

**Λιπονεκτίνη
Μεταβολική και κλινική σημασία**

Ο λιπώδης ιστός, ενώ μέχρι πρόσφατα θεωρείτο θέση αποθήκευσης της περίσσειας των λιπιδίων του ανθρώπινου οργανισμού, σήμερα έχει εξακριβωθεί ότι διαδραματίζει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού, αφού εκκρίνει ποικιλία πρωτεϊνών, που είναι γνωστές ως λιποκυτταροκίνες. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου τύπου 1 (PAI -1), η λεπτίνη, η ρεζιστίνη και η λιπονεκτίνη. Η λιπονεκτίνη, που αναφέρεται επίσης ως AdipoQ, Acrp-30, arM-I ή GBP28, είναι μια νέα ειδική πρωτεΐνη που προέρχεται αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό και κυκλοφορεί σε μεγάλη ποσότητα στο αίμα. Πρόσφατη μελέτη γονιδιώματος εντόπισε θέση που προδιαθέτει σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικό σύνδρομο στο χρωμόσωμα 3q27, όπου βρίσκεται το γονίδιο της λιπονεκτίνης. Οι υποδοχείς της λιπονεκτίνης AdipoR1 και AdipoR2 εκφράζονται στα πλείστα όργανα. Ειδικότερα, στους σκελετικούς μύς εκφράζονται οι AdipoR1 και στο ήπαρ οι AdipoR2. Η λιπονεκτίνη εμφανίζει προστατευτική λειτουργία ως προς την έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, μέσω αντιφλεγμονωδών και αντιαθηρογενετικών επιδράσεων. Τα επίπεδα της λιπονεκτίνης είναι ελαττωμένα στην παχυσαρκία, στο διαβήτη τύπου 2, στην αρτηριακή υπέρταση και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα της λιπονεκτίνης σχετίζονται επίσης αρνητικά με τα επίπεδα της CRP σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο. Οι μηχανισμοί που ερμηνεύουν τη σχέση ανάμεσα στη λιπονεκτίνη και την αντίσταση στην ινσουλίνη εμπλέκουν την αρνητική επίδραση του TNF-α στη γονιδιακή έκφραση και παραγωγή της λιπονεκτίνης και το αντίστροφο. Έτσι, η λιπονεκτίνη είναι ένα σημαντικότερο μόριο, που συνδέει την παχυσαρκία, την αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογένεση και θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο μελλοντικών ερευνών για μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας από την αθηροσκληρωτική νόσο.

Ο λιπώδης ιστός, όπως είναι γνωστό από πολλά έτη, αποτελεί την κύρια θέση εναπόθεσης λίπους στον οργανισμό. Πρόσφατα, όμως, διαπιστώθηκε ότι το λιποκύτταρο είναι ενεργό, ενδοκρινικό κύτταρο, που εκκρίνει ελεύθερα λιπαρά οξέα, κυτταροκίνες και ορμόνες. Σε αυτές περιλαμβάνονται ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου-α (TNF-α) και άλλες ιντερλευκίνες, ο αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου (PAI-1), η λεπτίνη, η ρεζιστίνη και η λιπονεκτίνη (Adiponectin, Ad). Αυτές οι ουσίες παρέχουν τη δυνατότητα στο λιποκύτταρο να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου, στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και, επιπλέον, να συμμετέχει στις διαδικασίες της αθηρογένεσης.¹

Η λιπονεκτίνη είναι πρωτεΐνη, που αποτελείται από 247 αμινοξέα και μοιάζει στη δομή της με το κολλαγόνο X και VIII και τον παράγοντα C1q.² Είναι η πλέον άφθονη κυτταροκίνη στο λιπώδη ιστό, κυκλοφορεί σε αρκετές ισομορφές και είναι γνωστή ως Acrp-30, AdipoQ, arM-I ή GBP28.¹ Η γονιδιακή έκφραση της λιπονεκτίνης είναι πολύ ειδική για το λιπώδη ιστό.¹ Οι Tosimasa et al, χρησιμοποιώντας μοριακές τεχνικές κλωνοποίησης, ταυτοποίησαν πρόσφατα τα γονίδια των υποδοχέων για τα γονίδια 1 και 2 της Ad (AdipoR1, AdipoR2) στα ανθρώπινα χρωμοσώματα 1p36 και 12p13, αντίστοιχα. Οι υποδοχείς AdipoR1 εκφράζονται σε όλους τους ιστούς, είναι ωστόσο αφθονότεροι στους σκελετικούς μύς, ενώ οι υποδοχείς AdipoR2 επικρατούν στο ήπαρ.¹ Το

