

PARAGH GYÖRGY DR., JÓVÉR HEDVIG RÉKA, FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A ZSÍRSZÖVET, MINT MÁSODLAGOS IMMUN-ENDOKRIN SZERV ÉS A VESE KAPCSOLATA: AZ ADIPOKINEK LEHETSÉGES SZEREPE A VESEBETEGSÉGEK PROGRESSZIÓJÁBAN

AZ ELHÍZÁS ÉS A SZÖVŐDMÉNYEKKÉNT KIALAKULT KÓRÁLLAPOTOK SZÁMOS ORSZÁGBAN JELENTŐS NÉPEGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁT JELENTENEK. A FELSZAPORODÓ FEHÉR ZSÍRSZÖVET SZÁMOS OLYAN BIOLÓGIAILAG AKTÍV FEHÉRJÉT, ÚN. ADIPO(CITO)KINT TERMEL, AMELYEK HATÁSSAL VANNAK AZ INZULINÉRZÉKENYSÉGRE, A LIPOPROTEINEK METABOLIZMUSÁRA, EMELLETT JELENTŐS SZEREPE TÖLTENEK BE AZ IMMUNOLÓGIAI ÉS INFLAMMATORIKUS FOLYAMATOK, VALAMINT AZ OXIDATÍV STRESSZ SZABÁLYOZÁSÁBAN. EZEN FOLYAMATOK, ILLETVE MAGA AZ ELHÍZÁS IS ALAPVETŐ SZEREPE JÁTSZIK A VESEBETEGSÉG KIALAKULÁSÁBAN ÉS PROGRESSZIÓJÁBAN. JELEN ÖSSZEFOGLALÓNKBAN ÁTTEKINTJÜK NÉHÁNY ADIPOKIN ÉS A VESE KAPCSOLATÁT; VALAMINT VÁZOLJUK A SZERZŐK ELKÉPZELÉSÉT ARRÓL, HOGY AZ ÁLTALA TERMELT ADIPOKINEKEN KERESZTÜL A ZSÍRSZÖVET MINTEGY MÁSODLAGOS IMMUN-ENDOKRIN SZERVKÉNT FELERŐSÍTHETI, VAGY GYENGÍTHETI AZ EGYES ÉLETTANI ÉS KÓRÉLETTANI FOLYAMATOKAT, EZÁLTAL MINTEGY „FINOMHANGOLHATJA” A KÜLÖNBÖZŐ PATOGÉNEKRE, GYULLADÁSRA ADOTT VÁLASZREAKCIÓKAT.

Kulcsszavak: elhízás, zsírszövet, adipokinek, vesebetegség

ADIPOSE TISSUE AS A SECONDARY IMMUNE-ENDOCRINE ORGAN AND THE POTENTIAL ROLE OF ADIPOKINES IN THE PROGRESSION OF THE KIDNEY DISEASE. OBESITY AND ITS CO-MORBIDITIES REPRESENT MAJOR HEALTH BURDENS WORLDWIDE. ENLARGED WHITE ADIPOSE TISSUE SECRETES A NUMBER OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES TERMED ADIPO(CYTO)KINES THAT INFLUENCE VARIOUS PATHWAYS INCLUDING INSULIN SENSITIVITY, LIPOPROTEIN METABOLISM, AS WELL AS IMMUNOLOGIC AND INFLAMMATORY PATHWAYS AND OXIDATIVE STRESS. THESE PROCESSES AND OBESITY ITSELF PLAY A KEY ROLE IN THE PATHOGENESIS OF THE KIDNEY DISEASE. IN THIS PAPER, WE REVIEW THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ADIPOKINES AND THE KIDNEY. WE ALSO SHARE OUR THEORY ABOUT WHITE ADIPOSE TISSUE AS A SECONDARY IMMUNE-ENDOCRINE ORGAN THAT MAY ENHANCE OR ATTENUATE PHYSIOLOGIC AND PATHOPHYSIOLOGIC PROCESSES BY PRODUCING ADIPOKINES AND FINE-TUNING REACTIONS TRIGGERED BY PATHOGENS AND INFLAMMATION.

