

Adiponektín

V súčasnej literatúre pribúdajú dôkazy o jeho významnej úlohe v procesoch vrodenej a získanej imunity a následne v rozvoji chronických zápalových ochorení, hlavne ochorení KV systému, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndrómu, osteoartrózy, reumatoidnej artritídy. Adiponektín (ADP) má rôzne funkcie v rámci metabolismu, pôsobí napr. na glukózový a lipidový metabolizmus, inzulínovú senzitivitu, zápal, proces angiogenézy (6). Jeho funkcia závisí od jeho izoformy s nízkou alebo vysokou molekulovou hmotnosťou, môže mať proinflatórne a antiinflatórne vlastnosti v závislosti od podmienok. Pôsobí prostredníctvom receptorov AdipoR1 (adiponectin receptor 1) hlavne v kostrovom svalstve a AdipoR2 (adiponectin receptor 2) predovšetkým v pečeni. Nízka hodnota je asociovaná s hyperglykémiou, aterogénnou dyslipidémiou, metabolickým syndrómom a pravdepodobne zohráva úlohu v procese aterogenézy.

U pacientov s RA boli zistené zvýšené hodnoty ADP v sére a v synoviálnej tekutine. Na jednej strane dokáže tento adipokín suprimovať aktivitu prozápalových cytokínov TNF- α a IL-6 a stimulovať produkciu protizápalových cytokínov, napr. IL-10. Na druhej strane u pacientov s RA zvýšené hodnoty ADP stimulujú synoviálne fibroblasty k produkcii IL-6, zvyšujú produkciu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF – vascular endothelial growth factor) a matrixovej metaloproteinázy (MMP – matrix metalloproteinase) fibroblastami podobnými synoviocytom (FLS – fibroblast like synoviocytes) (6).

Zvýšená koncentrácia ADP u pacientov s RA koreluje s aktivitou ochorenia, rádiologickou progresiou a je prítomná u pacientov s nižším objemom viscerálneho tuku (4). Zvýšené hodnoty ADP boli tiež asociované s priaznivejším lipidovým profilom u pacientov s RA, ale nie u pacientov bez tohto ochorenia (priaznivejší pomer celkový cholesterol/HDL-cholesterol a triacylglyceroly/HDL-cholesterol) (7). Sekrécia ADP je inhibovaná prozápalovými cytokínmi napr. TNF- α , IL-6 (8), čo predstavuje možnú asociáciu medzi prebiehajúcim zápalom a prítomnosťou inzulínovej rezistencie a obezity. Hypotéza, či zvýšená koncentrácia

ADP pôsobí protektívne na vznik ochorení KV systému a obezity, ako aj celkovo jeho úloha zostáva kontroverzná a jej objasnenie vyžaduje ďalší vedecký výskum (6).

Leptín

Leptín, produkovaný hlavne bunkami bieleho tukového tkaniva, reguluje chuť do jedla a obezitu indukciou anorexigénnych faktorov a supresiou orexigénnych neuropeptidov (9). Všeobecne je považovaný za proinflatórný adipokín. Z imunologického aspektu stimuluje aktiváciu T-buniek, produkciu cytokínov fibroblastmi, endotelovú dysfunkciu, zhoršuje inzulínovú rezistenciu. Okrem iného stimuluje produkciu IL-8, prostredníctvom ktorého aktivuje JAK2 (Janusova kináza 2) a signálnu cestu JAK2/STAT3, a tým aktivuje substrát inzulínového receptora. Tiež stimuluje produkciu IL-6, zvyšuje expresiu adhezívnych molekúl v chondrocytoch. Stimulujú ho proinflatórne cytokíny (4).

Výsledky vedeckého výskumu zameraného na vzťah medzi leptínom a RA sú kontroverzné. Podľa niektorých prác zvýšená koncentrácia leptínu v sére a v synoviálnej tekutine koreluje s trvaním ochorenia, aktivitou choroby a rádiologickou progresiou (10). Iní autori však potvrdzujú vysoké hodnoty leptínu pri miernej štrukturálnej progresii vplyvom anabolického účinku leptínu na chrupavku a proteoglykány (4).

Vyššie hladiny leptínu súvisia so zvýšeným rizikom KV komplikácií a obezity u pacientov s RA. Avšak hladiny môžu byť u pacientov v norme, zvýšené alebo znížené, závisí od podávanej liečby, ktorá interferuje s produkciou adipokínov. Tabuľka 2 uvádza prehľad hlavných účinkov týchto adipokínov na jednotlivé orgány. Presné objasnenie funkcie adipokínov a mechanizmov pôsobenia môže predstavovať v budúcnosti cieľ liečby pacientov s RA.

Metabolický syndróm

S obezitou a najmä s viscerálnou obezitou úzko súvisí metabolický syndróm. Podľa IDF (International Diabetes Federation) je definovaný ako prítomnosť centrálnej obezity a ďalších aspoň dvoch kritérií

Tab. 2. Vplyv adiponektínu a leptínu na niektoré orgány a systémy. Upravené podľa (9)

	Leptín	Adiponektín
Pečeň	+ korelácia medzi IR a TAG - korelácia s HDL	- korelácia medzi IR a TAG + korelácia s HDL
Bunky vaskulárneho systému	↓ apoptózu myokardu prostredníctvom JAK/STAT3 a AMPK aktivácie	- korelácia s endotelovou dysfunkciou, hypertenziou, markermi cievného zápalu
Bunky imunitného systému	↑ cytotoxicitu NK buniek aktivuje granulocyty, makrofágy a DCs polarizácia Th v porovnaní s Th1 (proinflatórný fenotyp) ↓ Treg, ↑ Th17	modulácie buniek vrodenej imunity ↑ aktivácia B-buniek ↓ proliferácia T-buniek a produkcia cytokínov ↑ diferenciácia Th1
Kĺby	↑ proinflatórne faktory (NOS2, COX-2, PGE2, IL-6, IL-8) v chondrocytoch ↑ MMPs (MMP-1,-2,-3,-9,-13, ADAMTS4, ADAMTS5)	↑ NO, IL-6, IL-8, VCAM-1, MMP-1, -3,-13 v chondrocytoch ↑ proliferácia a mineralizácia osteoblastov ↑ IL-6, IL-8, PGE2 synoviálnymi fibroblastami ↑ MMP-1, MMP-13, VEGF synoviálnymi bunkami a podpora zápalu kĺbov

IR – inzulínová rezistencia, TAG – triacylglyceroly, JAK2/STAT3 – Janusova kináza 2 (Janus kinase 2)/prevod signálu a aktivátor transkripcie 3 (signal transducer and activator of transcription 3), AMPK – aktivovaná proteínkináza (activated protein kinase), NK bunky – prirodzené zabíjačské bunky (natural killer cells), DCs – dendritické bunky (dendritic cells), Th – pomocné T-lymfocyty (T-helper), Treg – regulačné T-lymfocyty (T-regulatory), NOS2 – syntáza oxidu dusnatého 2 (nitric oxide synthase 2), COX-2 – cyklooxygenáza 2, PGE2 – prostaglandín E2, IL-6 – interleukín 6, IL-8 – interleukín 8, MMP – matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase), ADAMTS-4,5 – metalopeptidáza ADAM s motívom trombospondínu 1 4,5 (ADAM metalopeptidase with trombospondin type 1 motif 4,5), NO – oxid dusnatý, VCAM-1 – cievná bunková adhezívna molekula 1 (vascular cell adhesion molecule 1), VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor)