

Гормони жирової тканини та їх клінічне значення

А.М. Урбанович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У повідомленні наведено дані щодо гормонів жирової тканини – адипокінів та їх роль у патогенезі ендокринних, зокрема цукрового діабету 2 типу, та інших захворювань. Висвітлено особливості їх біосинтезу, механізмів дії та біологічної активності.

Ключові слова: адипокіни, лептин, резистин, фактор некрозу пухлин альфа, адипонектин.

Вже декілька останніх десятиліть відомо, що жирова тканина – це не тільки джерело енергії та термоізоляції, а ще й найбільший ендокринний орган в організмі людини. Вона бере участь у процесах синтезу, накопичення та метаболізму гормонів. Тому кількісні зміни жирової тканини, а також тип розподілу її в організмі викликає гормональні розлади, і навпаки, зміни гормонального статусу можуть впливати на коливання маси тіла. Останні дослідження доводять, що біла жирова тканина є складовою ендокринної системи, яка бере участь у регулюванні гомеостазу шляхом взаємодії з імунною та нервовою системами. Структурним елементом жирової тканини є адипоцити. В організмі дорослої людини нараховується близько 30 млрд адипоцитів. Кількість їх визначається статтю та віком людини. У жировій тканині продукуються пептидні гормони – адипокіни, крім того, у ній містяться рецептори багатьох гормонів, а також ферменти, які залучені до утворення стероїдних гормонів. У 1997 р. L.M.

Berstein звернув увагу на здатність компонентів жирової тканини бути мішенню для відповідних автоантитіл, що він розцінив як доказ можливості імунологічної, регуляторної та терапевтичної дії на функції цієї тканини [1,2].

Історія вивчення адипокінів розпочалась у 1994 році з відкриття лептину. Після цього були відкриті інші гормоноподібні речовини, які продукуються адипоцитами. На сьогоднішній день відомо близько 100 адипокінів. Вони гетерогенні за своєю структурою та функціями, які вони виконують. Маючи паракринний, аутокринний та ендокринний механізми дії, ці гормоноподібні речовини впливають на метаболізм ліпідів, гомеостаз глюкози, процеси згортання крові, ангиогенезу, утворення кісткової тканини, процеси запалення, пухлинного росту тощо [3-5].

Зростання кількості пацієнтів із ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинною патологією, онкологічними захворюваннями викликає значний інтерес дослідників та лікарів до вивчення та аналізу фізіологічних і патологічних процесів у жировій тканині.

У даній статті розглянуті тільки деякі функції основних адипокінів.

* адреса для листування (Correspondence): Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: zdovado@ukr.net

Таблиця. Адипокіни і їх метаболічні та кардіоваскулярні ефекти (адаптовано за Gaillard S.) [3]

Речовина	Процеси	Захворювання та чинники ризику, які супроводжують ожиріння
Ангіотензиноген, ангіотензин II	Підвищення артеріального тиску, ангиогенез	Артеріальна гіпертензія
Інтерлейкіни	Запалення, імунна відповідь, диференціація клітин	Онкологічні захворювання, дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів
Інгібітор активатора плазміногену-1	Зменшення фібринолізу, підвищення інсулінорезистентності (ІР)	Ішемічна хвороба серця (ІХС), тромбози, цукровий діабет (ЦД) 2 типу
Інсуліноподібний фактор росту 1	Апоптоз, ріст і проліферація клітин	Онкологічні захворювання, ускладнення ЦД
Лептин	Підвищення апетиту, ІР	Ожиріння, ЦД 2 типу
Простагландини	Запалення, гемостаз, фертильність	Дистрофічно-дегенеративні захворювання суглобів, тромбози
Вільні жирні кислоти	ІР, ліполіз, атеросклероз	Ожиріння, ІХС, ЦД 2 типу
Фактор некрозу пухлин-α	Підвищення ІР, апоптоз клітин, атеросклероз, підвищення ліполізу	Онкологічні захворювання, ЦД 2 типу, ІХС, порушення фертильності
Естрогени	Статевий розвиток	Порушення менструального циклу та фертильності, онкологічні захворювання
Адипонектин	Покращує чутливість до інсуліну, антиатерогенний ефект	ЦД 2 типу, ІХС
Вісфатин	Інсуліноподібна дія	ЦД 2 типу
Резистин	Підвищує ІР? Атерогенний ефект	Ожиріння, ЦД 2 типу?
Апелин	Кардіоваскулярний ефект Гіпоталамічний контроль	ЦД 2 типу
Кортизол (11 β-гідроксистероїд дегідрогеназа тип 1)	Підвищує ІР, ліполіз	ЦД 2 типу, метаболічний синдром
Ендоканабіноїди	Підвищують ліпогенез, збільшують споживання їжі	Ожиріння

Лептин

Це нейрогормональний медіатор, продукт гена ожиріння. Дія лептину проявляється на рівні гіпоталамуса, де він діє на центри голоду та насичення, зв'язується з рецепторами та викликає активацію сигналів, які гальмують прийом їжі та підвищують витрати енергії. Лептин має багато ендокринних та нейроендокринних функцій, модулюючи активність тиреотропної, соматотропної, кортикотропної та гонадотропної систем, змінює чутливість до інсуліну в скелетних м'язах та печінці. Рівень лептину є сигнальним маркером, який відображає достатнє накопичення жирової тканини для початку статевого розвитку. Рівень лептину також корелює із кількістю жирової тканини. При ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що в подальшому за механізмом зворотного зв'язку спричиняє гіперлептинемію. Лептину притаманні властивості фактора росту, а саме, він стимулює ангиогенез, проліферацію гемопоетичних клітин та β-клітин підшлункової залози. [1, 4, 6-15]

Резистин

Резистин належить до класу багатих на цистеїн білків – резистиноподібних молекул, виробляється адипоцитами та макрофагами. Резистин пригнічує інсулін-опосередковане захоплення глюкози тканинами-мішенями (тобто є антагоністом інсуліну). Основний орган-мішень дії резистину – печінка (він сприяє розвитку печінкової ІР). Підвищений рівень резистину розглядається як прогностичний маркер ожиріння, ІР та ЦД 2 типу. Доведена участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин, що дозволяє розглядати його в якості маркера або етіологічного фактора розвитку серцево-судинної патології. Також доведений зв'язок між рівнем резистину та розвитком діабетичної нейропатії. [16-21].

Адипонектин

Адипонектин – це комплемент-подібний протеїн, який секретується в білій жировій тканині і бере участь у регуляції енергетичного гомеостазу організму. Механізм його дії поясню-

ють стимуляцією окислення жирних кислот у м'язах. Є статеві відмінності в рівні цього гормону: у жінок його рівень на 40% вищий, ніж у чоловіків. Концентрація адипонектину в плазмі крові зворотно корелює з ІМТ при ожирінні, тобто його рівень значно підвищується при голодуванні. Показники рівня адипонектину позитивно корелюють із чутливістю до інсуліну – низький рівень є попередником розвитку ІР. Адипонектин зменшує ІР шляхом стимуляції фосфорилювання тирозину та посилення дії інсуліну в скелетних м'язах та печінці. Він пригнічує ангіогенез, діючи як чинник захисту від пухлинного росту. Адипонектин також має антисклеротичну дію, механізм якої досліджується [22-28].

ФНП- α

ФНП- α вперше був описаний як ендотоксин-індукований сироватковий чинник, що викликає некроз пухлин. Продуктується макрофагами, моноцитами, адипоцитами. Діє як мітогенний чинник в апоптозі адипоцитів. Цей цитокін відіграє значну роль у патогенезі ожиріння, спричиняє розвиток ІР, переважно, у жировій тканині та м'язах. Він стимулює синтез ІЛ-6 та лептину, знижує секрецію адипонектину. Під його впливом зменшується активність тирозинкінази (інсулінового рецептора), знижується експресія ГЛЮТ-4 (носія глюкози) у м'язовій та жировій тканинах. ФНП- α сприяє розвитку ІР і непрямим шляхом, підвищуючи ліполіз в адипоцитах. ФНП- α також бере участь у формуванні дисфункції β -клітин, тобто в розвитку ЦД 2 типу [29-39].

Заключення

Жирова тканина є активним метаболічним та ендокринним органом, який відіграє ключову роль у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ЦД 2 типу. Отже, опрацювання можливостей медикаментозного впливу, спрямованого на пригнічення секреції гормонів жирової тканини, які беруть участь у підвищенні ІР та розвитку ожиріння та відновлення нормально-го рівня адипонектину в сироватці крові, сприятиме профілактиці та лікуванню ожиріння, ЦД 2 типу та інших ендокринних захворювань.