Keywords: obesity, adipose tissue, adipokines, kidney disease

AZ ELHÍZÁS ÉS AZ ADIPOKINEK

A fejlett nyugati országokban az obesitas népbetegségnek tekinthető. Az elhízottakban számos olyan mechaniz-

mus aktiválódik, amelynek eredményeként inzulinrezisztencia alakul ki, emellett az érlemeszesedés folyamatának fokozódása és a kardiovaszkuláris szövődmények incidenciájának növekedése figyelhető meg. A fentiek mel-

lett az elhízás bizonyos daganatok, légző- és mozgásszervi megbetegedések és krónikus vesebetegség kialakulására is hajlamosít (1, 2). Ennek következtében nem meglepő az elhízottak korai halálozása: a morbid obes

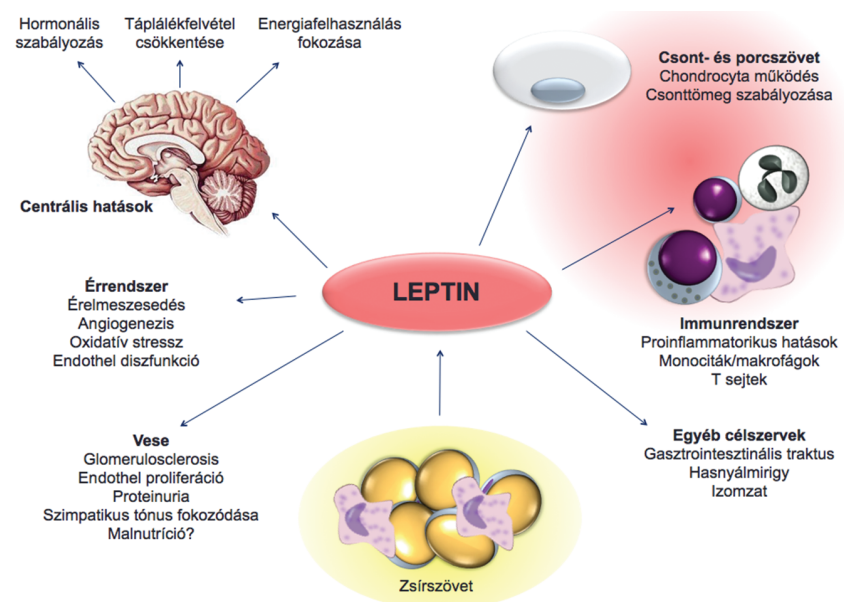
egyének átlagos élettartama 8-10 évvel rövidebb a normál testtömeg-indexű (BMI-jű) társaikéhoz viszonyítva (3).

Elhízottakban a fehér zsírszövet mennyisége, így a zsírsejtek száma és nagysága is fokozódik, azaz adipocita hiperplázia és hipertrófia is megfigyelhető. Ma már ismert, hogy a zsírszövet nemcsak egy passzív energiaraktározó, hanem kifejezett endokrin aktivitással bíró szerv, ami számos fehérjetermészetű molekulát, ún. adipo(cito)kint termel (4). Az adipokinek autokrin, parakrin és endokrin hatásokon keresztül befolyásolják számos, metabolikusan és immunológiailag aktív szövet működését, így nem meglepő az elhízottakban kifejezetten gyakran előforduló krónikus, alacsony grádusú gyulladás létrejötté sem. Felépítését tekintve, a fehér zsírszövet két részre osztható: katekolaminokra és glükokortikoidokra érzékenyebb, intenzívebb endokrin aktivitással és adipokin szekrécióval jellemezhető visceralis és az inzulinra érzékenyebb szubkután zsírszövet kompartmentre (5).

LEPTIN

A legkorábban felfedezett adipokin a leptin, amit 1994-ben azonosítottak (6). A humán leptin mintegy 167 aminosavból álló 16 kDa molekulású fehérje, amit a 7. kromoszómán elhelyezkedő *ob* gén kódol (7). A leptin szérumszintje szoros korrelációt mutat a fehér zsírszövet mennyiségével; illetve ismert, hogy a leptinkoncentráció nőknél egységnyi BMI-re vonatkoztatva magasabb. A leptin – ami szerkezetét tekintve a proinflammatorikus hatású citokinekhez, így az IL-2-hez és IL-6-hoz hasonlít – jelentős szerepet játszik az energia homeosztázisban azáltal, hogy a központi idegrendszerben a neuropeptid Y-pro-opiomelanokortin (NPY-POMC) útvonalat aktiválva csökkenti az étvágyat és fokozza az energialeadást (1. ábra) (8). A leptin biológiai hatásait az ObRb receptoron keresztül fejt ki, ami az I-es citokinreceptor-család tagja és a Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) útvonalon keresztül számos gyulladásos folyamatot és immunválaszt aktivál (9). Az alternatív splicing miatt a leptin receptornak számos izoformja is létezik, azonban

1. ÁBRA: A LEPTIN BIOLÓGIAI HATÁSAI



biológiai választ csak a fenti, hosszú izoform közvetíti, a többi – rövidebb citoplazmatikus doménnel rendelkező – receptor szerepe feltételezhetően a leptin clearance-ben és központi idegrendszeri transzportjában van (10).

Egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló kézirat részletesen tárgyalja a leptin szintje és a vesebetegség közötti összefüggést; ez alapján a keringő leptin koncentrációja krónikus vesebeteggekben nagyobb, mint az egészségesekben (11). Közel hatezer egyén vizsgálata során azt találták, hogy a plazma leptin koncentráció a vese-funkció romlásával párhuzamosan emelkedik, így végstádiumú veseelégtelenségben négyszeres volt a leptinkoncentráció az egészségesekhez képest (12). Más vizsgálatok is igazolták a leptin szintje és glomeruláris filtrációs ráta (GFR) közötti negatív összefüggést; ezzel párhuzamosan az is megerősítést nyert, hogy sikeres vese-transzplantáció után a plazma leptinszintje normalizálódik – ugyanakkor a szervátültetés a leptinszekréció cirkadián ritmusát nem befolyásolja (13). Bár a károsodott veseműködés a leptin akkumulációjához vezet, ugyanakkor a veseelégtelenség és az emelkedett leptinszint közötti összefüggés még nem teljesen tisztázott. Ismert, hogy krónikus veseelégtelen betegek adipocytáiban a leptin génexpressziója szignifikánsan kisebb a nem vesebetegéhez képest (14). Patkányokon végzett kísérletek során bizonyították, hogy

kétoldali ureterektómiát követő veseelégtelenségben csak mintegy 50%-kal, amíg kétoldali veseeltávolítást követően pedig akár 300%-kal is emelkedik a plazma leptin koncentrációja (15). Fentiek alapján megállapítható, hogy a leptin eliminációja csak részben függ a GFR-től.

A leptin táplálékfelvételre gyakorolt gátló és az energialeadást fokozó hatásának ismeretében kézenfekvőnek látszik az a feltételezés, hogy a vesebeteg malnutritiójért az emelkedett leptinkoncentráció felelőssé tehető. Bár állatkísérletek során ezt megerősítő eredményeket kaptak, a humán adatok ellentmondásosak. Leptinreceptor-deficiens *db/db* egerekben a kísérletesen létrehozott uraemiás cachexia kevésbé volt kifejezett a vad társaikhoz viszonyítva, emellett humán megfigyelések is azt támasztották alá, hogy magas leptinszinttel rendelkező krónikus vesebeteggekben csökkent az izomtömeg (16, 17). Ezzel ellentétben, végstádiumú hemodializált vesebetegben végzett 12 hónapos vizsgálat során azt találták, hogy a súlygyarapodás vagy súlycsökkenés a plazma leptinkoncentrációjától független volt. A szerzők feltételezik, hogy ennek hátterében a betegekben kialakuló leptinrezisztencia állhat (18). A fentiek mellett, a leptin a krónikus veseelégtelenség progressziójában is szerepet játszhat azáltal, hogy elősegíti az extracelluláris mátrix felhalmozódását és a glomerulosclerosis kialakulását. Glo-

meruláris endothelsejtekben a leptin fokozza a sejtprolifrációt, a transforming growth factor (TGF)- β 1 expresszióját és a kollagénszintézist, valamint elősegíti a proteinuria kialakulását (19). Ezen kívül a leptin a szimpatikus aktivitás növelésével és az endotheliális diszfunkció fokozásával szerepet játszik a hipertónia kialakulásában és fenntartásában, ami tovább rontja a vesefunkciót.

VISFATIN

A korai B-sejtek érését fokozó, illetve a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) bioszintézisében is szerepet játszó visfatin (egyéb nevein: pre B cell colony-enhancing factor-1, PBEF1, vagy nicotinamide phosphoribosyltransferase, Nampt) 491 aminosavból áll, molekulatömege 52 kDa (20). A visfatin a fehér zsírszöveten kívül a máj, vázizomzat és a csontvelő sejtjei is termelik; illetve ismert, hogy szintje 2-es típusú cukorbetegségben szignifikánsan magasabb a nem cukorbetegkéhez képest (21). Jelenlegi ismereteink szerint a visfatin proinflammatorikus hatású, így elősegíti monociták interleukin- (IL)-6, IL-1 β és a tumor nekrosis faktor- (TNF)- α termelését, illetve fokozza az adipocyták monocyte chemoattractant protein- (MCP)-1 expresszióját (22); ugyanakkor a fehérje kezdetben feltételezett inzulin-mimetikus szerepe a mai napig nem nyert megerősítést.

