

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., FÜLÖP PÉTER DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

AZ ADIPOKINEK SZEREPE A TESTSÚLY REGULÁCIÓJÁBAN

A SZERZŐK RÖVIDEN ISMERTETIK AZ ELHÍZÁS KIALAKULÁSÁNAK PATOMECHANIZMUSÁT. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY AZ OBESITAS AZ OXIDATÍV STRESSZ FOKOZÁSÁN KERESZTÜL OLYAN ANYAGCSERE-VÁLTOZÁSOK SOROZATÁT HOZZA LÉTRE, AMELYNEK EREDMÉNYEKÉNT DYSLIPIDAEMIA, INZULINREZISZTENCIA, 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS, HIPERTÓNIA ÉS KORAI ÉRELMESZESÉDÉS JÖN LÉTRE. EZT KÖVETŐEN HANGSÚLYOZZÁK AZT, HOGY A ZSÍRSEJTEK NEMCSAK ENERGIARAKTÁROZÓ SEJTEK, HANEM HORMON-TERMELŐ SZEREPEL IS BÍRNAK. AZ ÁLTALUK TERMELT ADIPO(CITO)KINEK AUTOKRIN, PARAKRIN ÉS ENDOKRIN HATÁSAIK RÉVÉN FOKOZHATJÁK, VAGY GYENGÍTHETIK AZOKAT AZ ANYAGCSERE-FOLYAMATOKAT, AMELYEK ELŐSEGÍTIK AZ ÉRELMESZESÉDÉST. EZT KÖVETŐEN KÜLÖN RÉSZLETEZIK AZ EGYES ADIPOKINEK, ÍGY A REZISZTIN, CHEMERIN, ADIPONEKTIN, OMENTIN, APELIN, VASPIN JELLEMZŐIT. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY A PAJZSMIRIGYHORMONOK TESTSÚLYSZABÁLYOZÁSBAN JÁTSZOTT SZEREPÉN KÍVÜL JELENTŐS MÉRTÉKBEN BEFOLYÁSOLHATJÁK AZ ADIPOKIN-SZINTEKET. NÉHÁNY TANULMÁNYON KERESZTÜL AZ EGYMÁSNAK ELLENTMONDÓ EREDMÉNYEK ALAPJÁN RÁMUTATNAK ARRA, HOGY MA SEM EGYÉRTELMEŰEN ISMERT AZ ENDOKRIN RENDSZER ÉS AZ ADIPOKINEK KAPCSOLATA.

Kulcsszavak: elhízás, adipokin, pajzsmirigy-diszfunkció, finomhangolás

THE ROLE OF ADIPOKINES IN WEIGHT REGULATION. THE AUTHORS BRIEFLY SUMMARIZE THE PATHOMECHANISM OF OBESITY. THEY EMPHASIZE THE ROLE OF OBESITY IN INCREASED OXIDATIVE STRESS, THUS RESULTING IN THE DEVELOPMENT OF DYSLIPIDEMIA, INSULIN RESISTANCE, TYPE 2 DIABETES, HYPERTENSION AND PREMATURE ATHEROSCLEROSIS. THE AUTHORS ALSO HIGHLIGHT THAT ADIPOCYTES CELLS DO NOT ONLY STORE ENERGY BUT ALSO POSSESS HORMONE PRODUCING FUNCTIONS. THE BIOLOGICAL SUBSTANCES PRODUCED BY ADIPOCYTES CALLED ADIPO(CYTO)KINES REGULATE METABOLISM VIA AUTOCRINE, PARACRINE AND ENDOCRINE PATHWAYS, EITHER BY AUGMENTING OR WEAKENING MECHANISMS RESPONSIBLE FOR ATHEROSCLEROSIS. THE MOST IMPORTANT CHARACTERISTICS OF SOME ADIPOKINES INCLUDING RESISTIN, CHEMERIN, ADIPONECTIN, OMENTIN, APELIN AND VASPIN ARE DETAILED. THE AUTHORS ALSO – EMPHASIZE THAT THYROID HORMONES, – BESIDES THEIR ROLE IN WEIGHT REGULATION, MAY ALSO AFFECT ADIPOKINE LEVELS. THE ASSOCIATION BETWEEN THE ENDOCRINE SYSTEM AND ADIPOKINES IS NOT FULLY UNDERSTOOD.

Keywords: obesity, adipokine, thyroid dysfunction, fine tuning

BEVEZETÉS

Az elhízás nemzetközi szinten is igen nagy kihívást jelent, elsősorban a fejlett nyugati országokban. Az Európai Unióban mintegy 135 millió túlsúlyos, illetve elhízott egyén van, a felnőttek 50%-a túlsúlyos, 30%-a pedig obes (1). Gyakorisága mellett az elhízás jelentőségét a hozzá társuló számos betegség és a hozzájuk társuló egészségügyi teher is magyarázza (1. ábra). A zsírszövet tömegének megnövekedése

az elhízás során a normálistól eltérő válaszkészség kialakulásához vezet. Egészséges egyéneknél a reaktív oxigénradikálokra adott adaptív válasz segíti a preadipociták differenciációját és inzulinszerű hatást fejt ki. Ezzel szemben, elhízottakban kóros válasz alakul ki, amely során a zsírszövetekben nagy mennyiségben szaporodnak fel a reaktív oxigénradikálok, amelyek gátolják az inzulin hatását és fokozzák a proinflammatorikus citokinek termelődését (2). A fokozott oxidatív stressz következtében nő a

nukleáris faktor κ B (NF κ B), aktivátor fehérje-1 (AP-1), hipoxia-indukált faktor-1 α (HIF1- α) szintje, amely elősegíti az interleukin-(IL)-6 és a tumornekrózisfaktor- α (TNF)- α termelését, amely következtében az inzulinreceptor-fehérjék foszforilációja károsodik. Ezen folyamatok inzulinrezisztencia kialakulásához vezetnek (3), amely során csökken a vázizomzat, a zsírszövet és a májszövet glükózfelvétele és hyperglykaemia jön létre. A zsírszövet inzulinrezisztenciája miatt fokozódik a zsírszövetekben a trigli-