Література

1. Berstein L.M. Macrosomy, obesity and cancer // Nova Sci. Publ. 1997, 7, 195.
2. Wajchenberg B.L., Giannella-Neto D., da Silva M.E., Santos R.F. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome // Horm. Metab. Res. 2002, 34, 616-621.
3. Gaillard S., Gaillard R. // Obesity & Metabolism. 2007, 3, 191-205.
4. Rosenbaum M., Leibel R.L. Clinical review 107. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphism of body composition and circulating concentrations of leptin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84, 1784-1789.
5. Trayhurn P., Wood I.S. // Brit. J. Nutr. 2004, 92, 347-355.
6. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor // Science. 1998, 281, 1683-1686.
7. Hassink S.G., Sheslow D.V., de Lancey E. et al. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development // Pediatrics. 1996, 98, 201-203.
8. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // Nature. 1998, 394, 897-901.
9. Maeda K., Okubo K., Shimomura I. et al. DNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1) // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, 221, 286-289.
10. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes // J. Biol. Chem. 1995, 270, 26746-26749.
11. Friedman J.M., Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // Nature. 1998, 395, 763-770.
12. Haffner S.M., Stern M.P., Miettinen H. et al. // Diabetes Care. 1997, 20, N 9, 1430-1434.
13. Hennige M., Stefan N., Kapp K. et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate // FASEB. 2006, 20, N 8, 1206-1208.
14. Kieffer T.J., Habener J.F. The adipoinular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells // Am. J. Physiol. 2000, 278, 1-14.
15. Maffei M., Hallas J., Ravussin E. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects // Nat. Med. 1995, 1, 1155-1161.
16. Banerjee R.R., Lazar M.A. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine // J. Biol. Chem. 2001, 276, 25970-25973.
17. Way J.M., Gorgun C.Z., Tong Q. et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated

- receptor gamma agonists // J. Biol. Chem. 2001, 276, 25651-25653.
18. McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes // Lancet. 2002, 36, 46-47.
 19. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K. et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance // Obes. Res. 2002, 10, 1-5.
 20. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88, 4848-4856.
 21. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91, N 1, 64-68.
 22. Korner A., Bluher S., Kapellen T. et al. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges // Hormones. 2005, 4, 189-199.
 23. Kiess W., Petzold S., Topfer M. et al. Adipocytes and adipose tissue // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 22, 135-153.
 24. Kochan Z., Karbowska J. Secretory function of adipose tissue // Postepy Biochem. 2004, 50, 256-271.
 25. Badman M.K., Flier J.S. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism // Gastroenterology. 2007, 132, 2103-2115.
 26. Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity // Obes. Rev. 2005, 6, 13-21.
 27. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function // Diabetes Care. 2004, 27, 547-552.
 28. Savino F., Petrucci E., Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for paediatricians // Acta Paediatr. 2008, 97, 701-705.
 29. Кравчун Н.О. Фактор некрозу пухлин- α та цукровий діабет 2 типу // Пробл. ендокрин. патол. 2005, 3, 3-7.
 30. Gotsman I., Stabholz A., Planer D. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active in ammatory burden? // IMAJ. 2008, 10, 494-498.
 31. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and in ammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness // Diabetologia. 1999, 42, 1367-1374.
 32. Pickup J.C. In ammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2004, 27, 813-823.
 33. Pradhan A.D., Ridker P.M. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common in ammatory basis? // Europ. Heart J. 2002, 23, 831-834.
 34. Bradley J.R. TNF-mediated in ammatory disease // J. Pathol. 2008, 214, 149-160.
 35. Pickup J.C., Chusney G.D., Thomas S.M. et al. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes // Life Sci. 2000, 67, 291-300.
 36. Plomgaard P., Nielsen A.R., Fischer C.P. et al. Associations between insulin resistance and TNF- α in plasma, skeletal muscle and adipose tissue in humans with and without type 2 diabetes // Diabetologia. 2007, 50, 2562-2571.
 37. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance // Science. 1993, 259, 87-91.
 38. Plomgaard P., Bouzakri K., Krogh-Madsen R. et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation // Diabetes. 2005, 54, 2939-2945.
 39. Saghizadeh M., Ong J.M., Garvey W.T. et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance // J. Clin. Invest. 1996, 97, 1111-1116.

Гормоны жировой ткани и их клиническое значение

Урбанович А.М.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Резюме. В сообщении приведены данные о гормонах жировой ткани – адипокинах и их роли в патогенезе эндокринных, в частности, сахарного диабета 2 типа, и других заболеваний. Освещены особенности их биосинтеза, механизмов действия и биологической активности.

Ключевые слова: адипокины, лептин, резистин, фактор некроза опухолей альфа, адипонектин.

Hormones of adipose tissue and their clinical significance

A.M. Urbanovich

Danylo Galytskyi Lviv National Medical University

Summary. The information about the hormones of adipose tissue – adipokines, and their role in the pathogenesis of endocrine, particularly type 2 diabetes mellitus, as well as other diseases is presented. The peculiarities of their biosynthesis, mechanisms of action and biological activity are analyzed.

Keywords: adipokines, leptin, resistin, tumor necrosis factor alpha, adiponectin.