Omentyna – nowy biomarker w medycynie?

Część 1.

Ewa Waluga¹, Katarzyna Komosińska-Vassev², Jacek Szczepański¹, Paweł Olczyk¹

¹ Zakład Farmacji Aptecznej Katedry Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Ewa Waluga, Zakład Farmacji Aptecznej Katedry Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytetu Medyczny w Katowicach, ul. Kasztanowa 3, 41–200 Sosnowiec, e-mail: ewa.waluga@gmail.com

Wstęp

Tkanka tłuszczowa była pierwotnie uważana za narząd magazynujący triacyloglicerole. Jednak ostatnie dekady przyniosły szereg nowych wiadomości dotyczących biologii i biochemii tkanki tłuszczowej. Dowiedziono, iż tkanka tłuszczowa to metabolicznie aktywny organ zdolny do syntezy związków biologicznie czynnych, biorących udział w homeostazie organizmu [1].

Tkanka tłuszczowa występuje w postaci dwóch typów tkanek: białej (WAT) i brunatnej (BAT). WAT (zwana także tkanką tłuszczową żółtą) składa się z komórek wielokątnych, tworzących ściśle upakowaną sieć. WAT rozwija się z mezenchymy, z której powstają preadipocyty, zawierające małe wakuole tłuszczowe. Preadipocyty są komórkami będącymi prekursorami dojrzałych adipocytów. Preadipocyty mogą przekształcać się w adipocyty lub komórki makrofagopodobne [1, 2]. Adipocyty białej tkanki tłuszczowej mają wielkość 60–100 µm, a brunatnej tkanki tłuszczowej 30–40 µm [3].

Tkanka tłuszczowa zawiera adipocyty a także komórki zrębu naczyniowego, składającego się z komórek krwi, komórek śródbłonna, fibroblastów, pericytów oraz komórek prekursorowych tkanki tłuszczowej [1]. Adipocyty posiadają receptory, które pośredniczą w interakcjach tkanki tłuszczowej z komórkami układu nerwowego, kostnego, odpornościowego i dokrewnego [4].

BAT występuje u człowieka tylko w okresie poporodowym trwającym około 6–8 tygodni, po tym okresie zanika. Zadaniem BAT jest wytwarzanie ciepła z metabolizowanego tłuszczu. BAT w niewielkich

Omentin – a novel biomarker in medicine? (Part 1) · Adipose tissue is a metabolically active organ capable of synthesising biologically active compounds involved in homeostasis of the organism. Compounds secreted by adipose tissue include, among others adipokines. Among many adipokines, a relatively newly described adipokine is omentin. The expression of omentin in human adipose tissue was discovered in 2005. Omentin is encoded by gene which lie near one of a gene locus potentially related to diabetes type 2. Therefore, omentin can regulate insulin sensitivity of tissues. Omentin is probably an adipokine which protects organism against the development of metabolic diseases ex. insulinresistance, associated with obesity. A reduced concentration of serum omentin is associated with an increased risk of metabolic diseases (obesity and diabetes), and can be a biomarker of assessment of such a risk.

Keywords: omentin, adipose tissue, adipokines, diabetes mellitus, insulin resistance

© Farm Pol, 2018, 74(9): 535–541

ilościach wytwarza leptynę, brak natomiast danych co do wytwarzania przez BAT omentyny [1].

Tkanka tłuszczowa pełni w organizmie wiele istotnych funkcji. Odpowiada m.in. za magazynowanie energii w postaci tłuszczu i uwalnianie tej energii w sytuacji ujemnego bilansu energetycznego. Odpowiada także za metabolizm ogólnoustrojowy, termozolację ciała, immunomodulację, jak również osłonę i amortyzację narządów wewnętrznych przed urazami [5]. Stanowi ważny organ endokrynną odpowiedzialny za syntezę i wydzielanie hormonów [1, 3, 6]. Zawiera receptory komórkowe dla hormonów modulujących metabolizm tłuszczu

Wykaz skrótów

- Akt – kinaza białkowa B (ang. protein kinase B, PKB)
- Apo E – apolipoproteina E (ang. apolipoprotein E)
- BAT – brązowa tkanka tłuszczowa (ang. brown adipose tissue)
- BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
- CETP – białko transportujące estry cholesterolu (ang. cholesteryl ester transfer protein)
- CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
- HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
- HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. high density lipoproteins)
- IL – interleukina (ang. interleukin)
- JNK – kinaza JNK (ang. C-Jun N-terminal kinases)
- LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)
- LPL – lipaza lipoproteinowa (ang. lipoprotein lipase)
- MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. monocyte chemoattractant protein-1)
- mRNA – matrycowy (informacyjny, przekaznikowy) RNA (ang. messenger RNA)
- PAI 1 – inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. plasminogen activator inhibitor 1)
- RBP – białko wiążące retinol (ang. retinol binding protein)
- TGF- β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor β)
- TNF- α – czynnik martwicy guza (ang. tumor necrosis factor)
- VCAM 1 – naczyniowa cząsteczka adhezyjna-1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1)
- VEGF – czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (ang. vascular endothelial growth factor)
- WAT – biała tkanka tłuszczowa (ang. white adipose tissue)

