dahlberg L. Resistin, an adipokine with potent inflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174(9): 5789-5795.
- Boucher J, Masri B, Daviaud D i wsp. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1764-1771.
- Chen MM, Ashley EA, Deng DXF i wsp. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432-1439.
- Curat CA, Wegner V, Sengenès C i wsp. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006; 49: 744-747.
- Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 326-330.
- Fernandez-Riejos P, Souad N, Santos-Alvares J i wsp. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators of Inflammation* 2010; 1-8.
- Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function ?. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57,4: 5028-5065.
- Hug C, Lodish HF. Visfatin a new adipokine. *Science* 2005; 307: 366-369.
- Koch A, Gressner OA, Sanson E i wsp. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Critical Care* 2009; 13;95-108.
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin- the classical, resistin-the controversial, adiponectin- the promising, and more to come. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19(4): 525-546.
- Kokot F, Łysiak-Szydłowska F, Adamczyk M i wsp. Stężenie leptyny i kreatyniny w osoczu hemodializowanych chorych na przewlekłą niewydolność nerek. *Nefrol Dia. Pol* 2001; 5: 24-27.
- Kumor A., Maciak I, Kozak-Michałowska I. Leptyna – hormon o wielokierunkowym działaniu. *Diag Lab* 2004; 40: 179-190.
- Ladeiras-Lopez R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: the role in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arg Bras Cardiol* 2008; 90(5):343-349.
- Lehrke M, Reilly MP, Millington SC i wsp. An inflammatory cascade leading to hiperresistinemia in humans. *PLoS med.* 2004; 1(2): 45.
- Leśniowski B, Kumor A, Jasińska A i wsp. Rezystyna – nowy marker laboratoryjny przydatny w rozpoznawaniu ostrego zapalenia trzustki. *Pol Merk Lek* 2007; 131: 385-387.
- Malinowski M, Deja MA, Gołba KS i wsp. Wpływ okołonaczyniowej tkanki tłuszczowej na funkcję naczyń. *Kardiologia Pol* 2008; 66 (10-3 Supl): 317-325.
- Matarese G, Moschos S, Mantzoros Ch. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;173: 3137-3142.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S i wsp. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
- Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc.Jpn Acad Ser* 2010; B86: 131-140.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004; 50(9): 1511-1525.
- Pagano C, Pilon C, Olivieri M i wsp. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony- enhancing factor in obesity is not regulated to insulin resistance in humans. *J of Clin Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(8): 3165-3170.
- Rasouli N, Kern FA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (11-Suppl 1): 64-73.
- Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML. Resistin is inflammatory marker of arteriosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 22,111(7): 932-939.

31. Rexford S Ashima. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2006;14(5): 242-249.
32. Saddi-Rosa P, Oliveira K, Giuffrida F i wsp. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: review of evidence. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 2010; 2 (21):1-6.
33. Shetty GK, Economides PA, Horton ES. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers and vascular reactivity in diabetic patients and subject as risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2450-2457.
34. Skoczylas A. Rola wisfatyny w patofizjologii człowieka. *Wiadomości Lekarskie* 2009; LXII (3): 190-196.
35. Skowrońska B, Fichna M, Fichna P. Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2005; 1 (3): 21-29.
36. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocrine regulations* 2009' 43(4): 157-168.
37. Strażyńska A, Bryl W, Hoffmann K i wsp. Ocena stężenia leptyny, insuliny, parametrów gospodarki lipidowej I antropometrycznych u młodych osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12(6): 424-431.
38. Szopa M, Dembińska-Kieć A. Wisfatyna – nowa adipokina. *Diabetologia Praktyczna* 2005; 6 (5): 266-269.
39. Szulińska M, Pupek-Musiałik D. Rezystyna – rola w rozwoju insulinooporności – fakty i kontrowersje. *Arteria Hipertention* 2006; 10(4): 301-306.
40. Zdrojewicz Z, Kwiecińska D. Rezystyna – nowy hormon tkanki tłuszczowej. *Adv Clin Exp Med* 2003; 12,5: 665-668.

Adres do korespondencji:

Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

UM w Łodzi

90-153 Łódź

ul. Kopcińskiego 22

e-mail: anna.jasinska@umed.lodz.pl, mirosława.pietruczuk@umed.lodz.pl

(Praca wpłynęła do Redakcji: 2010-07-20)

(Praca przekazana do opublikowania: 2010-10-11)