A visfatin koncentrációja negatívan korrelál az ún. flow-mediált vazodilatáció (FMD) mértékével, és veseelégtelenségben – a gyulladás, vagy az inzulinrezisztencia jelenlététől függetlenül – az endothel-diszfunkció hasznos markere lehet (23). Újabb adatok alapján a visfatin-koncentráció a bal kamrai izomtömeg független meghatározójának bizonyult peritoneális dialízissel kezelt nem diabéteszes betegekben (24). A plazma visfatinszintje a vesefunkció romlásával párhuzamosan növekszik és emelkedett szintje a mortalitás előrejelzője lehet; emellett ismert, hogy a visfatin és a keringő aminosavak szintje között negatív összefüggés van (25, 26). Ezek alapján feltételezhető, hogy a visfatin fontos meghatározója lehet a vesebeteggek malnutríciójának és kardiovaszkuláris morbiditásának is.

RESISTIN

A ciszteinben gazdag resistin hexamer és trimer formában van jelen a keringésben: a nagy molekulatömegű hexamer alak gyakoribb, de biológiai szempontból kevésbé aktív, mint a kis molekulatömegű trimer (27). Jelenlegi ismereteink szerint a resistint döntően a zsírszöveti makrofágok termelik és jelentős szerepet játszik a gyulladásos folyamatok aktiválásában és fenntartásában, így a nuclear factor κ B (NF κ B) útvonal aktiválásán keresztül fokozza az IL-6 és a TNF- α termelését (28). A humán megfigyelések egymásnak ellentmondó adatokat szolgáltatnak a resistin elhízottakban megfigyelhető szintjeit illetően, emellett a fehérje szintje és az inzulinérzékenység, valamint a kardiovaszkuláris morbiditás közötti való összefüggések sem tisztáztak.

Krónikus vesebetegségben a resistin szintje emelkedett, különösen azokban, akik rendszeres hemodialízis kezelésben részesülnek; emellett a plazma resistin koncentrációja és a GFR között negatív összefüggés figyelhető meg (29). A resistin szintén szerepet játszhat a vesebetegségben megfigyelhető malnutríció és krónikus gyulladás kialakulásában, mivel a resistin és az albumin-koncentráció egymással negatívan korrelál; illetve a TNF- α és a C-reaktív protein (CRP) a resistin-koncentráció független meghatározói idős, nem diabéteszes vesebetegségben (29). A molekuláris mechanizmusokat tekintve ismert, hogy a resistin gátolja a polimorfonukleáris leukociták kemotaxisát és oxidatív védekező funkcióját, emellett fokozza az endotheliális sejtek permeabilitását és a vaszkuláris oxidatív stresszt is a p38 mitogén-aktivált protein-kináz (MAPK) útvonalon keresztül (30, 31).

ADIPONEKTIN

Az adiponektint kizárólag a zsírszöveti érett adipocyták expresszálják; a fehérje a keringésben számos formában van jelen, amelyek közül kis molekulatömegű trimer, valamint hexamer és nagy molekulatömegű oktadekamer a legjelentősebb. Szerkezetét tekintve, az adiponektin jelentős homológiát mutat a VIII-as és X-es típusú kollagénnel, a C1q komplement faktorról és a TNF- α -val is. A keringő adi-

ponektin szintje fordítottan korrelál a BMI-vel: elhízottakban, 2-es típusú cukorbetegségben is csökkent a plazma-koncentrációja (32). A keringő adiponektin koncentráció a szívinfarktus rizikójával negatív, amíg az antioxidáns hatású paraoxonáz-1 enzim aktivitásával pozitív korrelációt mutat (33). Az adiponektin inzulinérzékenyítő hatású adipokin, így elősegíti a máj és a vázizomzat glükózfelvételét, illetve facilitálja a zsírsavoxidációt és gátolja a glükoneogenezist; ezen hatásait az adenosinmonofoszfát-aktivált protein kináz (AMPK) és a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor- γ koaktivátor 1- α (PGC-1 α) aktiválásán keresztül fejti ki (34). A fentiek mellett megemlítené az is, hogy az adiponektin számos immunológiai hatással is bír, így jelentősen befolyásolja a makrofágok funkcióját, gátolja azok fagocitózisát, gyulladásos citokin-szekrécióját, illetve fenotípusukat a proinflammatorikus M1 polarizált állapotból az antiinflammatorikus M2 polarizáció felé tolja el. Az adiponektin gátolja a natural killer (NK) sejtek aktivitását, a T-sejt választ és a B-sejtek lymphopoiesisét is, és elősegíti az antiinflammatorikus hatású citokinek termelését is (35).

