

Magdalena Szopa^{*}, ^{1, 2}, Jan Skupień¹¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie²Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie^{*}Stypendystka Funduszu im. St. Estreichera dla najlepszych doktorantów Uniwersytetu Jagiellońskiego

Omentyna — nowa adipokina w kontekście założeń nowej definicji zespołu metabolicznego (IDF 2005)

Omentin — a new adipokine within the new definition of the metabolic syndrome (IDF 2005)

STRESZCZENIE

Kontrowersje, jakie w ostatnich latach wywołało pojęcie zespołu metabolicznego, sprawiają, że związki hiperglikemii, dyslipidemii, otyłości, nadciśnienia i miażdżycy stały się obszarem szczególnie interesujących badań. Postęp wiedzy o patomechanizmach rządzących elementami zespołu metabolicznego może przybliżyć wyjaśnienie przyczyn głównych chorób cywilizacyjnych. Coraz większą uwagę zwraca się na endokrynną czynność trzewnej tkanki tłuszczowej. Jednym z wielu hormonów produkowanych przez tkankę tłuszczową jest omentyna — białko, którego funkcją prawdopodobnie jest zwiększanie wrażliwości na insulinę. Wyniki dalszych badań roli tej adipokiny mogą dostarczyć kolejnych dowodów na związku między składowymi zespołu metabolicznego.

Słowa kluczowe: omentyna, trzewna tkanka tłuszczowa, zespół metaboliczny

ABSTRACT

The diagnosis of metabolic syndrome became recently a controversial conception. Thus the associations

between hyperglycaemia, dyslipidaemia, obesity, hypertension and atherosclerosis are the field of especially interesting research. The progress of our understanding into the pathogenesis of elements of the metabolic syndrome may help to explain the background of many diseases of westernised and developing societies. The endocrine role of the visceral adipose tissue is the focus of a number of scientific investigations. One of the mediators secreted by adipose tissue is omentin, a protein that functions as a factor increasing insulin sensitivity. Further research of the role of this adipokine may help to dissect the pathogenic background of the metabolic syndrome and consequently clarify its diagnosis.

Key words: omentin, visceral fat, metabolic syndrome

Zespół metaboliczny, insulinooporność i otyłość trzewna

Rozpoznanie zespołu metabolicznego staje się ostatnio przedmiotem coraz większych kontrowersji [1–11]. Częste i liczne zmiany kryteriów diagnostycznych, równoległe funkcjonowanie różnych definicji zespołu metabolicznego, postulaty włączenia kolejnych czynników ryzyka oraz wykluczenia innych sprawiają, że posługiwanie się tym — wydawałoby się użytecznym — pojęciem, staje się coraz trudniejsze. Według twórców i zwolenników pojęcia zespołu X, określanego później jako zespół metaboliczny [12], hiperglikemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze,

Adres do korespondencji: lek. med. Magdalena Szopa

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

e-mail: mszopa@cm-uj.krakow.pl

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 1, 35–39

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 05.01.2007 Przyjęto do druku: 26.01.2007

będące coraz częściej rozpoznawanymi nieprawidłowościami, wykazują wyraźną tendencję do współwystępowania. Według nich wiele dowodów wskazuje na wspólne podłoże etiologiczne wspomnianych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i nadciśnienia tętniczego, będących z kolei silnymi czynnikami ryzyka cukrzycy oraz schorzeń sercowo-naczyniowych [12].

Rozpoznanie zespołu metabolicznego miało mieć duże znaczenie praktyczne, ponieważ mogło pomóc w wyodrębnieniu grupy osób obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem chorób cywilizacyjnych, jakimi są cukrzyca i choroba niedokrwienna serca. Niestety, dotychczas nie udało się w pełni poznać patogenyzy zespołu i opracować jednoznacznych wskaźników diagnostycznych. W kolejnych doniesieniach wykazano jedynie fragmenty niezwykle skomplikowanej sieci powiązań między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, zaburzeniami funkcji komórek, tkanek, naczyń krwionośnych, funkcją receptorów i białek adhezyjnych, stężeniami hormonów, mediatorów tkankowych i cytokin oraz innych, licznych wskaźników biochemicznych [10].

Celem podejmowanych prób ustalenia definicji zespołu metabolicznego są głównie dwa — według przeciwników zespołu metabolicznego — wzajemnie wykluczające się założenia [1, 12]: stworzenie prostych, łatwych do klinicznego zastosowania kryteriów, a także wyodrębnienie tych wskaźników, które stanowią etiologiczną podstawę zespołu.

Insulinooporność długo uważano za kluczową przyczynę rozwoju składowych zespołu metabolicznego. Jednak większość jego elementów trudno jednoznacznie wiązać przyczynowo z insulinooporno-

ścią. Zgodnie z ostatnim, opartym na najnowszych doniesieniach konsensusem, którym jest nowa definicja zespołu metabolicznego IDF (*International Diabetes Federation*) z 2005 roku, podstawową rolę w zaburzeniach objętych tą definicją odgrywa otyłość trzewna (kryteria przedstawiono w tabeli 1) [12]. Według autorów tych wytycznych jedynym warunkiem *sine qua non* rozpoznania zespołu metabolicznego jest przekroczenie pewnej granicznej wartości obwodu talii ustalonej odrębnie dla poszczególnych grup etnicznych i płci. Wedle tej definicji insulinooporność można zatem wiązać przyczynowo z obecnością nadmiaru trzewnej tkanki tłuszczowej. Ważnym zagadnieniem wciąż pozostaje pytanie o mechanizm, w jakim trzewna akumulacja tkanki tłuszczowej przyczynia się do wielu zaburzeń, w tym w konsekwencji do schorzeń sercowo-naczyniowych.

W celu wyjaśnienia tego zagadnienia o dużym znaczeniu praktycznym przeprowadzono wiele badań dotyczących funkcji tkanki tłuszczowej, przez długie lata uznawanej za organ stanowiący jedynie magazyn dla nadmiaru energii w postaci acylogliceroli. Analiza ekspresji genów w tkance tłuszczowej wykazała znaczną produkcję bioaktywnych substancji nazwanych adipocytokinami (adipokinami), do których zaliczono czynniki wzrostu, cytokiny, składniki dopełniacza [13, 14]. Tkanka tłuszczowa aktualnie jest więc traktowana jako ważny i największy organ wydzielania wewnętrznego, którego aktywność silnie wpływa na funkcje innych narządów.

W badaniach ekspresji genów w tkance tłuszczowej wykazano, że wcześniej nie zidentyfikowano prawie 40% genów wykazujących silną aktywność

Tabela 1. Definicja zespołu metabolicznego według *International Diabetes Federation* (2005)

Otyłość brzuszna: obwód talii różnicowany etnicznie

Europejczycy	M ≥ 94 cm, K ≥ 80 cm
Południowi Azjaci	M ≥ 90 cm, K ≥ 80 cm
Chińczycy	M ≥ 90 cm, K ≥ 80 cm
Japończycy	M ≥ 85 cm, K ≥ 90 cm
Etniczni mieszkańcy Ameryki Południowej i Środkowej	Jak Azjaci, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów
Afrykanie na południe od Sahary	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów
Populacje wschodniośroziemnomorskie i Środkowy Wschód (Arabowie)	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów

Oraz dowolne dwa kryteria z niżej wymienionych

Stężenie triglicerydów > 1,7 mmol/l; ukierunkowane leczenie
Stężenie cholesterolu frakcji HDL < 1,03 mmol/l (M); < 1,29 mmol/l (K); ukierunkowane leczenie
Ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 85 mmHg; ukierunkowane leczenie
Glukoza na czczo ≥ 5,6 mmol/l lub wcześniej rozpoznana cukrzyca

w adipocytach, w tym między innymi genu adiponektyny [13, 14].

W niniejszej pracy przedstawiono rolę trzewnej tkanki tłuszczowej w progresji zespołu metabolicznego, zwracając szczególną uwagę na nowo opisaną adipokinę, którą nazwano omentyną.

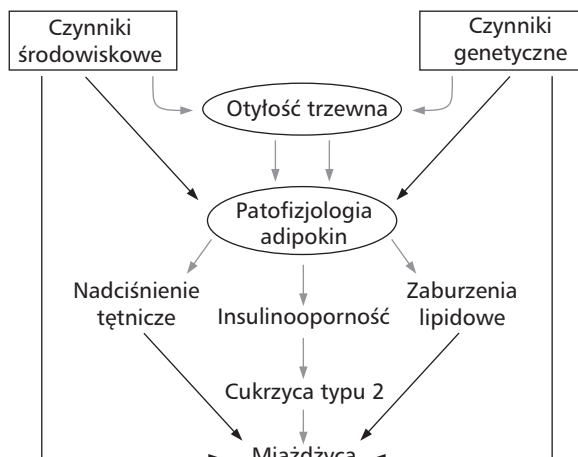
Otyłość trzewna jako istotny czynnik ryzyka cukrzycy i chorób serca

Ponad 50 lat temu, wprowadzając termin otyłości androidalnej (typu „jabłko”), zauważono, że taka lokalizacja tkanki tłuszczowej wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z nietolerancją glukozy i hiperlipidemią [15]. W dalszych badaniach z zastosowaniem tomografii komputerowej dowiedziano, że ilość tłuszczu trzewnego istotnie koreluje z wartością glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą oraz ze stężeniem cholesterolu i triglicerydów [16]. Trzewna akumulacja tkanki tłuszczowej jest związana nie tylko z ilościowymi zmianami lipidów i lipoprotein, w tym z wysokim stężeniem triglicerydów i niskim cholesterolu frakcji HDL (*high density lipoproteins*), ale także z jakościowymi modyfikacjami lipoprotein, w tym z występowaniem lipoprotein o bardzo małej gęstości (LDL, *low density lipoproteins*) [16].

Insulinooporność lub hiperinsulinemia w otyłości trzewnej jest uważana za kluczowe zaburzenie, prowadzące do nieprawidłowości metabolicznych. W badaniach, między innymi nad mięśniowym wychwytem glukozy, jednoznacznie wykazano, że z insulinoopornością znamiennej silniej wiąże się otyłość trzewna niż podskórna lokalizacja tkanki tłuszczowej [14, 17].

Dowiedziano również, że trzewna lokalizacja tkanki tłuszczowej koreluje z podwyższonymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego. U osób z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono jednoznaczną zależność między redukcją trzewnej, ale nie podskórnej masy tłuszczowej, a obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego [18].

Otyłość trzewna wiąże się również ze wzrostem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że współczynnik talia-biodro (WHR, *waist-hip ratio*) jest istotnym predykatorem choroby wieńcowej, niezależnym od masy ciała wyrażonej poprzez wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*). Ponadto wyniki badań wielośrodkowych wskazują, że otyłość trzewna — oceniana z zastosowaniem tomografii komputerowej — wiąże się z chorobą niedokrwienną serca, nawet u osób łagodnie otyłych [19]. W innych badaniach wskazuje się na związek otyłości trzewnej z dys-



Rycina 1. Sieć powiązań etiologicznych wybranych elementów zespołu metabolicznego

funkcją mięśnia sercowego i zespołem bezdechu sennego [20]. Nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej jest ważnym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych [14, 20]. Hipoteza w postaci schematu kaskady zaburzeń wiążących otyłość trzewną z elementami zespołu metabolicznego przedstawiono na rycinie 1.

Niewątpliwie istotnym ogniwem w mechanizmie zależności między otyłością trzewną a współistniejącymi zaburzeniami są adipokiny — produkty tkanki tłuszczowej.

Omentyna — kolejna, nowo opisana adipokina

Adipokiny wpływają na funkcję licznych organów i tkanek, oddziałują na wiele typów komórek, w tym na komórki tkanki tłuszczowej. Ich produkcja i uwalnianie jest uwarunkowane w znaczącym stopniu przez stan odżywienia. Czynniki związane ze stylem życia, takie jak hiperalimentacja czy brak aktywności fizycznej, przyczyniają się do rozwoju otyłości trzewnej i dysfunkcji tkanki tłuszczowej. Dochodzi do nadmiernego uwalniania adipokin „atakujących” i prozapalnych, do których należą na przykład inhibitor aktywatora plazminogenu PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), jak również do zmniejszonej produkcji adipokin „ochronnych”, takich jak adiponektyna [12].

Do adipokin zaliczono również omentynę — białko produkowane przede wszystkim w tkance tłuszczowej trzewnej. Jego ekspresja jest o ponad 2 rzędy wielkości większa w tkance tłuszczowej trzewnej niż w komórkach tkanki tłuszczowej pod-

skórnej [21]. Funkcja omentyny to najprawdopodobniej zwiększanie insulino-wrażliwości, a efekt ten jest obserwowany zarówno miejscowo, jak i ogólnoustrojowo. Stężenie omentyny we krwi określone metodą immunologiczną mieści się w zakresie 100 ng do 1 µg/ml [21]. Wydaje się, że to stężenie w tkance tłuszczowej trzewnej jest znacznie większe. W badaniach *in vitro* wykazano, że omentyna zwiększa odpowiedź na insulinę poprzez stymulację insulino-zależnego wychwyty glukozy zarówno w adipocytach tkanki podskórnej, jak i trzewnej [21]. Przypuszcza się, że omentyna, działając parakrynnie, zwiększa insulino-wrażliwość i stymuluje metabolizm glukozy, w ten sposób wpływając na dystrybucję tkanki tłuszczowej. Jej działanie na komórki mięśni, wątroby oraz podskórnej tkanki tłuszczowej jest podobne [21].

Fakt produkcji omentyny przez tkankę tłuszczową trzewną, a nie podskórną, sugeruje porównanie jej funkcji z wisfatyną [22]. Wisfatyna również działa synergistycznie z insuliną, w tym zwiększa zależny od insuliny wychwyty glukozy. W odróżnieniu jednak od wisfatyny omentyna nie wpływa na podstawowy transport glukozy. Na istnienie niezależnych od insuliny efektów działania omentyny wskazuje pośrednio fosforylacja Akt/PKB (*protein kinase B*), do której dochodziło pod wpływem tego mediatora zarówno przy obecności, jak i przy braku insuliny.

Gen omentyny składa się z 8 egzonów, ramka odczytu znajduje się w obrębie egzonów 2–8. Produkt tego genu to 313-aminokwasowy prekursor białka wydzielniczego o masie cząsteczkowej około 35 kDa, zawierający 16-aminokwasowy N-terminalny peptyd sygnałowy [21]. W strukturze białka można ponadto wyodrębnić domenę fibrynogenopodobną (aminokwasy w pozycjach 38–82) oraz lektynopodobną (pozycje 37–313). W natywnej formie występuje jako glikozylowany trimer o masie cząsteczkowej około 120 kDa. Gen omentyny jest zlokalizowany na chromosomie 1q22-q23. W wielu badaniach wykazano związek tego *locus* z cukrzycą typu 2 w różnych populacjach [23–26]. Omentynę bierze się więc pod uwagę jako gen warunkujący cukrzycę typu 2 [27].

Tkanka tłuszczowa nie jest jedynym miejscem ekspresji omentyny. Obecność tego mediatora stwierdzono również w komórkach określanych mianem *stroma vascular cells*. Do komórek tych zalicza się preadipocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna i makrofagi. Warto zauważyć, że omentyna ma identyczną strukturę jak intelektyna [28], ulegająca ekspresji przede wszystkim w jelitowych komórkach Panetha, ale także, w znacznie mniejszym stopniu, w innych komórkach jelita, mięśniu sercowym, grasicy, śledzionie, macicy i łożysku. Kolejnym opisanym

uprzednio białkiem, zidentyfikowanym jako omentyna, jest lektyna śródbłonna (*endothelial lectin*) HL-1 [29]. Jest to produkt przede wszystkim komórek śródbłonna, ulegający również ekspresji w tych samych lokalizacjach co intelektyna, a także w obrębie gonad, żołądka i węzłów chłonnych. Jelitowy receptor laktoferyny (*intestinal lactoferrin receptor*) [30], opisany u człowieka w tym samym roku co lektyna śródbłonna HL-1, jest prawdopodobnie kolejnym synonimem omentyny. Wydaje się, że ta adipokina jest nie tylko mediatorem trzewnej tkanki tłuszczowej i śródbłonna, ale także, ulegając ekspresji jelitowej, odgrywa rolę w metabolizmie żelaza.

Białko to oprócz wpływu na działanie insuliny może stanowić patogenetyczny łącznik między trzewną tkanką tłuszczową a funkcją śródbłonna oraz czynnikami zapalnymi i infekcyjnymi. Omentyna, będąc lektyną, potencjalnie jest receptorem polisacharydów otoczek bakteryjnych. Sugeruje się również związek elementów zespołu metabolicznego z funkcją absorpcyjną jelit, za które może odpowiadać między innymi omentyna.

Wyniki dalszych badań nad funkcją tkanki tłuszczowej i adipokinami z pewnością przybliżą ich rolę w patogenecie elementów zespołu metabolicznego i być może pozwolą stworzyć jego lepszą definicję.

PIŚMIENNICTWO

1. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.: American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–2304.
2. Reaven G.M.: The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin. Chem.* 2005; 51: 931–938.
3. Balkau B., Eschwege E.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
4. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1921–1922; author reply: 1923–1924.
5. Jarrett R.J.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1922.
6. Eckel R., Grundy S., Zimmet P.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923.
7. Mitka M.: Does the metabolic syndrome really exist? Diabetes and heart disease groups spar over issue. *JAMA* 2005; 294: 2010–2013.
8. David D.S.: The metabolic syndrome — authors' reply. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
9. Neuhauser H.K.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
10. Gale E.A.: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 9.
11. Szopa M., Sieradzki J.: Zespół metaboliczny: kliniczno-teoretyczna dyskusja nad rozpoznaniem. *Diabetologia Praktyczna* 2005; 6: 312–318.
12. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.

13. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. i wsp.: Analysis of an expression profile of genes in the human adipose tissue. *Gene* 1997; 190: 227–235.
14. Matsuzawa Y.: The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006; 580: 2917–2921.
15. Vague J.: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Obes. Res.* 1996; 4: 204–212.
16. Hulthe J., Hulthen L.M., Fagerberg B.: Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1612–1614.
17. Evans D.J., Murray R., Kissebah A.H.: Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin-mediated glucose disposal, and insulin binding. Effects of obesity and body fat topography. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 1515–1525.
18. Kanai H., Matsuzawa Y., Kotani K. i wsp.: Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990; 16: 484–490.
19. Nakamura T., Tokunaga K., Shimomura I. i wsp.: Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239–246.
20. Shinohara E., Kihara S., Yamashita S. i wsp.: Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J. Intern. Med.* 1997; 241: 11–18.
21. Yang R.Z., Lee M.J., Hu H. i wsp.: Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290: E1253–E1261.
22. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. i wsp.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–430.
23. Elbein S.C., Hoffman M.D., Teng K. i wsp.: A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in Utah Caucasians. *Diabetes* 1999; 48: 1175–1182.
24. Wiltshire S., Hattersley A.T., Hitman G.A. i wsp.: A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a U.K. population (the Diabetes UK Warren 2 Repository): analysis of 573 pedigrees provides independent replication of a susceptibility locus on chromosome 1q. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 553–556.
25. Hanson R.L., Ehm M.G., Pettitt D.J. i wsp.: An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1130–1138.
26. Vionnet N., Hani El-H., Dupont S. i wsp.: Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 1470–1480.
27. Fu M., Gong D.W., Damcott C. i wsp.: Systematic analysis of omentin 1 and omentin 2 on 1q23 as candidate genes for type 2 diabetes in the Old Order Amish (Abstract). *Diabetes* 2004; 53: A59.
28. Tsuji S., Uehori J., Matsumoto M. i wsp.: Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 2356–2363.
29. Lee J.K., Schnee J., Pang M. i wsp.: Human homologs of the *Xenopus* oocyte cortical granule lectin XL35. *Glycobiology* 2001; 11: 65–73.
30. Suzuki Y.A., Shin K., Lonnerdal B.: Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. *Biochemistry* 2001; 40: 15771–15779.