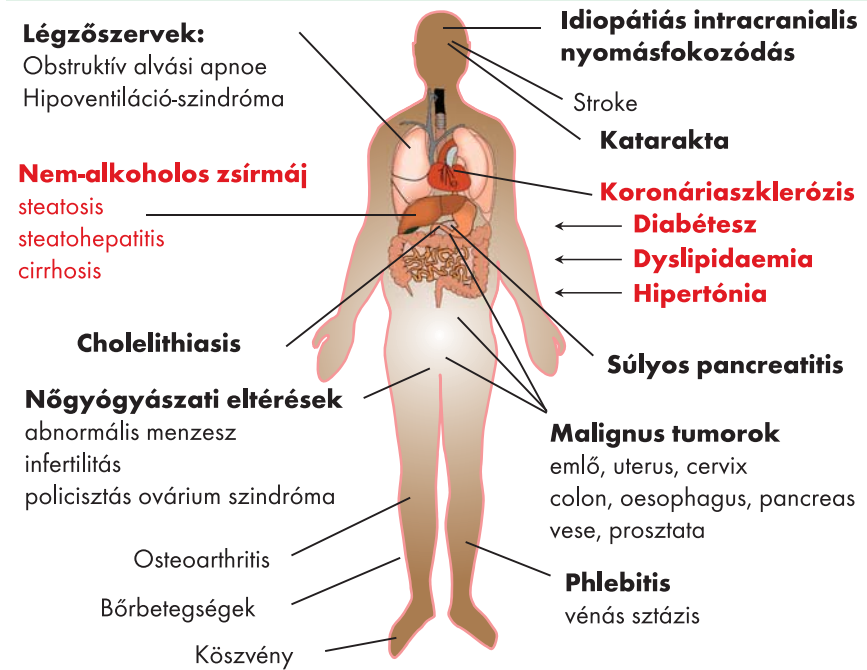
ceridek hidrolízise, ezért onnan nagy mennyiségű szabad zsírsav áramlik ki. A hyperglykaemia fokozza a pancreas β -sejtjeinek inzulintermelését, ami pedig hyperinsulinaemiához vezet. A hyperinsulinaemia, hyperglykaemia és a szabad zsírsavak nagymértékű felhalmozódása együttesen fokozza a májban a very low-density lipoprotein (VLDL) termelését (2. ábra).

A fentiek mellett, a kóros szénhidrát-anyagcsere következtében a poliols és a hexózamin utak aktiválódnak, valamint felszaporodnak a glikált fehérjék is. Az angiotenzin-2 koncentrációjának emelkedése elősegíti a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfat-oxidáz (NAD(P)H-oxidáz) aktiválódását, ami tovább fokozza az oxidatív stresszt, amelyhez a hyperlipidaemiához társuló lipidperoxidáció is hozzájárul. Ezen folyamatok következtében az oxidatív stresszel társuló betegségek (így az érkárosodások, endothelialis diszfunkció, gyulladás, trombózis és érlemezés) jóval nagyobb arányban fordul elő elhízottakban (2), amelyet az is bizonyít, hogy a BMI növekedése pozitív összefüggést mutat a kardiovaszkuláris halálozással (4). A fokozott oxidatív stressz nemcsak a szív-ér rendszeri halálozás kialakulásában játszik szerepet azáltal, hogy megnöveli a 2-es típusú diabetes mellitus, a dyslipidaemia és a hipertónia incidenciáját, hanem elhízott betegekben a légzőszervi betegségek, nem-alkoholos zsírmáj, daganatos és mozgásszervi megbetegedések is jóval nagyobb gyakorisággal fordulnak elő. Korábban sokáig azt gondolták, hogy a zsírszövet csak passzív energiaraktározó szereppel bír. Az elmúlt évtizedek vizsgálatai hívták fel a figyelmet arra, hogy a zsírszövet sejtjei számos bioaktív anyagot, úgynevezett adipokint termelnek, amelyek autokrin, parakrin, vagy endokrin hatáson keresztül módosítják a szervezet energia-homeosztázisát. A legismertebb adipokinek a következők: chemerin, leptin, rezisztin, vaspin, adiponektin, visfatin, omentin, perilipin, TNF- α , IL-6 (5).

