

Βισφατίνη: μια νέα λιπο-ορμόνη;

A. Μηλούσης^{1,2}
Σ.Α. Κατεργάρη²
B. Ασημακόπουλος¹
B. Γάκη²
Δ.Ν. Παπαχρήστου²

Περίληψη

Η βισφατίνη, μια αδιποκυτταροκίνη που περιγράφηκε πρόσφατα, έχει προταθεί ως ένας ισουλινο-μιμητικός παράγοντας. Ένας αριθμός επιστημονικών μελετών έχει πραγματοποιηθεί με σκοπό να εκτιμηθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός της δράσης και η ρύθμισή της. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στις τρέχουσες διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν στα μέχρι τώρα περιγραφέντα χαρακτηριστικά αυτού του πρόσφατα αναγνωρισμένου μορίου.

Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός είναι ορμονικά ενεργός, θα μπορούσε να θεωρηθεί μάλιστα λόγω της έκτασής του το μεγαλύτερο ορμονοπαραγωγό όργανο στο σώμα. Είναι υπεύθυνος για την παραγωγή πολλών ορμονών, των λεγόμενων αδιποκυτταροκινών, όπως της λεπτίνης, της ρεξιστίνης, της αδιπονεκτίνης και της νεότερης εξ αυτών, της βισφατίνης. Οι αδιποκυτταροκίνες, μεταξύ άλλων, εμπλέκονται στην παθογένεια της παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), καταστάσεων που αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Η βισφατίνη αποτελεί μια πρωτεΐνη 52 kilodalton. Είναι γνωστή εδώ και δέκα περίπου χρόνια ως PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), δηλαδή ως ένας παράγοντας ενεργοποίησης πρόδρομων μορφών των Β-λεμφοκυττάρων. Η νέα της ονομασία οφείλεται στη διαπίστωση ότι κύριος τόπος παραγωγής της είναι ο λιπώδης ιστός και δη το σπλαχνικό λίπος (visceral fat - visfatin), σε αντίθεση με το υποδόριο, όπου το μόριο της βισφατίνης εκφράζεται σε χαμηλότερους τίτλους. Αξίζει να τονισθεί η σχετικά πρόσφατη διαπίστωση ότι η έκκρισή της από τα λιποκύτταρα είναι μικρότερη από αυτή των μακροφάγων του λιπώδους ιστού, κύτταρα που κατεξοχήν εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η βισφατίνη εκφράζεται επίσης στους σκελετικούς μυς, στο ήπαρ, στον μυελό των οστών και στα λεμφοκύτταρα. Τα φυσιολογικά επίπεδα πλάσματος της βισφατίνης είναι 15.8 ± 16.7 ng/ml και μετρούνται με ELISA.

Ο ρόλος της βισφατίνης φαίνεται να είναι διττός, δεδομένου ότι δρα τόσο παρακρινικά στον λιπώδη ιστό όσο και ενδοκρινικά στα περιφερικά όργανα. Ειδικότερα, η παρακρινική της δράση στο σπλαχνικό λίπος έγκειται στη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα, καθώς και στην, μέσω της προα-

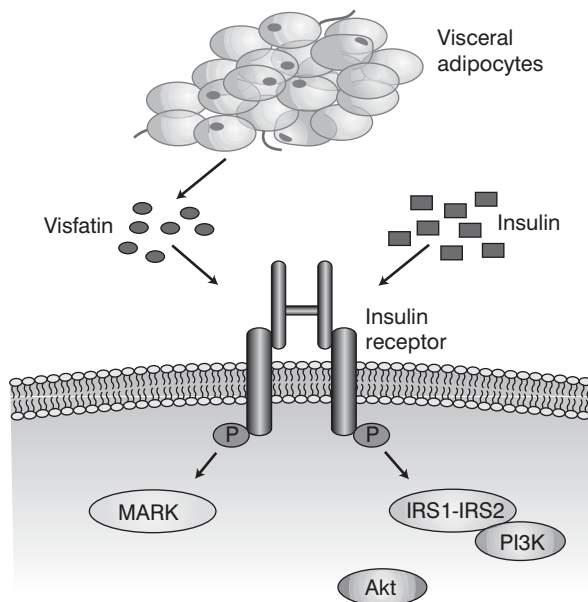
¹ Εργαστήριο Φυσιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης

² Ενδοκρινολογική Κλινική,
Τμήμα Ιατρικής,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο
Θράκης

γωγής της μεταφοράς γλυκόζης στα κύτταρα, αύξηση του λίπους που συμβάλλει στην ενίσχυση της λιπογένεσης.

