

Ρεζιστίνη: Νέα ορμόνη του λιπώδους ιστού

Α.Γ. Λαμπρόπουλος
Ι.Σ. Σαλπικτής

Περίληψη

Η ρεζιστίνη, που ονομάζεται και FIZZ 3, είναι μια νέα ορμόνη του λιπώδους ιστού. Το μόριό της είναι διμερές και περιέχει 114 αμινοξέα. Παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση στα παχύσαρκα ποντίκια. Διαταράσσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη και αναστολή της λιπογένεσης. Πιθανόν έχει ρόλο στη λοίμωξη και τη φλεγμονή. Στον άνθρωπο παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και δεν είναι γνωστοί οι ιστοί-στόχοι. Παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση σε παχύσαρκα και διαβητικά άτομα και ενδεχομένως συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Τα επίπεδά της μειώνονται στα άτομα αυτά, με τη χορήγηση θειαζολιδινεδιόνης.

Οι γνώσεις που έχουν αποκτηθεί την τελευταία δεκαετία δείχνουν ότι ο λιπώδης ιστός, εκτός της αποθήκευσης ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων, διαδραματίζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στο ισοζύγιο ενέργειας του οργανισμού. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση διαφόρων ορμονών, όπως λεπτίνη¹, Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα)², ιντερλευκίνη-6 (IL-6)³, αγγειοτασινόγονο¹ και αντιγονεκτίνη⁴.

A. Η ρεζιστίνη στα ποντίκια

Πρόσφατα, οι Steppan και συν.¹ ανακάλυψαν μια νέα ορμόνη στον λιπώδη ιστό του ποντικίου, την οποία ονόμασαν ρεζιστίνη. Το μόριο της ρεζιστίνης του ποντικίου περιέχει 114 αμινοξέα και κυκλοφορεί σαν διμερές, αποτελούμενο από 2 πεπτίδια ενωμένα με δισουλφιδικό δεσμό⁶. Έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα τουλάχιστον 5 ομόλογα ρεζιστίνης. Από αυτά τα 3 διαπιστώθηκαν σε ποντικούς και τα 2 στον άνθρωπο. Ένα από τα ομόλογα του ποντικού εκφράζεται σε φλεγμονώδη κύτταρα του πνεύμονος κατά τη φλεγμονώδη διήθηση. Γι' αυτό τον λόγο η ρεζιστίνη ονομάζεται και FIZZ-3 (Found in Inflammatory Zone 3)⁷. Σε σύγκριση με τα φυσιολογικού βάρους ποντίκια, τα επίπεδα της ρεζιστίνης στο πλάσμα ευρέθησαν αυξημένα στα γενετικά παχύσαρκα ποντίκια ob/ob και db/db αλλά και σε εκείνα που πάχυναν λόγω αυξημένης πρόσληψης τροφής⁵. Στα ποντίκια η ρεζιστίνη εκφράζεται κυρίως στον λευκό λιπώδη ιστό, ανιχνεύεται στον ορό, πράγμα το οποίο δείχνει ότι ασκεί επίδραση σε απομακρυσμένους ιστούς-στόχους. Η συγκέντρωσή της στον ορό, η οποία παρουσιάζεται ιδιαίτερα αυξημένη στα παχύσαρκα ποντίκια, μειώνεται με τη χορήγηση ροσιγλιταζόνης καθώς και άλλων θειαζολιδινεδιονών, που είναι φάρμακα τα οποία χορηγούνται με σκοπό τη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον εξουδετέρωση της δράσης της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης με τη χορήγηση δεσμευτικών εναντίον της αντισωμάτων, μειώ-

Γ' Παθολογική Κλινική,
«Κοργιαλένιο-Μπενάκειο»
Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.,
Αθήνα

νει τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα ποντίκια που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη⁸.

Αντίθετα, χορήγηση μεταλλαγμένων λιποκυττάρων που υπερπαράγουν ρεζιστίνη σε ποντίκια επιδεινώνει την ανοχή στη γλυκόζη και προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη⁹. Σε άλλη μελέτη στα ποντίκια, βρέθηκε ότι η χορήγηση ρεζιστίνης μείωνε την ευαισθησία στην ινσουλίνη του ηπατοκυττάρου, αλλά δεν επηρέαζε την περιφερική διάθεση της γλυκόζης¹⁰.

