

Leptyna w chorobach narządu ruchu

Terapia 5/2004. Reumatologia

Leptyna w chorobach narządu ruchu

Lek. med. Magdalena Kopeć, dr med. Anna Kotulska, prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii ŚLAM w Katowicach

Kierownik: prof. dr hab. med. Eugeniusz Józef Kucharz

Leptyna, nazywana hormonem sytości lub białkiem ob, jest produktem genu ob (1). Gen ten zlokalizowany jest u myszy na chromosomie 6, a u człowieka na chromosomie 7q32 (2).

Budowa i funkcja leptyny

Leptyna, zbudowana jest u myszy ze 167 reszt aminokwasowych, a u człowieka ze 166 reszt aminokwasowych i pełni kluczową rolę w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie a ilością spożywanego pokarmu i wydatkowaniem energetycznym (3,4). Brak prawidłowej leptyny, występujący u myszy będących homozygotami z punktową mutacją w 105 kodonie genu leptyny, powoduje m.in. hiperfagię, otyłość, cukrzycę, niepłodność i zaburzenia funkcji układu immunologicznego.

Masa cząsteczkowa hormonu wynosi 18 kDa, ale dopiero po odcięciu sekwencji sygnałowej, leptyna o masie cząsteczkowej 16 kDa zostaje uwolniona do krążenia (5). Leptyna w osoczu ma formę monomeryczną, lecz spotykana jest również jako dimer lub tetramer. We krwi występuje w postaci wolnej lub związanej ze stosunkowo słabo jeszcze poznanymi białkami (6).

Leptyna wytwarzana jest głównie przez komórki tkanki tłuszczowej żółtej, w mniejszym stopniu przez tkankę tłuszczową brunatną (1), ale także przez łożysko (7), żołądek

(6), mózg (9) i mięśnie szkieletowe (10). Glasow i wsp. (11) udowodnili, iż leptyna produkowana jest także przez ludzkie fibroblasty *in vitro* oraz *in situ* (bioptyaty skóry ludzkiej) i wykazuje działanie auto- i parakryne. Stężenie leptyny w osoczu ściśle zależy od masy tkanki tłuszczowej zawartej w organizmie. Dodatkowym czynnikiem, regulującym ilość krążącej leptyny, jest rozpuszczalny receptor dla białka ob, mający zdolność wiązania leptyny (12).

Okres półtrwania leptyny w osoczu wynosi od 25 min do 3 godzin (13). Po pokonaniu bariery krew-mózg, przy udziale transportu aktywnego, dociera ona do receptorów leptynowych Ob-R zlokalizowanych głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (podwzgórze). Receptor Ob-R wykryto także w narządach obwodowych m.in. w płucach, nerkach i mięśniach (14). Leptyna wywiera również wpływ na komórki tkanki tłuszczowej, komórki śródbłonna, komórki β trzustki oraz na limfocyty T (15).

Pod względem struktury receptor Ob-R zaliczany jest do rodziny receptorów cytokinowych. Opisano co najmniej 6 odmian receptora leptynowego, różniących się między sobą rozmiarem części wewnątrzkomórkowej (16,17). Istnieją dwie drogi przekazywania sygnałów z receptora leptynowego do wnętrza komórki: układ JAK-STAT (18) (Janus kinases-signal transducers and activators of transcription) lub aktywacja kaskady MAPK (mitogen-activated protein kinase) (19). Receptory leptynowe zostały zidentyfikowane głównie w podwzgórze (jądro łukowate, grzbietowo-przyśrodkowe, przykomorowe, brzuszno-przyśrodkowe i boczne) oraz w spłotach naczyńiówkowych mózgu (20). Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu. Największe stężenia leptyny w osoczu obserwuje się pomiędzy godziną 22.00 a 3.00 (szczyt ok. godz. 2.00), z czym związane jest prawdopodobnie zaprzestanie przyjmowania pokarmu w czasie snu (21). Do czynników stymulujących wydzielanie leptyny należą m.in.: przyjmowanie pokarmu, glikokortykosteroidy, estrogeny, insulina, a także TNF- α i interleukina-1 (22). Działanie hamujące ekspresję genu ob wykazują androgeny, hormon wzrostu

oraz stymulacja układu współczulnego (np. działanie niskiej temperatury, podawanie noradrenaliny), a także długotrwała głodówka (22).