A veseelégtelenség kialakulása során a plazma adiponektin koncentrációja jelentősen fokozódik, emellett úgy tűnik, hogy az egyes, feltehetőleg különböző biológiai aktivitással bíró adiponektin formák közötti egyensúly bomlik fel, így megnő a nagy molekulatömegű frakció aránya (36). Ismert, hogy veseelégtelenségben az adiponektin zsírszöveti génexpressziója csökkent, amely feltehetőleg a vesebetegség körében megfigyelhető fokozott gyulladásos környezet és oxidatív stressz következménye (37). Ezzel szemben, a koncentráció emelkedésének hátterében az adiponektin lebomlásának és eliminációjának károsodása állhat, mivel a vese biztosítja az adiponektin clearance-jét; ezzel összhangban van az a megfigyelés is, hogy vesetranszplantációt követően csökken a keringő adiponektin szintje (38). A gyulladás és az oxidatív stressz szerepére hívja fel a figyelmet az is, hogy a GFR csökkenésével párhuzamosan számos olyan marker (pl. interleukinok, CRP) koncentrációja emelkedik, amely ezen folyamatok aktivitását és a kardiovaszkuláris rizikó fokozódását jelzi. A nem

vesebetegyekhez hasonlóan, a veseelégtelenségben szenvedőkben is megfigyelhető az adiponektin-koncentráció és a kardiovaszkuláris morbiditás közötti fordított összefüggés: a plazma adiponektinszintje szignifikánsan alacsonyabb volt azon hemodializált betegekben, akikben új kardiovaszkuláris eseményt regisztráltak, emellett az adiponektin ezen események független, negatív prediktorának bizonyult (39); amely adatok megerősítik az adiponektin és az ateroszklerózis közötti kapcsolatot.

A fenti pozitív hatások ellenére az adiponektin megítélése az utóbbi időben árnyaltabbá és kevésbé előnyössé vált. Így rheumatoid arthritisben és veseérintettséggel járó lupusban is leírták az adiponektin-koncentráció emelkedését; emellett egyéb kórképekben, pl. gyulladásos bélbetegségekben és allergiás megbetegedésekben is igazolták az adiponektin egészségesekhez viszonyított magasabb szintjét (40, 41). Ezzel összhangban, több vizsgálatban az adiponektin emelkedett plazmaszintje és kardiovaszkuláris események incidenciája között pozitív összefüggést találtak. Egy nagy elemszámú követéses tanulmány adatai alapján a magasabb kiindulási adiponektin-koncentráció a hirtelen halál és a stroke nagyobb rizikójával társult (42); emellett vesetranszplantáltakban azt találták, hogy a szervátültetés előtti alacsonyabb össz- és nagy molekulatömegű adiponektin-koncentrációk a kilökődési rizikófüggetlen előrejelzői voltak (43).

A fent részletezett ellentmondások eredmények háttérében több magyarázat is kínálkozik. Egyrészt feltételezhető, hogy a különböző adiponektin formák eltérő hatásúak lehetnek a gyulladásos folyamatokra: így például a globuláris adiponektin az NF- κ B-út vonal aktiválásán keresztül a proinflammatorikus gének expresszióját fokozza (44). Emellett a tápláltsági állapot is befolyásolhatja az adiponektin hemodializált betegek életkilátásaira gyakorolt hatását. Egy utánkövetéses vizsgálatban azt találták, hogy a 24 kg/m²-nél nagyobb BMI-vel rendelkező betegekben az adiponektin-koncentráció emelkedése a mortalitás csökkenésével volt összefüggésben, emellett az adiponektin az antiinflammatorikus IL-10 szintjével pozitív, amíg

a proinflammatorikus hatású IL-6 koncentrációjával negatív korrelációt mutatott; ennél kisebb BMI-nél ilyen összefüggés nem volt kimutatható (45). Ezen eredmények is a tápláltsági állapot és gyulladásos környezet jelentős, a kardiovaszkuláris kimenetelt befolyásoló hatására hívják fel a figyelmet.