Π. Κουταλάς,
Α. Γιαννόπουλος

Παθολογικό Τμήμα, ΠΓΝΑ
«Ποθυκλινική Αθηνών», Αθήνα

Liponectin: Metabolic
and clinical significance

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αθηροσκλήρυνση
Αντίσταση στην ινσουλίνη
Λιπονεκτίνη
Παχυσαρκία

Υποβλήθηκε 28.6.2004

Εγκρίθηκε 7.10.2004

γονίδιο της Ad εντοπίζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 3q27, θέση που έχει ενοχοποιηθεί για ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Καυκάσια φυλή.^{3,4}

Τα επίπεδα της λιπονεκτίνης στο αίμα είναι εξαιρετικά υψηλά (5–10 mg/mL) και είναι ιδιαίτερα αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι σχετίζονται αρνητικά με το δείκτη μάζας σώματος (BMI), σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η οποία αυξάνεται παράλληλα με τον BMI. Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι μειωμένα επίπεδα της Ad σχετίζονται αρνητικά με την παχυσαρκία (ιδιαίτερα την κοιλιακή), την αντίσταση στην ινσουλίνη και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την αρτηριακή υπέρταση και την ισχαιμική καρδιακή νόσο.²

Υπάρχουν αρκετές εργασίες που διαπιστώνουν μείωση των επιπέδων της Ad σε παχύσαρκα ποντίκια και ανθρώπους με παχυσαρκία. Τα επίπεδα αποκαθίστανται σε φυσιολογικές τιμές μετά από απώλεια βάρους.⁵ Η αρνητική (αντίστροφη) σχέση μεταξύ Ad και κοιλιακής παχυσαρκίας είναι περισσότερο έντονη από τη σχέση Ad και υποδόριου λίπους.² Οι ακριβείς μηχανισμοί της ελάττωσης των επιπέδων της Ad σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ένας από αυτούς θα μπορούσε να είναι ο παράγοντας-α νέκρωσης του όγκου (TNF-α), που εκφράζεται και υπερεκκρίνεται από το συσσωρευμένο κοιλιακό λίπος. Έχει διαπιστωθεί ότι ο TNF-α αναστέλλει τη δραστηριότητα της Ad.^{2,5} Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα Ad συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι διαβητικοί με μακροαγγειοπάθεια έχουν χαμηλότερα επίπεδα Ad από τους διαβητικούς χωρίς μακροαγγειοπάθεια.² Σε λιποατροφικά διαβητικά ποντίκια έχουν επίσης παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης και λεπτίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αναστρέφεται μερικώς με τη χορήγηση λιπονεκτίνης, ενώ αναστρέφεται πλήρως με τη σύγχρονη χορήγηση λιπονεκτίνης και λεπτίνης.^{1,5}

Σε πρόσφατη εργασία σε νεαρά άτομα διαπιστώθηκε ότι η υπολιπονεκτιναιμία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα αντίστασης στην ινσουλίνη, κοιλιακής παχυσαρκίας και ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου.⁶ Αρνητική σχέση έχει αναφερθεί με τα επίπεδα οιστραδιόλης στο αίμα, ενώ τα επίπεδα της Ad δεν σχετίζονται με τη λεπτίνη, την κορτιζόλη και την τεστοστερόνη στον άνθρωπο.⁷

Η σημαντικότερη κλινική σημασία της Ad εντοπίζεται στο γεγονός ότι η πρωτεΐνη αυτή σχετίζεται αντίστροφα με την ισχαιμική καρδιοπάθεια και ιδιαίτερα με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.² Έτσι, σε πρόσφατη ερ-

γασία βρέθηκε ότι η υπολιπονεκτιναιμία σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο μυοκαρδιακού εμφράγματος στους άνδρες. Η σχέση ήταν ανεξάρτητη, σε μεγάλο βαθμό, από τα λιπίδια του αίματος και το γλυκαιμικό status.⁸ Φαίνεται λοιπόν ότι η Ad διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακού νοσήματος. Η έκκριση Ad, εκτός από τους άλλους παράγοντες, εξαρτάται και από την ινσουλίνη, έτσι ώστε χαμηλά επίπεδα Ad να θεωρούνται δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και αγγειοπάθειας, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι αποτελούν και τον αιτιολογικό παράγοντα.⁵

Οι μηχανισμοί, πάντως, με τους οποίους η Ad επιδρά ευεργετικά στην αντίσταση στην ινσουλίνη δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) λόγω της αυξημένης οξειδωσης και χρησιμοποίησής τους από τους σκελετικούς μυς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στα μυϊκά κύτταρα και, συνεπώς, την αυξημένη ινσουλινική δραστηριότητα και τη συνακόλουθη πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς.^{5,9,10} Εξάλλου, η ηπατική ροή FFA –πρόσληψη και οξειδωση– μειώνεται από την παρουσία Ad, είτε λόγω της μειωμένης κυκλοφορίας τους, όπως προαναφέρθηκε, είτε λόγω της άμεσης δράσης της Ad στην ηπατική πρόσληψη FFA. Έτσι, η ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων είναι μειωμένη και η ινσουλινική ευαισθησία αυξημένη. Στην αύξηση της ινσουλινικής ευαισθησίας συμβάλλει πιθανώς η άμεση και θετική επίδραση της Ad στα ηπατοκύτταρα.⁹ Επιπλέον, είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η διαπίστωση ότι η χορήγηση Ad μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ελαττώνοντας μερικά την ηπατική έκφραση των ενζύμων της νεογλυκογένεσης γλυκοζο-G-φωσφατάσης και φωσφοενολοπυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης.¹¹ Η AMP-ενεργοποιημένη κινάση είναι ένζυμο που διαδραματίζει θετικό ρόλο στην ινσουλινική ευαισθησία και τη μείωση της γλυκόζης στο αίμα μετά από άσκηση ή μετά από χορήγηση μετφορμίνης (διγουανιδίνης), ενώ η Ad αποδεδειγμένα αυξάνει τη φωσφορλίωση και τη δραστηριότητα της συγκεκριμένης κινάσης.¹ Διευρύνοντας το θέμα, θα αναφερθούμε σε μια πολύ σημαντική –πιθανότητα– παρατήρηση, μεγάλου κλινικού ενδιαφέροντος, σύμφωνα με την οποία η Ad φέρεται να αυξάνει τη δραστηριότητα του πυρηνικού υποδοχέα PPAR-γ (peroxisome-proliferator-activated receptor-γ), εξηγώντας έτσι σε ένα βαθμό την ευνοϊκή επίδραση των θειαζολινενδιονών (γλιταζόνες) στην ινσουλινική ευαισθησία.^{5,12} Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι γλιταζόνες αυξάνουν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο την έκφραση του mRNA της

Ad σε διαβητικούς ανθρώπους και σε πειραματικά μοντέλα αντίστασης στην ινσουλίνη και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με επακόλουθο τη μείωση του ηπατικού λίπους καθώς και της ηπατικής και μυϊκής ινσουλινοαντίστασης.^{5,13} Εκτός από τη δράση της στην περιφέρεια, η λιπονεκτίνη εμφανίζει και κεντρική δράση. Η λιπονεκτίνη, δηλαδή, προάγει την κατανάλωση γλυκόζης και αυξάνει τη συνολική ενεργειακή οξειδωση, επιδρώντας στο κεντρικό νευρικό σύστημα.¹⁴ Έτσι, η χορήγηση Ad στις κοιλίες του εγκεφάλου, αντίθετα από τη λεπτίνη, μείωσε το σωματικό βάρος, κυρίως λόγω της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας.^{2,15} Συνεπώς, η Ad έχει συνεργικές δράσεις στην περιφέρεια και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οι οποίες ρυθμίζουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και το σωματικό βάρος.¹⁴

Μια άλλη παθολογική κατάσταση που έχει σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η αρτηριακή υπέρταση. Σε υπερτασικά άτομα έχουν διαπιστωθεί χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης.^{2,16} Έχει βρεθεί επίσης ότι ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης με τη χορήγηση ενός αποκλειστή του μετατροπικού ενζύμου (α-MEA) ή αποκλειστή των υποδοχέων-1 της αγγειοτασίνης II (AT1) αυξάνει τα επίπεδα της Ad και, συνεπώς, την ινσουλινική ευαισθησία.² Ακόμα, η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, που προκαλεί η μέτρια κατανάλωση οιοπνεύματος σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, πιθανώς σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της Ad που επιφέρει η μέτρια κατανάλωση αιθανόλης.¹⁷