LEPTIN

Az adipokinek közül az első között írták le a leptint, amelyet a 7-es kromoszómán elhelyezkedő ob gén kódol. A gén terméke egy 16 kDa molekulatömegű, 167 aminosavból álló

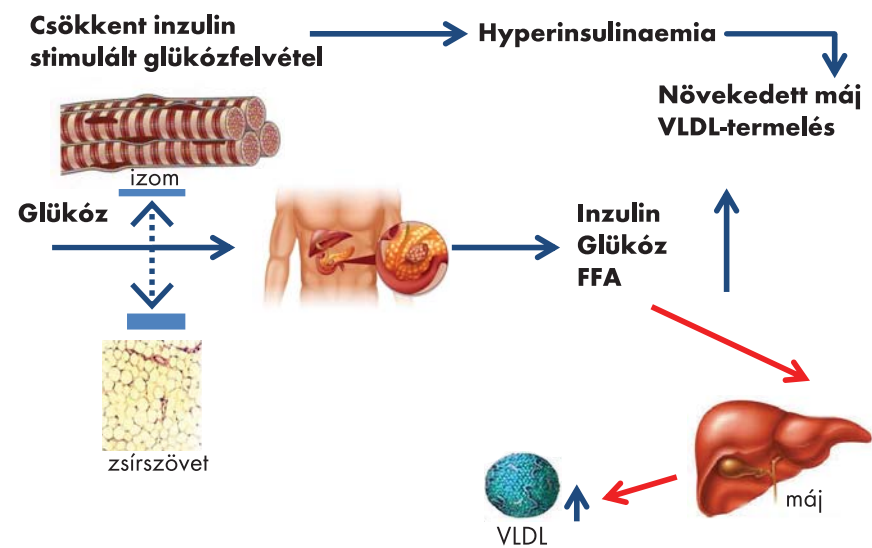
1. ÁBRA: AZ ELHÍZÁSHOZ TÁRSULÓ BETEGSÉGEK



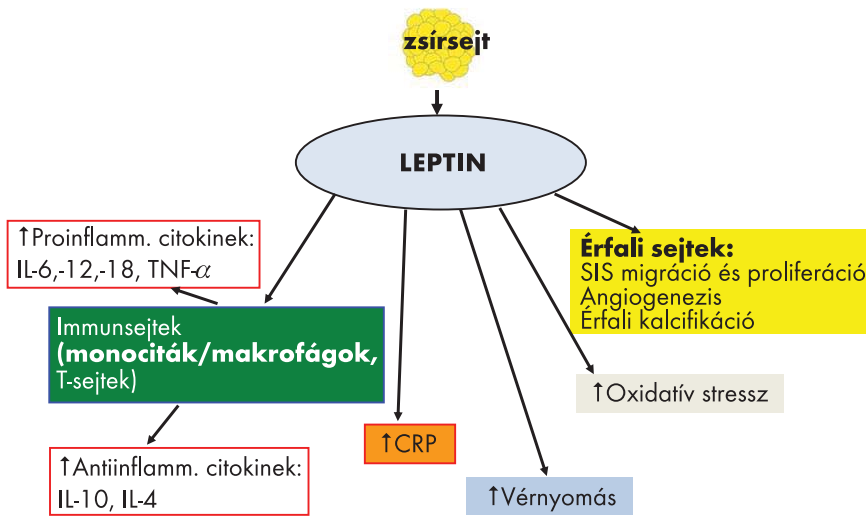
polipeptid, amely szerkezetileg nagyon hasonlít az IL-6-hoz. A leptint döntően a szubkután elhelyezkedésű nagyméretű fehér zsírszövetek termelik, de a gyomorban, vázizomban és placentában is expresszálódik. A keringésben plazmafehérjéhez kötődik, amely fehérjékötődés a biológiai aktivitást nagymértékben befolyásolja; emellett metabolizmusában jelentős szerepet játszik a vese. A leptin keringő koncentrációja nőkben 2-3-szor nagyobb, mint férfiakban, amely feltehetőleg a nők relatíve magasabb testzsír százalékával függ össze. Éhezés során csökken a leptin-szintje, amelynek eredményeként fokozódik az étvágy és a celluláris immun-

rendszer működése átmenetileg gátolódik. A leptin receptorához kötődve a hypothalamusban gátolja a neuropeptid-Y és agouti-related protein neuronok aktivitását, ezzel párhuzamosan pedig fokozza a pro-opiomelanocortin (POMC) neuronok α -melanocita stimuláló hormon (α -MSH) termelését, amely hatásokon keresztül csökken az étvágy és fokozódik az energialeadás (6). Obesitasban gyakran figyelhető meg leptinrezisztencia (7), amely következtében a központi idegrendszer receptorai érzéketlenek, vagy nem megfelelően reagálnak a leptinre. Ennek következtében a leptin táplálékfelvételt gátló hatása nem

2. ÁBRA: INZULINREZISZTENCIA ÉS LIPIDABNORMALITÁS



3. ÁBRA: A LEPTIN PROATHEROGEN HATÁSAI



érvényesül, az étvágy nem csökken és fokozott súlygyarapodás észlelhető. Ezen kívül a leptin a perifériás sejteken is jelentős anyagcserehatást fejt ki, pl. a májsejtekben fokozza a glükoneogenezist, csökkenti a zsírsavak lipolízisét, az izomszövetben fokozza a glükózfelvételt és a zsírlebontást (8). Az elhízás során emelkedő leptinszint a proinflammatorikus citokinek (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) termelésének fokozásával és az antiinflammatorikus citokinek (IL-4 és IL-10) szekréciójának csökkentésével hozzájárul a fokozott immunválaszhoz és az atheroszklerózis progressziójához (9). Ezen kívül leptin hatására fokozódik a C-reaktív protein (CRP) termelés, a vérnyomás, az oxidatív stressz, az érfa simaizomsejt (SIS) migráció és proliferáció is (3. ábra). Ezek együttesen hozzájárulnak a leptin atherogen hatásának kialakulásához (10–13).