APELIN, VASPIN, OMENTIN-1

Az apelint 1988-ban izolálták sertésgyomorból. A fehérje érése során a 77 aminosavból álló előalak, az ún. preproapelin három részre hasítódik, amelyek közül a 13 aminosavat tartalmazó forma bír a legerősebb biológiai aktivitással. Bár állatkísérletes adatok alapján az apelin előnyös hatásának bizonyult, mivel inzulinrezisztens obes egerekben javította a vázizomzat inzulinérzékenységét és glükózfelvételét (46), a humán adatok mégis ellentmondások. Elhízott emberekben ugyanis az apelin-koncentráció emelkedését találták, amelynek háttérében a metabolikus eltérésekre, illetve a fokozott oxidatív stresszre és gyulladásra adott kompenzatorikus választ gyanítják (47). 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben is magasabbnak bizonyult a szérumban az apelinszintje, ami pozitív korrelációt mutatott az albuminuria mértékével és elősegítette a glomerularis endothelsejtek migrációját, proliferációját és kemoatxist (48). A fentiek mellett ismert, hogy az apelin elősegíti a nitrogénmonoxid- (NO)-indukált vazodilatációt és gátolja az angiotenzin-II hatását is, illetve 1-es típusú diabéteszben szenvedő egerekben apelin adása gátolta a glomerularis hipertrofiát és gyulladás kialakulását, valamint hatásosnak bizonyult az albuminuria kezelésében is (49).

A vaspint a visceralis zsírszövet mellett számos egyéb szerv (pl. máj, gyomor, pancreas, hypothalamus, szubkután zsírszövet) is expresszálja és ismert, hogy javítja az inzulinérzékenységet, emellett antiinflammatorikus és étvágycsökkentő hatású (50). Az apelinhez hasonlóan, a vaspin is fokozza az NO termelődését, emellett csökkenti – a vesebetegyekben jelentősen emelkedett – aszimmetrikus dimetilarginin szintjét és gátolja a simaizomsejtek migrációját, valamint ismert az is, hogy

a szérumban a vaspinszintje szignifikánsan alacsonyabb a koronáriabetegyekben (51, 52). Ezen hatásain keresztül a vaspin lassíthatja az ateroszklerózis progresszióját és mérsékelheti a vesebetegség progresszióját is.

Az omentin-1 egy 313 aminosavból álló, mintegy 40 kDa molekulatömegű fehérje, amelyet a visceralis zsírszövet ún. stromalis vaszkuláris sejtjei termelnek. Jelenlegi ismereteink szerint az omentin-1 negatív korrelációt mutat a BMI-vel és a CRP szintjével, emellett fokozza az inzulin-mediált glükózfelvételt és kardioprotektív hatású is (47). Bár ismert, hogy a végstádiumú veseelégtelen betegek plazma omentin-1 szintje közel kétszerese az egészségesekének (53), jelenleg nem ismerjük pontosan az omentin-1 vesebetegség progressziójára gyakorolt hatását. Feltételezhető, hogy az AMPK aktivációján és antiinflammatorikus hatásain keresztül gátolja a nephropathia progresszióját.

CHEMERIN

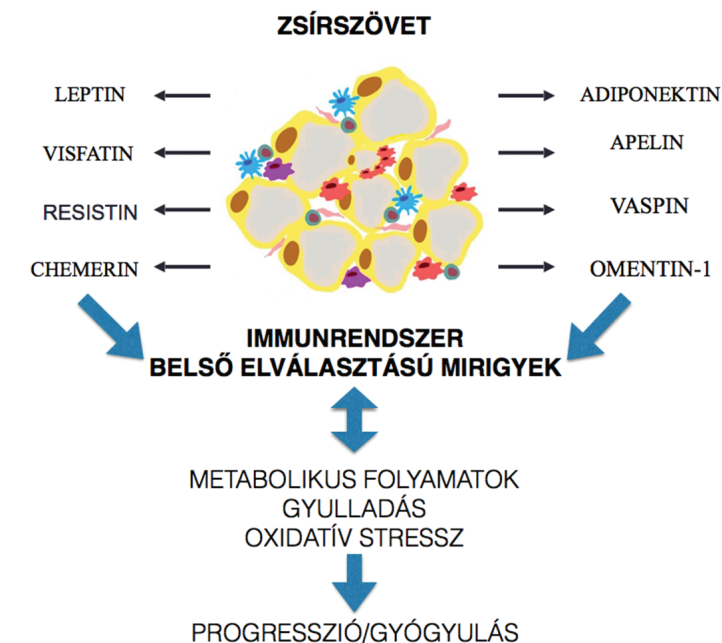
A 2007-ben felfedezett chemerin először az immunsejtek, így a makrofágok és a dendritikus sejtek kemoattraktáns faktoraként vált ismertté (54), ugyanakkor pontos biológiai funkciói a mai napig nem teljesen tisztázottak. A fehérje előalakja egy 18 kDa molekulatömegű formaként szekretálódik, majd a C-terminális lehasítását követően alakul ki a 16 kDa tömegű aktív chemerin, amely a plazmában és a szérumban is jelen van. Szintje már az elhízás korai fázisában, még az inzulinrezisztencia kialakulása előtt megemelkedik, és szoros korrelációt mutat az oxidatív stressz és a gyulladás markereivel, emellett szerepet játszik a lipoprotein metabolizmusban is (55, 56). Az aktuális miliótól függően a chemerin mind pro-, mind pedig antiinflammatorikus hatást is képes közvetíteni, emellett jelentős szerepet játszik a zsírsejtek érésében és metabolizmusában (57). A gyulladásra gyakorolt változatos hatásainak köszönhetően, a chemerin feltehetőleg szintén szerepet játszik a veseelégtelenség progressziójában. Ismert, hogy a szérumban a chemerinszintje fordított arányosságban áll a GFR értékével és az emelkedett chemerin-koncentráció vesetranszplantációt követően csökken

