

Vplyv obezity na genovú expresiu adiponektínu a jeho receptoru v subkutánnom tukovom tkanive – editorial

D. Gašperíková

Laboratórium diabetu a DIABGENE, Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava, Slovenská republika, vedúci laboratória prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

Lacinová Z et al. Vliv obezity na genovou expresi adiponektinu a jeho receptorů v subkutánní tukové tkáni. Vnitř Lék 2007; 53(11): 1190–1197.

Naše poznanie o biologických funkciách tukového tkaniva, kde sa dlhodobo akcentovala jeho skladovacia kapacita pre triacylglyceroly, sa významne rozšírilo objavením leptínu v roku 1994 [1], po ktorom nasledoval priam expozívnny rozmach ďalších vedomostí. V súčasnosti sa tukové tkanivo pokladá za dynamický endokrinný orgán, ktorý uvoľňuje nielen voľné mastné kyseliny, ale širokú paletu biologicky aktívnych molekúl, ktoré sa označujú súborne ako adipokíny. Medzi najznámejšie patria tumor nekrotizujúci faktor- α (TNF α), interleukíny, inhibítor aktivátora plazminogénu-1 (PAI-1), leptín, rezistín a adiponektín. Tieto adipokíny prispievajú k regulácii mnohých fyziologických procesov ako je apetít, inzulínová senzitivita, zápal a aterogenéza, pričom pôsobia nielen na úrovni centrálnej nervovej sústavy, ale aj periférne v tkanivách resp. orgánoch, ako sú svalstvo, pečeň či cieвне riečište [2]. Dynamicky sa rozvíjajúce štúdium adipokínov signifikantne prispieva k odhaľovaniu doteraz nových a nepoznaných zákonitostí v regulácii rôznych fyziologických a patofyziologických funkcií ľudského organizmu.

Adiponektín je kvantitatívne najvýznamnejším produktom tukového tkaniva, ktorý v plazme tvorí 0,01 % zo všetkých proteínov. Cirkuluje v rôznych multimerických izoformách, tzv. HMW (vysokomolekulová frakcia, tvoria ju prevažne 12–18méry) a LMW (nízko molekulová frakcia, tvorená trimérmami a hexamérmami) [3]. Multimerizácia adiponektínu má dôležitú úlohu v metabolických procesoch, čo sa dokázalo okrem iného aj pozorovaním výraznejšej asociácie HMW formy s biologickým účinkom inzulínu ako s celkovou hladinou adiponektínu v plazme [4].

Na rozdiel od ostatných adipokínov, je koncentrácia adiponektínu v plazme i jeho expresia v tukovom tkanive paradoxne znížená vo vzťahu k obezite [10,20]. Toto zníženie môže naznačovať na prítomnosť spätoväzobného inhibičného mechanizmu vo zväčšujúcej sa tukovej mase ako aj na inhibičné vplyvy iných adipokínov, ktorých tvorba a sekrécia sa v expandujúcom tukovom tkanive zvyšuje (napr. TNF α znižuje sekréciu adiponektínu v adipocytoch) [5]. Inou možnosťou môže byť zníženie metabolickej funkcie

adipocytov vplyvom veku alebo hypertrofiie [6].

Vzťah medzi **inzulinorezistenciou** a zníženými plazmatickými hladinami adiponektínu sa pozoroval v mnohých štúdiách ako u zvierat, tak aj u ľudí. Táto asociácia ostáva nemenná aj po adjustácii na obezitu [7], pričom znížené hladiny adiponektínu predchádzajú rozvoju zjavného diabetu aj u zvierat [8], aj u mladých dospelých nediabetikov (znížené hladiny adiponektínu v plazme jedincov so zvýšenou glykémiou nalačno a zvýšeným HOMA indexom) [9]. Toto zistenie signifikantne podporuje práca autorov Lacinová et al, ktorí pozorovali zníženie hladín adiponektínu u žien už s nadhmotnosťou, u ktorých sa HOMA index ešte nemenil. Zníženie (aj na úrovni expresie génu pre adiponektín) sa ešte viac prehlbovalo u žien s vyšším stupňom obezity (1. a 2. stupňa), u ktorých sa dokázala zmena aj v HOMA indexe. Je možné, že k celkovému zníženiu adiponektínu v cirkulácii u žien s nadhmotnosťou (bez zmenenej expresie adiponektínu v tukovom tkanive) môže prispievať aj produkcia adiponektínu v myocytoch, ktorá sa nedávno pozorovala u zvierat [10].