(hormonu wzrostu, insuliny, glikokortykosteroidów, hormonów tarczycy, noradrenaliny). Wpływa także w zróżnicowany sposób na podwzgórze, trzustkę, wątrobę, mięśnie szkieletowe i układ odpornościowy. Komórki tłuszczowe wytwarzają wiele cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, chemokin oraz mają wpływ na funkcję monocytów i makrofagów [1, 5]. Poszczególne regiony tkanki tłuszczowej różnią się zdolnością do wydzielania adipokin i cytokin, składem komórkowym oraz ilością adipocytów [1, 7].

Adipokiny

Adipokiny (adipocytokiny) to białkowe substancje bioaktywne, wytwarzane przez adipocyty, komórki zrębu naczyniowego, komórki śródbłonnki, pericyty, komórki prekursorowe tkanki tłuszczowej czy komórki układu odpornościowego [1, 2, 4, 8].

Adipokiny to grupa około 600 bioaktywnych substancji. Adipokiny pełnią w tkance tłuszczowej rolę podobną jak hormony: działając na drodze auto-, para- i endokrynej modulują funkcje immunologiczne organizmu oraz przemiany

metaboliczne w komórkach ssaków [2, 9, 10, 11]. Przypuszcza się także, że adipokiny pełnią rolę w utrzymaniu odpowiedniego bilansu energetycznego [12].

Do adipokin należą m.in. adiponektyna, adiposyna, angiotensynogen, apolipoproteina E (apo E), białko chemotaktyczne dla monocytów (MCP-1), białko C-reaktywne (CRP), białko transportujące estry cholesterolu (CETP), białko wiążące retinol (RBP), czynnik martwicy nowotworu (TNF- α), haptoglobina, waspina, inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1), interleukiny (IL-1, IL-6, IL-10, IL-1a, IL-1b), leptyna, lipaza lipoproteinowa (LPL), metalotioneina, rezystyna, transformujący czynnik wzrostowy β (TGF β), tromboplastyna, wisfatyna oraz omentyna. Spośród wymienionych adipokin stosunkowo nowo poznаныmi adipokinami są omentyna oraz waspina [2, 10, 13].

Proces starzenia się ustroju determinuje zmianę profilu adipokin, co jest prawdopodobnie spowodowane zwiększeniem ilości trzewnej tkanki tłuszczowej, a także nasilającym się procesem zapalnym w organizmie [12]. Badania dotyczące wpływu starzenia organizmu na stężenie różnych adipokin we krwi wykazały, że u ludzi długowiecznych stężenie adipokin we krwi, wywierających korzystny wpływ na organizm, takich jak np. adiponektyna, jest wysokie. Ponadto, współwystępujące wysokie stężenie adiponektyny i omentyny we krwi oraz mała ilość tłuszczu trzewnego, a także insulinowrażliwość predysponują do długiego życia. Dodatkowo wykazano, że intensywny wysiłek fizyczny powoduje zwiększenie stężenia adipokin wywierających dobroczynny wpływ na organizm, prowadzi do zmniejszenia ilości tłuszczu trzewnego, stymuluje insulinowrażliwość oraz wpływa korzystnie na profil lipidowy [12].

Zmiany stężenia adipokin we krwi mogą wywierać także niekorzystny wpływ na organizm i współuczestniczyć w rozwoju niektórych jednostek chorobowych, tj. cukrzycy czy otyłości. Zaburzenie syntezy niektórych adipokin, np. leptyny, TNF- α , IL-6 czy rezystyny wiąże się z zapoczątkowaniem procesu kancerogenezy [8, 14]. Inne adipokiny, jak np. adiponektyna, której stężenie we krwi jest obniżone w otyłości, mogą wykazywać funkcję antykancerogenną [14].

Omentyna – nowo opisana adipokina

Ekspresję omentyny w ludzkiej tkance tłuszczowej odkryto w 2005 r. [15, 16]. Omentyna syntetyzowana jest głównie w tkance tłuszczowej trzewnej, w której zawartość omentyny jest około 20 razy większa niż w tkance tłuszczowej podskórnej [17]. Omentyna występuje w postaci dwóch izoform (omentyna-1 i omentyna-2), przy czym sekwencja

aminokwasów omentyny-1 i omentyny-2 jest w 83% homologiczna [18, 19]. Gen omentyny jest złożony z 8 egzonów oraz 7 intronów i znajduje się na chromosomie 1q22-q23 [20]. Gen omentyny ulega ekspresji głównie w komórkach zrębu trzewnej tkanki tłuszczowej, a także w fibroblastach, makrofagach, komórkach śródbłonna, tkance tłuszczowej sutka oraz w nasierdziu [21].