(58). Diabéteszes rágcsálók veséjében megfigyelhető a chemerin expresszió fokozódása, amely számos, a nephropathia kifejlődéséért felelős proinflammatorikus, fibrogenezist serkentő és adhézis molekula expressziójával korrelál (59).

A ZSÍRSZÖVET, MINT MÁSODLAGOS IMMUN-ENDOKRIN SZERV?

Ahogy fent részleteztük, az adipokinek változatos hatással vannak az anyagcserére és a gyulladásos folyamatokra is, emiatt ma már a zsírszövetet nemcsak passzív energiaraktározónak, hanem sokkal inkább egy aktív, endokrin és immunológiai funkciókkal bíró szervnek tekintjük. Az adipokinek számos módon avatkozhatnak be a vesebetegségbe, így akár a metabolikus folyamatok, akár a gyulladásos miliő, vagy az oxidatív stressz befolyásolásán keresztül. Ezen hatásai segítségével pedig felerősíthetik, vagy gyengíthetik az egyes kórállapotok és betegségek progresszióját, illetve az általuk képviselt ateroszklerotikus és kardiovaszkuláris szövődeményeket is (2. ábra). A szerzők hipotézise szerint a zsírsejtek immunológiai és endokrin funkciója az egyéb, klasszikus citokinek és hormonok hatásának szabályozása az adipokineken keresztül a szervezetet érintő aktuális hatások függvényében; ezáltal

2. ÁBRA: A ZSÍRSZÖVET, MINT MÁSODLAGOS IMMUN-ENDOKRIN SZERV



tal mintegy „finomhangolva” a különböző noxákra, patogénekre és gyulladásra adott válaszreakciókat. A kézirunkban részletezett adipokinek közül a leptin, visfatin és a resistin inkább elősegíti a gyulladást, az aterogenezist és a vesebetegség progresszióját, amíg az adiponektin, apelin, vaspin és omentin-1 inkább gátolja ezen folyamatokat. A chemerin pedig átmenetet képezhet a két adipokin csoport között – legalábbis a gyulladás szempontjából. Ezek alapján, az adipokinek egyensúlya alapvető fontosságú szer-

vezetünk homeosztázisa szempontjából, amely egyensúly megbomlása patogenetikai tényezőként szerepelhet a krónikus vesebetegségek, illetve egyéb kórállapotok kialakulásában és progressziójában is.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860–867.
- Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, et al. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: F1629–F1636.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–1096.
- Paragh G, Seres I, Harangi M, et al. Dynamic interplay between metabolic syndrome and immunity. *Adv Exp Med Biol* 2014; 824: 171–190.
- Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 13–30.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res* 1995; 5: 5–12.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
- Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, et al. Role of adipokines signaling in the modulation of T cells function. *Front Immunol* 2013; 4:332. doi: 10.3389/fimmu.2013.00332.
- Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, et al. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002; 143: 775–783.
- Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33: 2–13.
- Heimbürger O, Lönqvist F, Danielsson A, et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1423–1430.
- Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276–2280.
- Witaszp A, Carrero JJ, Heimbürger O, et al. Increased expression of pro-inflammatory genes in abdominal subcutaneous fat in advanced chronic kidney disease

- patients. *J Intern Med* 2011; 269: 410–419.
15. Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, et al. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 495–504.
 16. Cheung W, Yu PX, Little BM, et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659–1665.
 17. Castaneda-Sceppa C, Sarnak MJ, Wang X, et al. Role of adipose tissue in determining muscle mass in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17: 314–322.
 18. Chudek J, Adamczak M, Kania M, et al. Does plasma leptin concentration predict the nutritional status of hemodialyzed patients with chronic renal failure? *Med Sci Monit* 2003; 9: CR377–82.
 19. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 175–183.
 20. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1431–1437.
 21. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299.
 22. Sommer G, Kralisch S, Kloting N, et al. Visfatin is a positive regulator of MCP-1 in human adipocytes in vitro and in mice in vivo. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1486–1492.
 23. Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, et al. Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 959–965.
 24. Karakan S, Sezer S, Özdemir Acar FN, et al. The relationship of visfatin levels with insulin resistance and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2012; 34: 732–737.
 25. Axelsson J, Witasp A, Carrero JJ, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 237–244.
 26. Carrero JJ, Witasp A, Stenvinkel P, et al. Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 901–906.
 27. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304: 1154–1158.
 28. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789–5795.
 29. Marouga A, Dalamaga M, Kastania AN, et al. Correlates of serum resistin in elderly, non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Clin Lab* 2013; 59: 1121–1128.
 30. Cohen G, Illic D, Raupachova J, et al. Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 2008; 181: 3761–3768.
 31. Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, et al. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells. *PLoS One* 2013; 8: e84576. doi: 10.1371/journal.pone.0084576.
 32. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–1599.
 33. Bajnok L, Csongradi E, Seres I, et al. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. *Atherosclerosis* 2008; 197: 363–367.
 34. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316: 129–139.
 35. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934.
 36. Shen YY, Charlesworth JA, Kelly JJ, et al. Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 171–178.
 37. Marchlewska A, Stenvinkel P, Lindholm B, et al. Reduced gene expression of adiponectin in fat tissue from patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 66: 46–50.
 38. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2186–2189.
 39. Abdallah E, Waked E, Nabil M, et al. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 247–253.
 40. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198–1201.
 41. Sztanek F, Seres I, Harangi M, et al. Effect of nutritional status on human paraoxonase-1 activity in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2012; 36: 310–319.
 42. Drechsler C, Krane V, Winkler K, et al. Changes in adiponectin and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76: 567–575.
 43. Roos M, Baumann M, Liu D, et al. Low pre-transplant adiponectin multimers are associated with adverse allograft outcomes in kidney transplant recipients a 3-year prospective study. *Regul Pept* 2012; 178: 11–15.
 44. Hattori Y, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor-kappaB in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. *Diabetes Care* 2006; 29: 139–141.
 45. Tsigalou CI, Chalikias G, Kantartzis K, et al. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years. *J Ren Nutr* 2013; 23: 45–56.
 46. Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437–445.
 47. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta* 2013; 419: 87–94.
 48. Zhang BH, Wang W, Wang H, et al. Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy. *PLoS One* 2013; 8: e60457. doi: 10.1371/journal.pone.0060457.
 49. Day RT, Cavaglieri RC, Feliars D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304: F788–800.
 50. Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism* 2014; 3: 230–240.
 51. Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells. *PLoS One* 2012; 7: e52346. doi: 10.1371/journal.pone.0052346.
 52. Kobat MA, Celik A, Balin M, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res* 2012; 4: 110–113.
 53. Alcelik A, Tosun M, Ozlu MF, et al. Serum levels of omentin in end-stage renal disease patients. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 511–516.
 54. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003; 198: 977–985.
 55. Fülöp P, Seres I, Lőrincz H, et al. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 1313–1320.
 56. Lőrincz H, Katkó M, Harangi M, et al. Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 370–377.
 57. Gorski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem* 2007; 282: 28175–28188.
 58. Rutkowski P, Sledzinski T, Zielinska H, et al. Decrease of serum chemerin concentration in patients with end stage renal disease after successful kidney transplantation. *Regul Pept* 2012; 173: 55–59.
 59. Hu W, Yu Q, Zhang J, et al. Rosiglitazone ameliorates diabetic nephropathy by reducing the expression of Chemerin and ChemR23 in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Inflammation* 2012; 35: 1287–1293.

Erratum

A Metabolizmus 2015. márciusi lapszámában megjelent Karádi István dr.: Kardiovaszkuláris rizikó és lipidterápia 2014 (VI.MKKK) című cikke (Metabolizmus 2015; 13 (1): 16–20.). A cikk 1. táblázatában tévesen jelent meg a rosuvastatin dózisa, mivel a rosuvastatin maximum 40 mg/nap adagban alkalmazandó. Így az említett táblázat Magas intenzitású statinterápia oszlopában szereplő rosuvastatin adagja helyesen: 20-40 mg.