REZISZTIN

A rezisztin egy 12,5 kDa tömegű, ciszteinben gazdag fehérje, amelyet a fehér zsírszövet, a gasztrointesztinális traktus epithelsejtjei, hemopoetikus sejtek és tumorsejtek egyaránt termelnek. Plazmakoncentrációja elhízottakban emelkedik. A rezisztin a keringésben oligomer és trimer formában van jelen; mindkét forma képes a TNF- α és az IL-12 termelés fokozására monocitákban és makrofágokban. A fenti molekulákon keresztül fokozza az NF κ B, a mitogén aktivált protein-kináz (MAPK) és a foszfatidilinozitol 3-kináz (PI3K) enzim aktivitását, elősegíti a

monociták makrofággáérését, valamint a makrofágok habos sejté történő alakulását. Ezen kívül fokozza a zsírsejtek IL-6, IL-8 és TNF- α , a perifériás monociták IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α termelését, valamint elősegíti a NF κ B aktivációját. Fokozza továbbá az osteoblast aktivitást, növeli az endothelin-1-termelést az endothelsejt felszínén, illetve elősegíti az adhéziós molekulák expresszióját, amely hatásokon keresztül hozzá járul az elhízottakban tapasztalható fokozott kardiovaszkuláris rizikóhoz.

CHEMERIN

A chemerint 2007-ben Roh és munkatársai azonosították, amelynek receptora (chemokine-like receptor 1: CMKLR1, más néven ChemR23) a G-protein családdhoz tartozik és a fehér zsírszövetben nagymértékben expresszálódik. A 14 kDa tömegű chemerint a zsírszövet, a máj és a tüdő is expresszálja és parakrin, valamint endokrin hatásai révén fokozza a lipolízist és a zsírsejtek differenciációját. A barna zsírszövet is termeli, amely arra utal, hogy szerepet játszik a termogenezisben is. Elősegíti a dendritikus sejtek és a makrofágok kemotaxisát, szabályozza a zsírsejtek differenciációját, valamint a glükóz-anyagcserét a májban és a vázizomban (4. ábra). A plazma chemerin szintje pozitív korrelációt mutat a testtömegindexszel, trigliceridszinttel és a vérnyomással. Szintje pozitívan korrelál a proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-6) szintjével, ugyanakkor gátolja az endothelsejtek

ben a TNF- α indukált vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) expresszióját, a következményes monocita-adhéziót és fokozza a nitrogénmonoxid (NO) termelést. A chemerin egy Janus-arcú molekula, mivel különböző kísérleti modellekben különbözőképpen viselkedik: a gyulladás elősegítésével és a krónikus gyulladás fenntartásával elősegíti az atheroszklerózist, míg gátolva a TNF- α adhéziós molekulát serkentő hatását és fokozva a NO-termelést, gátolni is képes ezt a folyamatot. Saját adataink alapján a chemerin keringő koncentrációja pozitív összefüggést mutatott az oxidatív stressz és a gyulladás markereivel elhízott, nem diabéteszes egyéneknél; míg az antioxidáns hatású paraoxonáz-1 aktivitásával negatív asszociáció volt észlelhető (14). A chemerin a proatherogen hatású leptinnel pozitív, míg a védő hatású adiponektinnel negatív korrelációt mutatott és szintjének legerősebb prediktorai az oxidált low-density lipoprotein (oxLDL) és a CRP voltak, amely eredményeink alapján a chemerin hozzájárulhat az elhízottakban megfigyelhető krónikus gyulladás és fokozott oxidatív stressz kialakulásához, még manifeszt inzulinrezisztencia hiányában is.

ADIPONEKTIN

Az adiponektin egy 244 aminosavból álló fehérje, amely a keringésben jelentős koncentrációban van jelen, a plazmafehérjék 0,01%-át adja. A keringésben trimer, hexamer és nagy molekulásúlyú multimer formában van jelen; utóbbi a legaktívabb forma. Hatását adiponektin-receptoron keresztül fejt ki: az adiponektin-1-receptor főleg az izomszövetben, míg az adiponektin-2-receptor döntően a májsejteken található (15–17). Utóbbiakban az adiponektin csökkenti a zsírsavfelvételt és a glükoneogenezist, fokozza a zsírsavoxidációt, zsírsejtekben a zsírsavak, izomszövetben pedig a glükóz felvételét fokozza. A fentiek mellett a központi idegrendszerben elősegíti az energialeadást elősegítő mechanizmusokat (18). Az adiponektin antiatherogen, antidiabetikus és gyulladásellenes hatással rendelkezik, elhízottakban szignifikánsan alacsonyabb a szintje, mint soványakban (16).