Podobne iné štúdie pozorovali vzťah medzi zvýšením adiponektínu a zníženým rizikom rozvoja DM (diabetes mellitus) 2. typu v rôznych etnických skupinách [10,20]. Gestačný diabetes je tiež stav spájaný nielen s inzulínovou rezistenciou, ale aj so zníženými hladinami adiponektínu [11]. Tieto všetky nálezy poukazujú na to, že adiponektín by sa mohol považovať za istý prediktor inzulínovej rezistencie u ľudí.

Nízke hladiny adiponektínu sa asociujú aj s **kardiovaskulárnymi ochoreniami**. V štúdií „Health Professionals Follow-up Study“ jedinci s vyššími hladinami adiponektínu mali aj po adjustácii na hladiny LDL- a HDL-cholesterolu, BMI a anamnézu diabetu a hypertenzie výrazne znížené riziko infarktu myokardu [12]. Mnohí autori študovali aj vzťah medzi adiponektínom a kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Plazmatické hladiny adiponektínu sa pozitívne asociovali s hladinou HDL-cholesterolu u pacientov s cukrovkou 2. typu, a negatívne korelovali s hladinami triacylglycerolov, CRP a PAI-1 [13]. Tieto nálezy podporujú dôležitú úlohu adiponektínu nielen v regulácii biologického účinku inzulínu, ale aj v aterosklerotických kardiovaskulárnych ochoreniach. Vzhľadom na hore uvedené by bolo preto zaujímavé poznať vzťah medzi koncentráciou CRP a koncentráciou a/alebo expresiou adiponektínu a jeho receptorov u žien s nadhmotnosťou bez inzulínovej rezistencie, čo by mohlo naznačovať na prítomnosť včasného štádia kardiovaskulárneho ochorenia. V práci Lacinová et al sa paradoxne nenašiel vzťah medzi mieranými parametrami a hladinou triacylglycerolov, rovnako sa nepopisuje vzťah adiponektínu a jeho receptorov k hladinám HDL- alebo LDL-cholesterolu, ani u žien s nadhmotnosťou a/alebo s obezitou 1. a 2. stupňa, čo evokuje otázku terapie prípadnej dyslipidémie a/alebo hypertenzie u obéznych žien bez diabetu.

Aký je **mechanizmus účinku adiponektínu**? Pôsobenie adiponektínu je

sprostredkované jeho receptormi, ktoré sa exprimujú rozličnou mierou v rôznych tkanivách. Adiponektínový receptor 1 (AdipoR1) má vyššiu afinitu k adiponektínu než adiponektínový receptor 2 (AdipoR2). AdipoR1 sa nachádza v kostrovom svalstve, na rozdiel od AdipoR2, ktorého miestom pôsobenia je hlavne pečeň [14]. Oba typy receptorov sú prítomné aj v adipocytoch, sú regulované inzulínom, pričom pri obezite a/alebo diabete 2. typu je expresia oboch receptorových typov znížená [15,16]. V práci Lacinová et al sa pozorovalo signifikantné zníženie expresie génu pre AdipoR1 u žien s morbidnou obezitou. Pozoruhodný je aj negatívny vzťah medzi HOMA indexom, lačnou inzulíniou a expresiou AdipoR1, čo naznačuje na možnú dôležitú úlohu AdipoR1 pri obezite. Adiponektín následne po naviazaní sa na svoje receptory aktivuje AMP kinázu a PPAR α , čím stimuluje oxidáciu mastných kyselín a znižuje obsah triacylglycerolov, so všetkými pozitívnymi dôsledkami.

Bunkové a zvieracie štúdie potvrdili teóriu benefitu **terapie adiponektínom** v rôznych situáciách. Napríklad podanie celkového („full length“) adiponektínu myšiam s diabetom 1. alebo 2. typu viedlo k redukcii hladín glukózy v cirkulácii [17]. Podobné výsledky sa získali po podaní globulárnej domény aj na myšiacich modeloch obezity, diabetu a lipoatrofie. Na druhej strane, aplikácia celkového adiponektínu nevedla k žiadnemu efektu [18]. Za povšimnutie stojí aj skutočnosť, že globulárna doména môže chrániť pred rozvojom aterosklerózy, ako sa pozorovalo na apoE deficientných myšiach (model aterosklerózy), krížených s transgénymi gAd myšami [19]. Podobne sa dokázalo, že adiponektín potláča adhéziu monocytov k endotelu (potlačením adhezívnych molekúl ICAM-1, VCAM-1 a E-selektínu), diferenciáciu myeloidu, produkciu cytokínov makrofágmi ako aj fagocytózu – všetko dôležité prvky pri rozvoji aterosklerózy [10].

Aj keď priame podanie adiponektínu vykazuje hore uvedené benefity v zvieracích modeloch, použitie v klinickej praxi nie je jednoduché vzhľadom na veľkú štruktúru proteínu (otázka typu multimerickej izoformy), ako aj potrebu post-translačnej modifikácie. Preto sa doteraz terapeutické ciele zamerali skôr na pozitívnu reguláciu sekrécie adiponektínu pomocou nepriamych metód, ako je napr. podávanie thiazolidindiónov (zvyšujú hladinu adiponektínu – najmä HMW formy – pravdepodobne prostredníctvom priameho účinku na jeho expresiu naviazaním sa na DNA – PPAR α response elementy) [20], úbytok hmotnosti (signifikantné zníženie hladín adiponektínu sa dokázalo pri znížení telesnej hmotnosti o viac ako 10 %) [20] alebo diétnou intervenciou napr. pomocou VLCD (Very Low Calory Diet) diéty [21]. V práci Lacinová et al sa nepozorovala zmena na úrovni adiponektínu ani jeho receptorov po VLCD diéte. Toto pozorovanie bolo možno dôsledkom nedostatočného zníženia hmotnosti o menej ako 10 %, takže nezmenené hladiny/expresia adiponektínu a jeho receptorov nie je prekvapivé.

Na druhej strane, ďalšie teoretické terapeutické možnosti by sa mohli skrývať práve v regulácii receptorov pre adiponektín alebo vo využití receptorových agonistov. Štúdium vzťahov medzi jednotlivými produktmi tukového tkaniva a inzulínovou citlivosťou nadobúda extrémny význam práve v súboroch jedincov s nadhmotnosťou bez rozvinutej inzulínovej rezistencie a/alebo diabetu, u ktorých sa identifikáciou včasných zmien na úrovni metabolizmu tukového tkaniva môže prispieť k preventívnym terapeutickým opatreniam na zabránenie rozvinutia ochorení spojených s nadmerným množstvom tukového tkaniva.

Literatúra

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.

2. Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem* 2007; 42: 63–91.
3. Waki H, Yamauchi T, Kamon J et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 4053–4063.
4. Pajvani UB, Du X, Combs TP et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormones Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073–9085.
5. Wang B, Jenkins JR, Trazhurn P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocyte differentiated in culture: integrated response to TNF- α . *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E731–E740.
6. Yu YH, Zhu H. Chronological changes in metabolism and functions of cultured adipocytes: a hypothesis for cell aging in mature adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E402–E410.
7. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930–1935.
8. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkey. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133.
9. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ et al. Serum adiponectin in young adults – interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 492–498.
10. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–451.
11. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N et al. Reduced adiponectin concentrations in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 29: 799–800.
12. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–1737.
13. Shetty GK, Economides PA, Horton ES et al. Circulation adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–2457.
14. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
15. Tsuchida A, Yamauchi T, Ito Y et al. Insulin/Foxo 1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279: 30817–30822.
16. Civitarese AE et al. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without family history of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 816–820.
17. Berg AH, Du Combs TPX, Brownlee M et al. The adipocyte-secreted proteins Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7: 947–953.
18. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941–946.
19. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 2461–2468.
20. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264–280.
21. Garaulet M, Viguerie N, Porubsky S et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 756–760.
22. Lacinová, Michalský D, Kasalický M et al. Vliv obezity na genovou expresi adiponektinu a jeho receptorů v subkutánní tukové tkáni. *Vnitř Lék* 2007; 53(11): 1190–1197.

Mgr. Daniela Gašperíková, Ph.D.

www.endo.sav.sk/D-LDN.htm

e-mail: daniela.gasperikova@savba.sk

Doručeno do redakce: 21. 8. 2007

www.kardiologickarevue.cz