Σε *in vitro* πειράματα, με σειρές λιποκυττάρων, η ρεζιστίνη αναστέλλει την πρόσληψη γλυκόζης, που διεγείρει η ινσουλίνη, αλλά η εξουδετέρωσή της με αντισώματα αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης⁸.

Ενδιαφέρουσες μελέτες έγιναν από τους Kim και συν.¹¹, όπου διαπιστώθηκε ότι σε διαβητικά ινσουλινοπενικά ποντίκια, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ήταν μειωμένα. Η κατάσταση αυτή αναστρεφόταν, δηλαδή τα επίπεδα της ρεζιστίνης αυξάνονταν πάλι στο φυσιολογικό μετά τη χορήγηση ινσουλίνης. Οι δύο τελευταίες μελέτες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι είναι πιθανόν η ινσουλίνη να αυτορρυθμίζει τη δραστηριότητά της μέσω της ρεζιστίνης.

Είναι ακόμη πιθανό, σε πειραματικά μοντέλα, η ρεζιστίνη να ρυθμίζει τη μάζα του λιπώδους ιστού, δηλαδή τον βαθμό παχυσαρκίας, μέσω μηχανισμού αρνητικής αλληλοτροφοδότησης, δηλαδή αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων, αλλά μετά από ένα ορισμένο βαθμό ανάπτυξης του λιπώδους ιστού αναστέλλει τη λιπογένεση⁸.

Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Palavinel και συν.¹², μελέτησαν τη δράση της ρεζιστίνης σε μυϊκά κύτταρα ποντικού για 24 ώρες. Παρατήρησαν ότι μειώθηκε μετά 2 ώρες τόσο η βασική πρόσληψη γλυκόζης όσο και η πρόσληψη γλυκόζης κατόπιν διέγερσης με ινσουλίνη. Επίσης διαπιστώθηκε ότι μειώθηκε η συγκέντρωση του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT 4 στην κυτταρική μεμβράνη. Επιπλέον τις επόμενες ώρες μειώθηκε, μετά την επίδραση ρεζιστίνης, η οξειδωση της γλυκόζης καθώς και η σύνθεση του γλυκογόνου είτε η βασική είτε κατόπιν διέγερσης με ινσουλίνη, ενώ δεν άλλαξε η παραγωγή γαλακτικού οξέος. Περαιτέρω μετρήσεις έδειξαν ότι όλες οι παραπάνω δράσεις δεν πραγματοποιούνται από την επίδραση της ρεζιστίνης στον υποδοχέα της ινσουλίνης¹². Οι επιδράσεις της ρεζιστίνης στα ποντίκια φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Επιδράσεις της ρεζιστίνης που έχουν διαπιστωθεί στα ποντίκια (Youn B-S et al, 2004)¹³

-
- Διαταραχή του μεταβολισμού
 - Μείωση δράσης της γλυκόζης
 - Ανταγωνισμός δράσης της ινσουλίνης (αντίσταση στην ινσουλίνη)
 - μείωση αναστολής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης
 - μείωση πρόσληψης της γλυκόζης από μυϊκό ιστό
 - μείωση παραγωγής της γλυκόζης από λιπώδη ιστό
 - μείωση πρόσληψης της γλυκόζης από μυϊκό ιστό, μετά διέγερση με ινσουλίνη
 - μείωση πρόσληψης της γλυκόζης από λιπώδη ιστό, μετά διέγερση με ινσουλίνη
 - Αναστολή λιπογένεσης *in vitro*
 - Πιθανός ρόλος στη φλεγμονή
-

B. Η ρεζιστίνη στον άνθρωπο

Στον άνθρωπο, το γονίδιο της ρεζιστίνης ευρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p 13.3, περιοχή που προηγουμένως δεν είχε συσχετισθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Ο παθοφυσιολογικός ρόλος της ρεζιστίνης στον άνθρωπο παραμένει αδιευκρίνιστος, γιατί το μόριό της μόνο κατά 59% μοιάζει με εκείνο του ποντικού. Επιπλέον φαίνεται ότι διαφέρουν οι ιστοί που την παράγουν, καθώς στον άνθρωπο παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και όχι από τον λιπώδη ιστό¹⁴.

Όταν χορηγήθηκε, *in vitro*, ινσουλίνη σε ανθρώπινα λιποκύτταρα υποδορίου ιστού, αυξανόταν η έκκριση της ρεζιστίνης σε μικρό βαθμό, αλλά δεν επηρεαζόταν η mRNA έκφρασή της. Η επίδραση αυτή καταργείται με τη χορήγηση της ροσιγλιταζόνης, παρατήρηση που δείχνει μια πιθανή δράση διέγερσης του υποδοχέα Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – gamma (PPARγ) στο γονίδιο της ρεζιστίνης.