OMENTIN

A cseplez zsírszöveve által termelt omentint, mint adipokint 2005-ben írták le Schaffer és munkatársai. Az omentin nagy affinitást mutat a baktériumok felszínén található galaktofuranozil gyökökhöz, amely alapján feltételezhető, hogy a paraziták elleni természetes immunitásban van jelentős szerepe. Korábban asztmások légúti epithelsejtjeiben és Crohn-betegek cseplez zsírszövetében is fokozott omentin-expressziót írtak le (19). Az omentin a nitrogén-oxid-szintáz aktiválásán keresztül fokozza a nitrogén-monoxid termelődését, ezáltal vazodilatációt vált ki, ezen kívül az endothelsejtek migrációját és az angiogenezist segíti elő. Az omentin elsődlegesen a visceralis (omentális) zsírszövetből kerül a keringésbe – erre utal az elnevezése is – és csak kismértékben detektálható a szubkután zsírszövetben. Feltételezhető, hogy az omentin anti-inflammatorikus hatásainál fogva csökkenti az endothelium gyulladását és csökkenti a kardiovaszkuláris rizikót.

APELIN

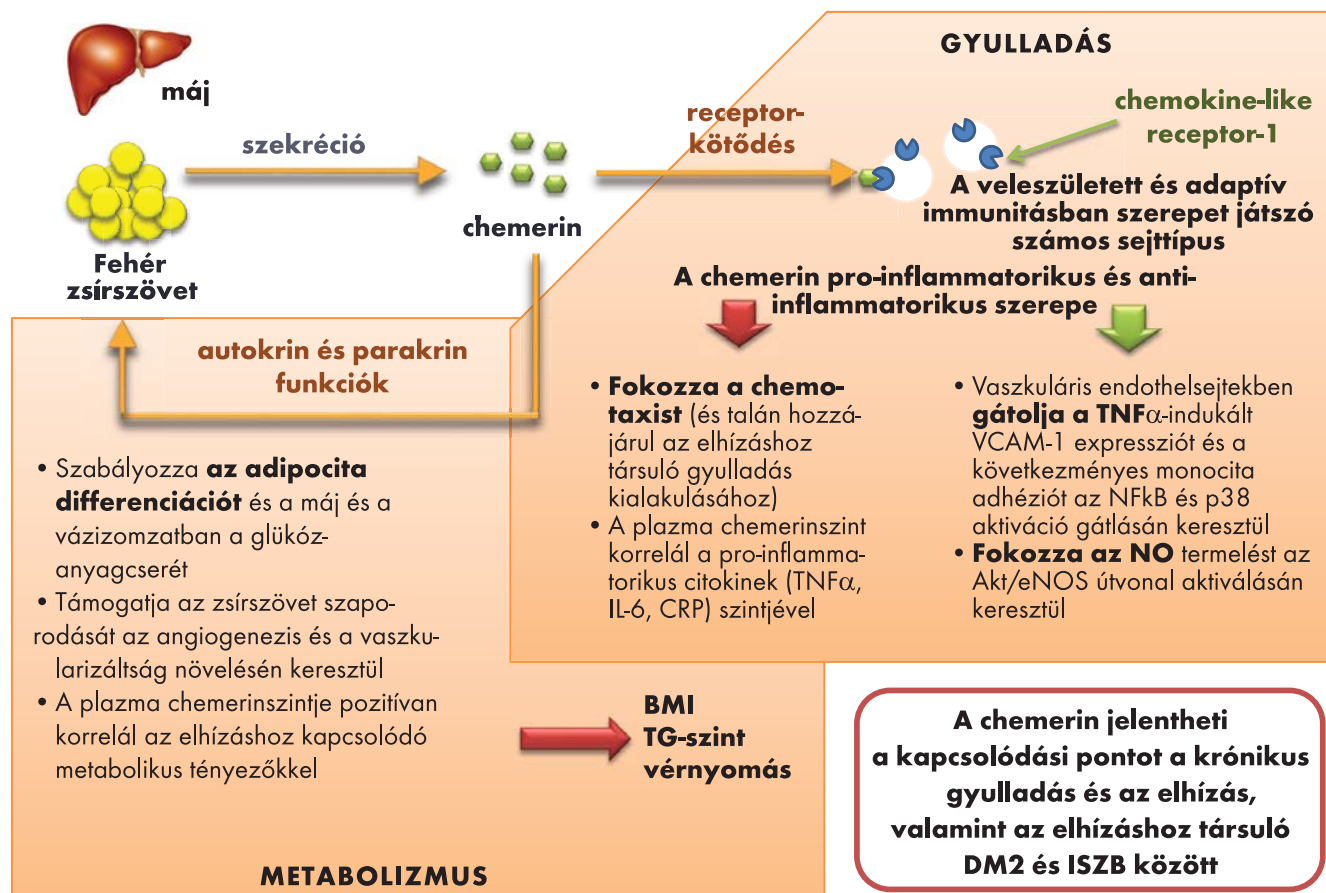
Az apelint számos szövet, valamint sejt termeli, de elsődlegesen a zsírsejtek inzulín általi differenciációjakor fokozódik termelődése. Obesitasban az apelin szintje nő, receptorai megtalálhatóak a gyomorban, pancreasban és a vastagbél epithelialis sejtjeiben is. Az apelin a vérnyomás-szabályozásban és az angiogenezisben játszik szerepet, diuretikus hatása van a vazopresszin elválasztás gátlásán keresztül, emellett hatással van a szívizom kontraktilitására, valamint gátolja a TNF- α , IL-6 és a monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) termelését; ismert, hogy apelin hiányos egerekben az előbbieket szintje nő (20–24). Az apelin szerepet játszik a vércukorszint szabályozásában is, mivel obes, inzulinrezisztens egerek apelinrel történő kezelését követően azt találták, hogy a fehér zsírtömeg mérete csökkent, a zsírsavkiáramlás fokozódott a zsírsejtekből, emellett nőtt a vázizomzat zsírsavoxidációs rátája és inzulín stimulált glükózfelvétele. Fentiek mellett a barna zsír-

szövet mitokondriális biogenezise és hőtermelése is fokozódott, mely hatások eredőjeként az inzulinszenzitivitás nőtt (25).