Η ενδοκρινική δράση της βισφατίνης στα περιφερικά όργανα αφορά στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, προωθεί την είσοδο της γλυκόζης στα λιπώδη και μυϊκά κύτταρα, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη γλυκονογένεση στο ήπαρ, μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα ινσουλίνης και την ενίσχυση της φωσφορύλωσής του (Σχ. 1). Η βισφατίνη ωστόσο δεν δρα ανταγωνιστικά προς την ινσουλίνη, αφού προσδέεται σε διαφορετική θέση του κοινού τους υποδοχέα, γεγονός που πιστοποιείται από το ότι η μετάλλαξη του τελευταίου δεν επηρεάζει την πρόσδεση της βισφατίνης σε αυτόν. Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι μελέτες σε μύες έδειξαν πως η πλήρης (ομόζυγη) έλλειψη του γονιδίου της βισφατίνης (knock out model) ήταν ασύμβατη με τη ζωή, ενώ τα ετερόζυγα ζώα ήταν μεν βιώσιμα, παρουσίασαν όμως υπεργλυκαιμία. Τέλος, στα πλαίσια της ενδοκρινικής της δράσης μπορούμε να εντάξουμε και τη συμμετοχή της στη διεργασία της φλεγμονής, όπως τεκμηριώνεται από τα παρακάτω:

1. Εκκρίνεται από ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα.
2. Διεγείρει τη διαφοροποίηση πρόδρομων Β-λεμφοκυττάρων.
3. Προάγει την έκκριση της ιντερλευκίνης-6



Σχ. 1. Η βισφατίνη συνδέεται και ενεργοποιεί τον ίδιο υποδοχέα με την ινσουλίνη.

(IL-6) και της ιντερλευκίνης-8 (IL-8).

4. Αυξάνει τον χρόνο ζωής των ουδετερόφιλων σε σηπτικές καταστάσεις.

Ωστόσο, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν η βισφατίνη είναι προϊόν έκκρισης ή λύσης των λιποκυττάρων. Η δεύτερη άποψη ενισχύεται από το ότι στο μόριό της δεν περιλαμβάνεται η πρωταρχική σηματοδοτική αλληλουχία αμινοξέων που διαθέτουν όλες οι προς έκκριση πρωτεΐνες, καθώς και από το γεγονός ότι η έκκρισή της δεν φαίνεται να υπακούει σε μηχανισμούς ρύθμισης.

Το βέβαιο είναι ότι τα επίπεδα της βισφατίνης στην παχυσαρκία παρουσιάζονται σταθερά αυξημένα. Η παχυσαρκία με τη σειρά της και ειδικότερα η αύξηση του σπλαχνικού λίπους έχει θεωρηθεί μια κατάσταση «χρόνιας λανθάνουσας φλεγμονής», που συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία προδιαθέτει στην εμφάνιση ΣΔ2.

Τα επίπεδα της βισφατίνης βρίσκονται αυξημένα και στον ΣΔ2 (31.9 ± 31.7 ng/ml). Αυτό μπορεί να υποδηλώνει εξασθένηση της δράσης της στους ιστούς (αντίσταση), αυξημένη αποικοδόμηση ή ακόμη απάντηση του οργανισμού στην υπεργλυκαιμία, στην υπερινσουλιναιμία και στην αυξημένη κυκλοφορία άλλων αδιποκυτταροκινών. Μάλιστα η βισφατίνη φαίνεται να μειώνει τη γλυκόζη του πλάσματος με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, χωρίς όμως να επηρεάζει τα επίπεδα της ινσουλίνης, γεγονός που δηλώνει την ινσουλινο-μιμητική της δράση.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση της βισφατίνης στο πλάσμα σχετίζονται κυρίως με σωματομετρικές παραμέτρους. Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI), της περιφέρειας της μέσης και του ποσοστού λίπους στο σώμα φαίνεται να αυξάνουν και τη δική της συγκέντρωση στο πλάσμα. Αντίθετα, έχει παρατηρηθεί ότι ο λόγος της περιφέρειας της μέσης προς την περιφέρεια των ισχίων (WHR) δεν φαίνεται να συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τις τιμές της στο αίμα. Δεν διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ της βισφατίνης και διάφορων παραμέτρων που αφορούν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η ινσουλίνη νηστείας, η γλυκόζη νηστείας, καθώς και ο ρυθμός έγχυσης της γλυκόζης στα κύτταρα σε ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική κατάσταση (clamp). Επιπλέον, η συγκέντρωσή της είναι ανεξάρτητη από τη λήψη τροφής, την ηλικία, το φύλο και, τέλος, από την αναστολή έκκρισης των υπολοίπων αδιποκυτταροκινών.

Θα πρέπει στο σημείο αυτό να επισημάνουμε τη διαφορά μεταξύ της συγκέντρωσης βισφατίνης στο πλάσμα και της έκφρασης του γονιδίου της στον λιπώδη ιστό. Μπορεί η έκφραση του mRNA να είναι ίδια τόσο στο σπλαχνικό όσο και στο υποδόριο λίπος, ωστόσο, τα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα καθορίζονται μόνο από την έκφρασή της στο σπλαχνικό λίπος. Ουσίες που επηρεάζουν την έκφραση των άλλων αδιποκυτταροκινών φαίνεται να επηρεάζουν και την έκφραση της βισφατίνης. Πιο συγκεκριμένα, η δεξαμεθαζόνη αυξάνει τα επίπεδα του mRNA της, ενώ η ισοπροτερενόλη, η αυξητική ορμόνη (GH), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) και η IL-6 τα μειώνουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Η πρόσφατη αναγνώριση των παραπάνω ρόλων της βισφατίνης θέτει τα θεμέλια για μια περαιτέρω κατανόηση των μεταβολικών νοσημάτων, όπως της παχυσαρκίας, του ΣΔ2 και του μεταβολικού συνδρόμου. Παραμένουν όμως ακόμη πολλά ερωτηματικά σε σχέση με τη δράση της. Η διαπίστωση ότι τα επίπεδά της στο πλάσμα είναι σημαντικά χαμηλότερα από αυτά της ινσουλίνης σε φυσιολογικές συνθήκες (3-10%), ότι δεν σχετίζονται με τους παράγοντες ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αλλά ούτε και με τη λήψη τροφής, μας οδηγούν σε επιπρόσθετους προβληματισμούς. Γι' αυτό ίσως η παρακρινική δράση της βισφατίνης στην αύξηση του λιπώδους ιστού φαίνεται να βρίσκεται πιο κοντά στον πραγματικό βιολογικό της ρόλο, απ' ότι η ενδοκρινική που σχετίζεται με την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Τελικά η βισφατίνη είναι αποτέλεσμα έκκρισης ή λύσης των λιποκυττάρων; Η έκφρασή της από το σπλαχνικό λίπος συνδέεται άμεσα με την παχυσαρκία ή αποτελεί ένα επιφανόμενο των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με αυτήν, όπως ο αυξημένος ρυθμός καταστροφής λιποκυττάρων που ίσως συνυπάρχει με τη σπλαχνική παχυσαρκία;

Εν κατακλείδι, σήμερα είναι πλέον γνωστό ότι η βισφατίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την ανάπτυξη ΣΔ2, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί αυτή η σχέση. Ωστόσο, το γεγονός αυτό από μόνο του είναι αρκετό για να την καταστήσει μια «πολλά υποσχόμενη πρωτεΐνη» τόσο στην κατανόηση της παθογένειας όσο και στην πρόληψη ή τη θεραπευτική αντιμετώπιση σημαντικών μεταβολικών νοσημάτων.

Abstract

Milousis A, Katargari SA, Asimakopoulos V, Gaki V, Papachristou DN. Vistatin: a new lipo-hormone? Hellen Diabetol Chron 2008; 1: 41-44.

Visfatin, recently described as a new adipokine, has been proposed as an insulinomimetic factor. A number of research studies have been carried out in order to fully appreciate its exact mechanisms of action and regulation. This review focuses on current available data regarding the described hitherto characteristics of this newly identified molecule.

Βιβλιογραφία

1. *Stephens J.M, Vidal-Puig A.J.* An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, a ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(2): 128-31.
2. *Curat C.A, Wenegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumie A.* Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006; 49(4): 7444-7.
3. *Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson P.A, Laakso M, Smith U.* Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 1181-4.
4. *Chen M.P, Chung F.M, Chang D.M, Tsai J.C, Huang H.F, Shin S.J, Lee Y.J.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1): 295-9.
5. *Berndt J, Klötting N, Kralish S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon M.R, Stumvoll M, Bluher M.* Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005; 54(10): 2911-6.
6. *Paquot N, Tappy L.* Adipokines: link between obesity, type 2 diabetes and atherosclerosis. *Rev Med Liege.* 2005; 60(5-6): 369-73.
7. *Sethi J.K, Vidal-Puig A.* Visfatin the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med.* 2005; 11(8): 344-7.
8. *Klarish S, Klein J, Lossner U, Blunher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M.* Hormonal regulation of the novel adipokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol.* 2005; 185(3): 1-8.
9. *Dominici F.P, Argentino D.P, Munoz M.C, Miquet J.G, Sotelo A.I, Turyn D.* Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Hormone & IGF.* 2005; 15: 324-36.
10. *Kralish S, Klein J, Lossner U, Blunher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M.* Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289(4): 586-90.
11. *Fantuzzi G.* Adipose tissue, adipokines and inflamma-

tion. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5): 911-9.
12. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Mishicot K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Tagaki T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi

T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307 (5708): 426-30.
13. *Hug C, Lodish HF.* Visfatin: a new adipokine. *Science.* 2005; 307: 366-7.

Λέξεις-κλειδιά:

Βισφατίνη
Αδιποκυτταροκίνες
Αντίσταση στην ινσουλίνη

Key-words:

Visfatin
Adipokines
Insulin resistance