Χαμηλά επίπεδα λιπονεκτίνης μπορεί να προκαλέσουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ελαττώνοντας την ινσουλινική ευαισθησία. Έτσι, η υπολιπονεκτιναίμια πιθανώς συνδέεται με πρώιμες αθηρωματικές βλάβες.¹⁸ Μελέτες *in vivo* σε επίμυες έδειξαν ότι η Ad προσκολλάται σε θέσεις ενδοθηλιακής βλάβης και αποτρέπει την πάχυνση του έσω αρτηριακού χιτώνα και το σχηματισμό αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Ακόμα, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο, η Ad ανιχνεύτηκε στο τοίχωμα αγγείων που είχαν υποστεί βλάβη από ενδαγγειακούς καθετήρες, όχι όμως και στο τοίχωμα άθικτων αγγείων.¹⁰ Επίσης, σε ποντίκια με έλλειψη της απολιποπρωτεΐνης E (Apo-E), η χορήγηση Ad μείωσε τις αθηρωματικές βλάβες *in vivo*.¹⁰ Οι Hotta et al, σε εργασία τους, ανέφεραν ότι οι διαβητικοί με μακροαγγειοπάθεια είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα Ad, ενώ η μικροαγγειοπάθεια δεν φαίνεται ότι επηρέαζε τα επίπεδα της Ad.¹⁰

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η λιπονεκτίνη επεμβαίνει στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή δεν

έχουν διασαφηνιστεί επακριβώς. Ένας από αυτούς φαίνεται ότι είναι η άμεση επίδραση στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, ουσίας που ενισχύει τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και αποτρέπει πρώιμες αθηρωματικές βλάβες.^{5,18,19}

Μεγάλης όμως σημασίας είναι και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της λιπονεκτίνης. Η Ad αναστέλλει τη μυελομονοκυτταρική και φαγοκυτταρική δραστηριότητα, καθώς και την παραγωγή TNF-α και IL-6 από τα μακροφάγα.⁵ Αντίθετα, η χορήγηση TNF-α και IL-6 μειώνει τη γονιδιακή έκφραση της Ad.⁵ Εξάλλου, ένας πιθανός μηχανισμός της αντιαθηρωματικής δράσης της Ad είναι η αναστολή της γονιδιακής έκφρασης των υποδοχέων SR-A (scavenger receptor-A) των μακροφάγων. Οι SR-A επιτρέπουν την ανεξέλεγκτη πρόσληψη των προφλεγμονωδών οξειδωμένων LDL (OX-LDL) από τα μακροφάγα και το μετασχηματισμό τους σε αφρώδη κύτταρα (foam cells). Ακόμη, είναι γνωστό ότι τα αφρώδη κύτταρα αποτελούν τους θεμέλιους λίθους της αθηρογένεσης. Πιθανολογείται ακόμη η μείωση των επιπέδων της Α-χοληστερολο-ακυλοτρανσφεράσης-1 (ACAT-1), ενζύμου που κατέχει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες.²⁰

Οι Ouchi et al ανέφεραν αρνητική σχέση μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της γονιδιακής έκφρασης της Ad, τόσο στο πλάσμα όσο και στο λιπώδη ιστό.¹⁰ Η ανακοίνωση είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή για πρώτη φορά διαπιστώνεται έκφραση της CRP, δηλαδή του πλέον ευαίσθητου δείκτη φλεγμονής, στα ανθρώπινα λιποκύτταρα. Επιπλέον, είναι συναρπαστική η διαπίστωση των τελευταίων χρόνων, κατά την οποία η CRP, εκτός από άριστος δείκτης ιστικής βλάβης και πρόγνωσης μελλοντικού κινδύνου, συνιστά και ένα σοβαρό παράγοντα παθογένεσης του καρδιαγγειακού νοσήματος.²¹ Αυξημένα επίπεδα CRP σχετίζονται με ανώμαλη αγγειακή ενδοθηλιακή αντιδραστικότητα. Με άλλα λόγια, όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της CRP, τόσο περισσότερο είναι διαταραγμένη η ενδοθηλιακή λειτουργία.²² Έτσι, διατυπώθηκε η άποψη ότι η λιπονεκτίνη πιθανώς αντιρροπεί τις προφλεγμονώδεις επιδράσεις του TNF-α στα αγγεία και στο λιπώδη ιστό ή επιδρά έμμεσα στην παραγωγή IL-6 και CRP μέσω της κατασταλτικής τροποποίησης της δράσης του TNF-α.¹⁰ Οι ίδιοι ερευνητές παρατήρησαν ότι η Ad ανέστειλε τη γονιδιακή έκφραση των μορίων προσκόλλησης που προκαλούσε ο TNF-α στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.¹⁸ Τα ελαττωμένα λοιπόν επίπεδα της Ad, όπως και τα αυξημένα επίπεδα TNF-α και PAI-1 (αναστολέα του ενεργοποιητή