VASPIN

A vaspin egy 45 kDa molekulásúlyú szerin-proteáz-inhibitor, amelyet a visceralis zsírszövet termel, szérum-szintje elhízásban és 2-es típusú diabetes mellitusban nő. Ugyanakkor elhízott egereknek adva a vaspin fokozza a glükóztoleranciát és az inzulinszenzitivitást, gátolja a proinflammatorikus leptin és rezisztin expresszióját, a TNF- α -termelést, a TNF- α által indukált intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressziót, a reaktív oxigéngyökök termelését, és a NF- κ B útvonal aktivációját simaizomsejtjeiben. A vaspin fokozza továbbá az adiponektin expresszióját is (26). Vaspinreceptor számos szervben található, amelyen keresztül a vaspin antiatherogen, anti-diabetogén, gyulladáscsökkentő, étvágycsökkentő és pajzsmirigyfunkciót fokozó hatást fejt ki (27).

4. ÁBRA: A CHEMERIN HATÁSAI AZ ANYAGCSERÉRE ÉS GYULLADÁSRA



A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS HATÁSA AZ ADIPOKIN-SZINTEKRE

Az előbb említett adipokinek közös jellemzője, hogy a zsírszövetből származnak, az energia homeosztázisban betöltött szerepük azonban eltérő. Az endokrin szervek közül a pajzsmirigynek igen jelentős szerepe van a szervezet anyagcseréjében és energia homeosztázisában. A pajzsmirigyhormonok fokozzák a nyugalmi metabolikus rátát és az energialeadást, módosítják a katekolaminokra adott válaszkészséget és a zsírszövet termogenezisét. Pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) receptor található a zsírszövetben, amely arra utal, hogy szerepet játszik az adipokinek termelésében és az energiahomoeosztázis szabályozásában (28, 29). A leptin szerepet játszik a pajzsmirigy hormonszintézisének szabályozásában, szükséges a normális thyrotropin releasing hormone (TRH) expresszióhoz a hypothalamusban. A leptin emellett a TSH-val jellegzetesen azonos cirkadián ritmust és pulzatilitást mutat, illetve növeli a vérnyomást, aktiválja az immunsejteket, szabályozza az étvágyat, kontrollálja az anyagcserét és az energia-homeosztázist, szabályozza a menstruációs ciklust, csontanyagcserét, csökkenti a glükózstimulált inzulinszekréciót és fokozza a szívfrekvenciát (30). A pajzsmirigyhormonok adiponektin, vaspin, visfatin szabályozására gyakorolt hatása nem ismert. A pajzsmirigy-diszfunkció során változik a nyugalmi energialeadás, ezért az adipokinek szintjének megváltozása egy adaptív válasz is lehet a megváltozott hormonszekrécióra.

A vaspin mRNS-szintje szignifikánsan csökkent hypothyreoid és emelkedett hyperthyreoid patkányokban a normális pajzsmirigy-funkciójúakhoz képest (31). Gyomorszűkítő műtét előtt és után vizsgálva a TSH, vaspin- és leptinszinteket azt találták, hogy a TSH szignifikánsan csökkent és pozitív korrelációt mutatott a vaspinszintekkel (32, 33). Más tanulmányban a szérumban vaspinszintjét vizsgálták kezelés előtt és kezelés után hypothyreoid egyénekben: szubklinikus és manifest hypothyreosisban nem volt szignifikáns különbség a vaspinszintekben a pajzsmirigyfunkció normalizálását követően és a vaspinszint nem korrelált a TSH-val (31).

A visfatint a máj, a vázizomzat, csontvelő, fehér zsírszövet, a perivaszkuláris zsírszövet és a neutrofil sejtek termelik. A visfatin inzulinszerű hatással rendelkezik, fontos szerepe van a NAD bioszintézisében, a vaszkuláris funkció szabályozásában. A visfatin szintje szépszisben, akut tüdőbetegségben, gyulladásos bélbetegségekben, reumatoid arthritisben megemelkedik és szorosan korrelál a BMI-vel (34). Mivel a visfatin az inzulinreceptorhoz kötődik és inzulinszerű hatása van, hypoglykaemiás hatást fejt ki általa, hogy csökkenti a májsejtekből a glükózkiáramlást és a perifériás sejtekben elősegíti a glükóz felhasználását. 2-es típusú diabetes mellitusban, elhízásban, policisztás ovárium szindrómában és nem-alkoholos zsírmájban a visfatin-koncentráció növekedését észlelték (35). A fokozott fizikai aktivitás, testsúlycsökkenés, vagy gyomorszűkítő műtét utáni testsúlycsökkenés csökkentette a visfatin-szintet, ezáltal javítva az inzulinszenzitivitást, amely arra utal, hogy a hyperglykaemiához társuló inzulinrezisztenciára adott kompenzatórikus válaszról van szó (31).