Σε διαφοροποιημένα ανθρώπινα προλιποκύτταρα, η ρεζιστίνη ελάχιστα μείωνε την πρόσληψη της γλυκόζης, δείχνοντας ότι είναι μικρής σημασίας παράγοντας στη ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη¹⁵. Επίσης δεν φαίνεται να έχει ρόλο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων στον άνθρωπο, γιατί σε χρόνια χορήγηση δεν επηρέασε τους δείκτες διαφοροποίησης του λιποκυττάρου, δηλαδή την έκκριση λεπτίνης και τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων¹⁵.

Πρόσθετη δυσκολία στην κατανόηση της παθοφυσιολογικής σημασίας της ρεζιστίνης αποτελεί η διαπίστωση ότι δεν ανιχνεύεται στα λιποκύτταρα του ανθρώπου¹⁷. Παράγεται κυρίως από τα μα-

κροφάγα^{14,17}.

Σε κλινική μελέτη που αφορούσε σε 45 παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, τα επίπεδα της ρεζιστίνης του ορού που μελετήθηκαν, με ειδική ELISA μέθοδο, ευρέθηκαν 20% υψηλότερα (16,6 ng/ml) συγκρινόμενα με 34 παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα (13,5 ng/ml). Επιπλέον η ρεζιστίνη δεν συσχετιζόταν με τους δείκτες παχυσαρκίας (ΔΜΣ, περίμετρος μέσης, επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης) ούτε με τον βαθμό του μεταβολικού ελέγχου. Συσχετιζόταν όμως ασθενώς μόνο στην ομάδα των διαβητικών, με τη CRP¹⁵. Σε άλλη κλινική μελέτη από τους Youn και συν.¹³, η συγκέντρωση της ρεζιστίνης στο πλάσμα των διαβητικών ευρέθη υψηλότερη από τα φυσιολογικά άτομα ($0,50 \pm 0,39$ ng/ml προς $0,28 \pm 0,51$ ng/ml, $p < 0,001$) και αυτή η διαφορά παρέμενε σημαντική μετά τη διόρθωση για το φύλο και το ΔΜΣ. Επιπλέον η συγκέντρωση ρεζιστίνης είχε ισχυρότερη συσχέτιση με τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και των τριγλυκεριδίων του ορού, ενώ δεν είχε συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη (μετρούμενη με τη μέθοδο HOMA), την περίμετρο μέσης, το ΔΜΣ, την αρτηριακή πίεση και την ολική χοληστερόλη¹³.

Τέλος σε άλλη μελέτη από τους Petersen και συν.¹⁷ συγκρίθηκαν 14 άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη με 12 άτομα χωρίς αντίσταση, ταυτοποιημένα ως προς την ηλικία, το βάρος σώματος, το ΔΜΣ, τη φυσική δραστηριότητα, τη γλυκόζη νηστείας και την HbA_{1c}. Η σύγκριση αφορούσε στη συγκέντρωση ρεζιστίνης πλάσματος, TNFα, ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και αντιγονεκτίνης. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στις δύο ομάδες ατόμων σε καμιά από τις παραπάνω παραμέτρους και οι αντίστοιχες τιμές για την ρεζιστίνη ήταν $0,79 \pm 0,24$ ng/ml προς $0,77 \pm 0,24$ ng/ml στις δύο ομάδες. Τούτο δεν δείχνει, κατά τους ερευνητές, σημαντικό ρόλο των παραγόντων αυτών στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Δεν είναι σαφής, μέχρι σήμερα, ο ρόλος της ρεζιστίνης στην παθογένεια και στην παθοφυσιολογία καταστάσεων όπως η παχυσαρκία, η λοίμωξη και η χρόνια φλεγμονή. Δεν είναι γνωστό ακόμα αν σχετίζεται και σε ποιο βαθμό με την αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζεται στις παραπάνω καταστάσεις^{8,18}. Ενδεχομένως, μερικές δράσεις της ρεζιστίνης να πραγματοποιούνται μέσω του TNFα.

Παρά τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των ειδών, στον άνθρωπο, τα επίπεδα της ρεζιστίνης ευρέθησαν αυξημένα σε παχύσαρκα⁷ και διαβητι-

κά τύπου 2 άτομα^{15,16}. Μειώθηκαν μάλιστα τα επίπεδα αυτά όταν στα άτομα με διαβήτη χορηγήθηκε θειαζολιδινεδιόνη. Συγκεκριμένα σε μια μελέτη από τους Bajaj και συν.¹⁹ η χορήγηση 45 mg πιωγλιταζόνης ημερησίως σε 13 άτομα με διαβήτη τύπου 2 για 16 εβδομάδες προκάλεσε μείωση των επιπέδων της ρεζιστίνης στο πλάσμα από $5,3 \pm 0,3$ ng/ml σε $3,5 \pm 0,3$ ng/ml ($p < 0,01$).

Μερικές μελέτες συσχετίζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη με τα επίπεδα ρεζιστίνης²⁰, άλλες όμως δεν διαπιστώνουν κάποια συσχέτιση^{7,21}.

Υπάρχουν προς το παρόν πολλά ερωτήματα και λίγες απαντήσεις σχετικά με τον ρόλο της ρεζιστίνης στον μεταβολισμό. Ένα από τα προβλήματα είναι κατά πόσον τα ευρήματα στα ποντίκια μπορούν να μεταφερθούν στον άνθρωπο.

Δεν είναι γνωστό επίσης αν δρα στα κύτταρα του μυϊκού, του ηπατικού ή του λιπώδους ιστού²². Επιπλέον η σημασία της ρεζιστίνης στο πλάσμα και η συσχέτισή της με άλλες βιολογικές παραμέτρους παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστη.

Abstract

Lampropoulos L.G, Salpigktis I.S. Resistin: New hormone of adipose tissue. Hellen Diabetol Chron 2007; 3: 186-189.

Resistin, which is also called FIZZ 3, is a new hormone of the adipose tissue. Its molecule is a dimer containing 114 aminoacids. The resistin serum concentration is high in obese mice. It impairs glucose metabolism, induces insulin resistance and inhibits adipogenesis. Resistin may have a role in infection and inflammation. In human, it is produced mainly by the macrophages. We do not clearly know yet the target-issues. Resistin is found in higher levels in the plasma of obese and diabetic subjects. Some studies, but not all, correlate resistin levels with insulin resistance and impaired glucose metabolism. Its concentration diminishes with administration of thiazolidinedione.

Βιβλιογραφία

1. Ahima RS, Elier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 327-32.
2. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259: 87-91.
3. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280: E745-51.

4. *Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
5. *Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
6. *Banerjee RR, Lazar MA.* Dimerization of resistin and resistin like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001; 276: 25970-3.
7. *Degawa-Yamauchi M, Bovenkert JE, Juliar BE, et al.* Serum resistin (FIZZ 3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5.
8. *Shuldiner AK, Yang R, Gong DW.* Resistin, Obesity and insulin Resistance – The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-6.
9. *Kitagawa Y, Bujo H, Takahashi K, et al.* Impaired glucose tolerance is accompanied by decreased insulin sensitivity in tissues of mice implanted with cells that overexpress resistin. *Diabetologia* 2004; 47: 1847-53.
10. *Rajala NW, Obiu S, Scherer PE, Rossetti L.* Adipose tissue-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impairs insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-30.
11. *Kin K-H, Lee K, Moon YS, Sul HS.* A cysteine rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-6.
12. *Palavinel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G.* Regulation of insulin signaling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia* 2006; 49:183-90.
13. *Youn B-S, Yu K-Y, Park HJ, Lee NS, Min SS, Youn MY, et al.* Is resistin responsible for diabetes in humans? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:150-6.
14. *Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ.* The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin functional implications. *Gene* 2003; 305: 27-34.
15. *McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al.* Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6098-06.
16. *Nagaev I, Smith U.* Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 561-4.
17. *Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI.* Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-Resistant Offspring of Patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 664-71.
18. *Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA.* An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in human. *Plos Med* 2004; 1: e45.
19. *Bajaj M, Suraamornkal S, Hardies LJ, Pratipanawar T, De Fronzo RA.* Plasma resistin concentrations, hepatic fat content and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 783-9.
20. *Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argypoulos G.* A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003; 52: 1611-8.
21. *Lee JH, Chan JL, 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: 4848-56.
22. *Steppan CM, Lazar MA.* The current biology of resistin. *J Intern Med* 2004, 255(4): 439-47.

Λέξεις κλειδιά:

Αντίσταση στην ινσουλίνη
Παχυσαρκία
Θειαζολιδινεδιόνη

Key words:

Insulin resistance
Obesity
Thiazolidinedione