Leptyna wydalana jest przez nerki. Wykazano zwiększenie stężenia leptyny w osoczu pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek (23).

Leptyna wykazuje liczne działania biologiczne. Jak wspomniano odgrywa kluczową rolę w procesie regulacji przyjmowania pokarmu, wydatkowania energetycznego, bierze udział w regulacji funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego (oś podwzgórze-przysadka-gonady, podwzgórze-przysadka-nadnercza, podwzgórze-przysadka-gruczoł tarczowy), a także wywiera wpływ na czynność komórek hematopoetycznych, limfocyty T, hepatocyty, trzustkę, mięśnie, tkankę tłuszczową (24,25,26). Stężenie leptyny ściśle koreluje z masą tkanki tłuszczowej i istotnie reaguje na zmiany ilości masy tłuszczowej organizmu. Na przykład utrata 10% masy ciała powoduje 50% zmniejszenie leptynemii (27). W przebiegu jadłowstrętu psychicznego stężenie leptyny w surowicy jest małe, ale zwiększa się wraz ze zwiększeniem masy ciała (28). Stężenie leptyny w surowicy jest większe u kobiet, nawet mimo porównywalnej z mężczyznami masy tkanki tłuszczowej (29).

Leptyna w działaniu związanym z kontrolą przyjmowania pokarmu działa antagonistycznie do neuropeptydu Y. W jądrze łukowatym podwzgórze syntetyzowany jest neuropeptyd Y (NPY), 36-aminokwasowy peptyd uwalniany w jądrze przykomorowym i grzbietowo-przyśrodkowym. Jego główna rola polega na nasilaniu łaknienia na drodze pobudzania receptorów Y1 i/lub Y5 (30). Leptyna hamuje wydzielanie NPY, a także innych oreksygenicznym (pobudzających łaknienie) neuropeptydów (31), jednocześnie zwiększając stężenie czynników anoreksygenicznym (hamujących łaknienie) (32).

Wiele badań skupia się na roli leptyny jako lipostatu. Leptyna bezpośrednio hamuje gromadzenie lipidów wewnątrzkomórkowych

przez redukcję syntezy kwasów tłuszczowych i triglicerydów, jednocześnie zwiększając oksydację kwasów tłuszczowych (33). Sugeruje się, że leptyna zwiększa stosunek krążącego glicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych (TAG/FFA), co ujemnie koreluje z otyłością (34). Jest to jeden z mechanizmów działania leptyny, prowadzący do zwiększenia wydatku energetycznego. Inny mechanizm polega na tzw. wycieku protonowym, czyli rozprężaniu fosforylacji oksydatywnej, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia produkcji ciepła, a zmniejszenia wytwarzania wiązań wysokoenergetycznych (35). Leptyna, poza ośrodkową regulacją przyjmowania pokarmu, działa również bezpośrednio na metabolizm wielu komórek obwodowych, na powierzchni których zlokalizowane są receptory dla produktu genu *ob*. Leptyna pełni istotną rolę w procesie dojrzewania płciowego. Działając na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, stymuluje uwalnianie m.in. folitropiny i lutropiny (36). Wpływa również na układ sercowo-naczyniowy, regulując ciśnienie tętnicze krwi (37). Występowanie receptorów *ob* stwierdzono także w śródbłonku. Leptyna odgrywa ważną rolę w procesie angiogenezy (38).

Pełna wersja artykułu do pobrania w pliku pdf.

[09_Leptyna_w_chorobach_narzadu_ruchu.pdfDownload](#)