A visfatin és a pajzsmirigyfunkció közötti összefüggések vizsgálata során viszonylag sok ellentmondás került felszínre. A szabad triójód-tironin (T_3) fokozza a zsírsejtek differenciációját és fokozta a visfatin szintjét, ezzel szemben egy másik vizsgálatban T_3 adása $3T_3$ -L1-zsírsejt kultúrához a visfatin mRNS csökkenését eredményezte (36, 37). Graves–Basedow-kóros betegek visfatin, CRP-szintjeit és inzulin szenzitivitását vizsgálva azt találták, hogy a hyperthyreosisos csoportban a visfatin-szint szignifikánsan nagyobb volt, mint az egészséges kontrollcsoportban; kezelés hatására a visfatin-szint pedig szignifikánsan csökkent. Más tanulmány adatai alapján hyperthyreosisban szignifikánsan fokozódott az inzulinrezisztencia mértéke, valamint az IL-6 és visfatin szintjei a kontrollhoz képest. A visfatin-szint nőtt a kezelés után, míg az IL-6 szintje és az inzulinrezisztencia mértéke csökkent; a CRP- és adiponektin-szintek azonosak voltak hyperthyreoid betegekben és a kontrollcsoportban. A hypothyreosisos betegekben pedig magasabb volt a visfatin-szint az egészségesekhez képest (38). Hashimoto-thyreoiditiszes hypothyreosisos, euthyreoid és Graves–

Basedow-kóros hyperthyreoid egyént vizsgálva kezelés előtt és után a következőket találták: a hyperthyreoid betegekben szingifikánsan alacsonyabb volt a visfatin-szint a másik két csoporthoz képest. A plazma visfatin-szint szignifikánsan csökkent a kezelés után a hyperthyreoid csoportban, míg szignifikánsan nőtt a hypothyreosisos csoportban. A visfatin- és a TSH-szintek között szignifikáns pozitív korreláció, míg a visfatin, T_3 , valamint szabad tiroxin (T_4) között szignifikáns negatív összefüggés volt megfigyelhető (39). Az adiponektin és a pajzsmirigy kapcsolata tanulmányozva is több ellentmondásos eredményre lehet bukkanni. Az adiponektin fokozza a pajzsmirigyhormonok szintjét, elsősorban a T_4 -szekréciót; az adiponektin C-terminális glomeruláris struktúrája a pajzsmirigysejtek mitokondriumával lép interakcióba és ezáltal fejt ki a hatását (40, 41). Hypothyreoid patkányokban növekedett, vagy nem változott a szérumban adiponektin-szintje, ugyanakkor hyperthyreoid patkányokban is hasonló változásokról számoltak be (42, 43). Hypothyreoid patkányok zsírszövetében az adiponektin mRNS-szintje csökkent a kontrollhoz képest, amely csökkenés arányos volt a szabadhormon-koncentrációkkal. Hyperthyreoid patkányok zsírszövetében az adiponektin-expresszió nőtt és a növekedés párhuzamos volt a pajzsmirigyhormonszintekkel. T_3 adása növelte az adiponektin mRNS-expressziót és -szekréciót egér barnazsírszövet kultúrában is (44, 45). Hyperthyreoid patkányokban metimazol adását követően az adiponektin-receptor-1 és -2 (AdipoR1, AdipoR2) mRNS-szintje csökkent a fehér zsírszövetben. Az adiponektin-receptor génexpressziója a fehér zsírszövetben pozitív korrelációt mutatott a pajzsmirigyhormon-koncentrációval (31). Humán adatok alapján – bár itt is több, egymással ellentétes közlés is napvilágot látott – az adiponektin szintje hypothyreosisban inkább csökken, míg hyperthyreosisban emelkedik az euthyreoid kontrollokhoz viszonyítva (31).

KÖVETKEZTETÉSEK

Az előbb említett tanulmányok alapján megállapítható, hogy az adipokinekre kifejtett pajzsmirigy hormonhatás válto-

zatos. Ez leginkább azzal magyarázható, hogy a vizsgálatokban a pajzsmirigy-diszfunkció mértéke és tartama különbözött, illetve egyéb hormonok metabolikus hatása is érvényesülhetett, valamint az intermedier metabolitok is módosíthaták az eredményeket. Nem közömbös az sem, hogy milyen patomechanizmusú pajzsmirigybetegség következtében alakult ki a diszfunkció, így pl. autoimmun eredetű pajzsmirigybetegségekben számolni kell az antitestek jelenlétével, valamint ezek adipokinekkel való kölcsönhatásával. Véleményünk szerint a szervezet energia- és anyagcsere-homeosztázisát elsődlegesen a központi idegrendszer és az endokrin rendszer irányítja. Ugyanakkor a zsírszövet az általa termelt adipokineken és azok megváltozott egyensúlyán keresztül szerepet játszhat a fenti homeosztázis finomhangolásban és módosít-

hatja a neuroendokrin rendszer „kimenő jelét” attól függően, hogy milyen típusú adipokinek vannak túlsúlyban az adott szövetben (46). Amennyiben a proinflammatorikus hatású molekulák (leptin, rezisztin, TNF- α , IL-6, chemerin) vannak túlsúlyban, akkor a hatás a krónikus gyulladás irányába tolódik el és fokozódik az ateroszklerózisra való hajlam. Ezzel szemben, az antiinflammatorikus citokinek (adiponektin, apelin, omentin, vaspin) túlsúlya pedig inkább gátolja ezeket a folyamatokat és lassítja az ateroszklerózis progresszióját. A fenti eredmények azt mutatják, hogy a zsírszövet valójában nemcsak egy passzív energiaraktár, hanem fontos endokrin- és immunszerv, amely – abban az esetben, ha kórosan megnagyobbodik – aránytalan szerepet kaphat a finomhangolási folyamatban. Ez esetben ugyanis már nemcsak a neuroendokrin