του πλασμινογόνου-1) που παρατηρούνται στην κοιλιακή παχυσαρκία, συνιστούν σημαντικότερους παράγοντες ενδοθηλιακών βλαβών και μεταβολικών διαταραχών – περιλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη– που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο.² Επιπρόσθετα, η αγγειακή φλεγμονή και η επακολουθούσα αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix) από τα ένζυμα των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της αθηροσκλήρυνσης. Αναλυτικότερα, υπό φυσιολογικές συνθήκες η δραστηριότητα των MMPs ελέγχεται και ρυθμίζεται από τον ιστικό αναστολέα αυτών των ενζύμων (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs). Σε παθολογικές καταστάσεις αυξημένης δραστηριότητας των MMPs ή μειωμένης βιολογικής δράσης του TIMPs η διεργασία της αθηροσκλήρυνσης επιταχύνεται και η αθηρωματική πλάκα που δημιουργείται καθίσταται ευάλωτη και ασταθής, με αποτέλεσμα τη ρήξη της και τη δημιουργία θρόμβου, με καταστροφικές ενίοτε συνέπειες. Σε πολύ πρόσφατη εργασία διαπιστώθηκε ότι η Ad ασκεί αυξητική δόσοεξαρτώμενη επίδραση στη γονιδιακή έκφραση και έκκριση του TIMPs στα μακροφάγα, χωρίς να επηρεάζει τη γονιδιακή έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών-9 (MMPs-9). Τέλος, η Ad αύξησε σημαντικά την έκφραση και παραγωγή της αντιφλεγμονώδους ιντερλευκίνης-10 (IL-10) μέσα στο πρώτο 24ωρο από τη χορήγησή της, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση Ad και μονοκλωνικού αντισώματος κατά της IL-10 εξάλειψε τη γονιδιακή έκφραση

του TIMP-1.²³ Το εύρημα αυτό αποδεικνύει ότι η Ad αυξάνει τον TIMPs των μακροφάγων μέσω της επαγωγής της IL-10. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η ανωτέρω εργασία επισημαίνει για πρώτη φορά την αλληλεπίδραση μεταξύ της Ad και της IL-10 κατά της αγγειακής φλεγμονής.

Συμπερασματικά, η λιπονεκτίνη είναι μια πρόσφατα αναγνωρισμένη λιποκυτταροκίνη, που εκφράζεται και εκκρίνεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα και η οποία έχει προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ερευνητική κοινότητα. Η Ad συνιστά ένα νέο και πολύ ενδιαφέροντα διαμεσολαβητή, που κατέχει σημαντικότερο ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Λόγω και της δυναμικής αντιαθηρογόνου-αγγειοπροστατευτικής και ευαισθητοποιού προς την ινσουλίνη δράσης της, προαπίζει την ακεραιότητα του ενδοθηλίου περιορίζοντας την αγγειακή φλεγμονή. Λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων μεταβολικών επιπλοκών από τη μείωση των επιπέδων της λιπονεκτίνης στο πλάσμα πραγματοποιείται σήμερα μια μεγάλη ερευνητική προσπάθεια, για να διευκρινιστεί η μοριακή βάση των ευεργετικών επιδράσεών της. Οι συναρπαστικές εξελίξεις στα ερευνητικά δεδομένα για τη λιπονεκτίνη, τα τελευταία χρόνια, υποδηλώνουν ότι η αύξηση των επιπέδων της μπορεί να αποτελέσει μια επιπλέον θεραπευτική προσέγγιση της παχυσαρκίας, της ινσουλινοαντίστασης και κυρίως της αθηροσκλήρυνσης.

ABSTRACT

Liponectin: Metabolic and clinical significance

P. KOUTALAS, A. GIANNOPOULOS

Department of Internal Medicine, "Athens' Polyclinic" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):254-258

Adipose tissue, once thought to function primarily as a passive depot for the storage of excess lipid, is now understood to play a much more active role in metabolic regulation, secreting a variety of proteins which are collectively known as adipocytokines. These include tumor necrosis factor- α (TNF- α), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), leptin, resistin and adiponectin. Adiponectin, also referred to as AdipoQ, Acrp30, apM-I or GBP28, is a novel adipose-specific protein which is derived only from adipose tissue and is abundantly present in circulating blood. A recent genome study mapped a susceptibility locus for type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome on chromosome 3q27, where the adiponectin gene is located. Adiponectin receptors-1 (AdipoR1) and 2 (AdipoR2) are expressed ubiquitously in most organs especially in skeletal muscle, AdipoR1, and liver, AdipoR2. Adiponectin exerts a protective action in the initiation and progression of atherosclerosis through anti-inflammatory and anti-atherogenic effects. Adiponectin levels are decreased in patients with obesity, type 2 diabetes, essential hypertension and coronary artery disease (CAD). Adiponectin levels are also negatively correlated with the CRP levels in patients with CAD. Investigation of mechanisms explaining the relationship between adiponectin and insulin resistance suggest that this adipocytokine and TNF-

α inhibit each others expression and production in adipocytes. Overall, adiponectin is an important molecular link between obesity, insulin resistance and atherogenesis and could become a promising target for future investigations into possible means of reduction of the morbidity and mortality of atherosclerotic disease.

Key words: Atherosclerosis, Insulin resistance, Liponectin, Obesity

Βιβλιογραφία

- GOLDFINE BA, KAHN CR. Adiponectin: Linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003, 362:1431–1432
- MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, KIHARA S, SHIMOMURA I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:29–33
- TAKAHASHI M, ARITA Y, YAMAGATA K, MATSUKAWA Y, OKUTOMI K, HORIE M ET AL. Genomic structure and mutations in adipose specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:861–868
- KISSEBACH AH, SONNENBERG GE, MYCLEBUST J, GOLDSTEIN M, BROMAN K, JAMES RG ET AL. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97:14478–14483
- PITTAS A, NANDIDI AJ, GREENBERG A. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:447–452
- BACHA F, SAAD R, GUNGAR N, ARSLANIAN SA. Adiponectin in youth. *Diabetes Care* 2004, 27:547–552
- GAVRILA A, CHAN JL, YIANNAKOURIS N, KONGOIANNI M, MILLER LC, ORLOVE C ET AL. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 10:4823–4831
- PISCHON T, GIRMAN CJ, HOTAMISLIGIL SQ, RIFAII N, HU FB, RIMM EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004, 291:1730–1737
- ADDY CL, GAVRILA A, TSIODRAS S, BRODOVICZ K, KARCHMER AW, MANTZOROS C. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hyperglyceridemia and fat redistribution in human immunodeficiency virus infected patients treated with highly antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:627–636
- TAN KCB, XU A, CHOW WS, LAM MCW, AI VHG, TAM SCF ET AL. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:765–775
- COMBS TP, BERG AH, OBICI S, SCHERER PE, SCHERER PE, ROSSETI L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest* 2001, 108:1875–1881
- SALTIER AR. You are what you secrete. *Nat Med* 2001, 7:887–888
- BAJAJ M, SURAAAMORNKUL S, PIPER P, HARDIES LJ, GLASS L, GERSOSIMO E ET AL. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in piglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:200–206
- SEELEY RJ, D'ALESSIO DA, WOODS SC. Fat hormones pull their weight in the CNS. *Nat Med* 2004, 10:454–455
- TAKAHASHI N, QI Y, HILEMAN SM, PATEL HR, BERG AH, PAJRANI UB ET AL. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004, 10:524–529
- FURAHASHI M, URA N, HIGASHIURA K, MURAKAMI H, TANAKA M, MONIWA N ET AL. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2003, 42:76–79
- SIERKSMA A, PATEL H, OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T, HEINE RJ ET AL. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor- α and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004, 27:184–189
- SHIMABUKURO M, HIGA N, ASAHI T, OSHIRO Y, TAKASU N, TAGAWA T ET AL. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3236–3240
- CHEN H, MONTAGNANI M, FUNAHASHI T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2003, 278:45021–45026
- FURUKAWA K, HORI M, OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y ET AL. Adiponectin down-regulates acylcoenzyme A: Cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 317:861–866
- LI JJ, FANG CH. Reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004, 62:499–506
- GONZALES MA, SELWYN AP. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003, 115:99S–106S
- KUMADA M, KIHARA S, OUCHI N, KOBAYASHI H, OKAMOTO Y, OHASI K ET AL. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004, 109:2046–2049

Corresponding author:

P.Koutalas, 44 Korai street, GR-171 22 Nea Smyrni, Greece