folyamatok kisebb-nagyobb módosítását, hanem azok egyértelmű eltolódását is létrehozza, ezáltal elősegítve számos, elhízással összefüggő betegség kialakulását. Mivel ma sem egyértelműen ismert az endokrin rendszer és az adipokinek kapcsolata, ezért ennek tisztázása céljából hálózati megoldásokat alkalmazva szükséges lenne megkeresni azokat a források pontokat, ahol az egyes adipokinek és az endokrin szervek termékei találkoznak, így kapva tisztább képet a fenti kapcsolatokról.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83(Suppl 1): S5–8.
- Soazig Le Lay GS, Maria Carmen Martinez, Ramarosan Andriantsitohaina. Oxidative Stress and Metabolic Pathologies: From an Adipocentric Point of View. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 1–18.
- Tirosh R, Mishor T, Pinson A. Glucose is essential for the initiation of fatty acid oxidation in ATP-depleted cultured ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1996; 162: 159–163.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097–1105.
- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220: T47–59.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671.
- Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci* 2015; 140: 57–63.
- Sandoval DA, Galassetti P, Tate D, Neill A, Davis SN. Leptin responses to antecedent exercise and hypoglycemia in healthy and type 1 diabetes mellitus men and women. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 301–306.
- Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11: 269–275.
- Filková M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157–170.
- Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Hörl WH. Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 2008; 181: 3761–3768.
- Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP, Caterson ID, Celermaier DS. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 839–844.
- Chung W, Jung ES, Shin D, Choi SH, Jung JY, Chang JH, Lee HH, Kim DK, Kim S. Low resistin level is associated with poor hospitalization-free survival in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 377–381.
- Fülöp P, Seres I, Lőrincz H, Harangi M, Somodi S, Paragh G. Association of chemerin with oxidative stress, inflammation and classical adipokines in non-diabetic obese patients. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 1313–1320.
- Scherer PE, Williams S, Fagiano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746–26749.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
- Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762–769.
- Fasshauer M, Paschke R, Stumvoll M. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie* 2004; 86: 779–784.
- Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732: 96–102.
- Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764–1771.
- Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, OCarroll AM, et al. Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology* 2004; 145: 1342–1348.
- Lambrech NW, Yakubov I, Zer C, Sachs G. Transcriptomes of purified gastric ECL and parietal cells: identification of a novel pathway regulating acid secretion. *Physiol Genomics* 2006; 25: 153–165.
- Sörhede Winzell M, Magnusson C, Åhrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12–17.
- Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, Cani PD, Attané C, Guigné C, Carpené C, Burcelin R, Castan-Laurell I, Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437–445.
- Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 505–518.
- Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 348–355.
- Kobayashi MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, et al. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res* 2012; 4: 110–113.

28. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 85–98.
29. López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010; 16: 1001–1008.
30. Sinha MK, Caro JF. Clinical aspects of leptin. *Vitam Horm* 1998; 54: 1–30.
31. Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: An experimental and clinical update. *Endocr Connect* 2013; 2: R30–38.
32. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garcés MF, Cepeda LA, et al. Regulation of visceral adipose tissue–derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol* 2009; 587: 3741–3750.
33. Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, Clodi M, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg* 2010; 20: 198–203.
34. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007; 178: 1748–1758.
35. Belfowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112–119.
36. Tanaka M, Nozaki M, Fukuhara A, Segawa K, Aoki N, et al. Visfatin is released from 3T3-L1 adipocytes via a non–classical pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 194–201.
37. MacLaren R, Cui W, Gianfrancesco K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 490–497.
38. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, Gallart L, Megia A, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 733–738.
39. Ozkaya M, Sahin M, Cakal E, Yuzbasioglu F, Sezer K, et al. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 435–439.
40. Takamatsu N, Ohba K, Kondo J, Kondo N, Shiba T. Hibernation-associated gene regulation of plasma proteins with a collagen–like domain in mammalian hibernators. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 1516–1521.
41. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714–2718.
42. Kokkinos A, Mourouzis I, Kyriaki D, Pantos C, Katsilambros N, et al. Possible implications of leptin, adiponectin and ghrelin in the regulation of energy homeostasis by thyroid hormone. *Endocrine* 2007; 32: 30–32.
43. Aragão CN, Souza LL, Cabanelas A, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. Effect of experimental hypo–and hyperthyroidism on serum adiponectin. *Metabolism* 2007; 56: 6–11.
44. Seifi S, Tabandeh MR, Nazifi S, Saeb M, Shirian S, Sarkoobi P. Regulation of adiponectin gene expression in adipose tissue by thyroid hormones. *J Physiol Biochem* 2012; 68: 193–203.
45. Fujimoto N, Matsuo N, Sumiyoshi H, Yamaguchi K, Saikawa T, et al. Adiponectin is expressed in the brown adipose tissue and surrounding immature tissues in mouse embryos. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1731: 1–12.
46. Fülöp P, Harangi M, Seres I, Paragh G. Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. *Chem Biol Interact* 2016; 259: 388–393.