Omentyna prawdopodobnie jest wydzielana przed komórki podścieliska tkanki tłuszczowej i adipocyty, a nie jak wcześniej sądzono tylko przez adipocyty [21]. Badano ekspresję mRNA omentyny w wycinkach tkanki tłuszczowej pobranych od pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym lub bariatrycznym. Najwyższą ekspresję mRNA omentyny wykazano w komórkach zrębu trzewnej tkanki tłuszczowej. Ekspresja mRNA omentyny w tkance tłuszczowej gruczołów sutkowych była prawie 30 razy mniejsza, w tkance tłuszczowej podskórnej górnej części klatki piersiowej prawie 20 razy mniejsza, w pozostałych tkankach tłuszczowych podskórnych 100 razy mniejsza niż w nasierdziu. Ekspresja mRNA omentyny w adipocytach była prawie 10 razy mniejsza w porównaniu do ekspresji w nasierdziu [21].

Podczas syntezy omentyny powstaje prekursor białka o masie 35 kDa składający się z 313 aminokwasów, z czego 16 aminokwasów stanowi N-terminalny peptyd sygnałowy [22]. W strukturze tego prekursora wyróżnia się domenę fibrynogenopodobną, która znajduje się przy aminokwasach 38–82, a także lektynopodobną, przy aminokwasach 37–313. Masa cząsteczki omentyny wynosi 38–40 kDa [23]. Formą omentyny, która występuje i funkcjonuje w organizmie jest glikozylowany trimer o masie cząsteczkowej około 120 kDa [22].

Omentyna-1 jest główną izoformą omentyny krążącą we krwi [24]. Omentyna-2 nie jest wykrywalna we krwi, natomiast można ją wykryć w świetle jelita, gdzie jest wydzielana [21].

Omentyna-1 (nazywana także interlektyną-1) jest nowym typem zależnej od wapnia lektyny z powinowactwem do reszty galakto-furanozylowej (składnika patogenów i immunogenów). Ze względu na powinowactwo omentyny-1 do reszty galakto-furanozylowej uważa się, że omawiana adipokina może brać udział w rozpoznawaniu konkretnych patogenów bakteryjnych [20, 25]. Omentyna-1 ulega ekspresji w jelitowych komórkach Penetha, gdzie bierze udział w mechanizmach obronnych przeciwko bakteriom chorobotwórczym, w mięśniu sercowym, śledzionie, grasicy, macicy i łożysku. Omentyna-1 ulega ekspresji także w gonadach, żołądku, węzłach chłonnych, płucach i jajniku [19, 22, 25].

Nie ma jednoznacznych badań świadczących o tym czy ekspresja mRNA omentyny-1 w tkance

tłuszczowej oraz stężenia omentyny-1 we krwi są wyższe u kobiet czy u mężczyzn [21]. Tan i wsp. wykazali, że ekspresja mRNA omentyny-1 w tkance tłuszczowej oraz stężenie omentyny-1 we krwi wykazuje odwrotną korelację ze stężeniem 17-estradiolu [26].

Badania przeprowadzone przez Stojewską i wsp. wykazały, że stężenie omentyny w surowicy zdrowych, donoszonych noworodków płci żeńskiej jest niższe niż u zdrowych, donoszonych noworodków płci męskiej [27].

Rola omentyny w cukrzycy i innych chorobach metabolicznych

Badania prowadzone nad omentyną dotyczą przede wszystkim roli, jaką odgrywa w chorobach metabolicznych. Wiadomo, że zmniejszone stężenie omentyny-1 we krwi jest powiązane ze zwiększeniem ryzyka występowania chorób metabolicznych. Omentyna może być dodatkowym biomarkerem chorób metabolicznych [28].

Badania dotyczące powiązania przeciwzapalnych cytokin z ryzykiem występowania cukrzycy typu 2 dowodzą, że niektóre cytokiny, szczególnie omentyna i adiponektyna, mogą być bezpośrednio lub pośrednio związane z hamowaniem rozwoju cukrzycy typu 2 [29, 30]. Omentyna jest kodowana przez gen, który znajduje się w pobliżu *locus* jednego z genów mających związek w cukrzycę typu 2 [22].

Omentyna-1 może oddziaływać jak czynnik endokrynni wpływający na mięśnie i wątrobę, zwiększając wrażliwość na insulinę [31, 32]. Oznaczanie stężenia omentyny-1 we krwi może być przydatne do wykrywania początku cukrzycy typu 2 [33]. Badania prowadzone *in vitro* wykazały, że omentyna zwiększa insulinowrażliwość tkanek oraz stymulowany insuliną wychwyt glukozy w ludzkich adipocytach tkanki podskórnej i trzewnej [19, 22, 34, 35]. Ponadto omentyna powoduje wyzwolenie sygnalizacji kinazy białkowej B (Akt), przekazującej sygnały insulinowe wewnątrz komórki, zarówno przy braku, jak i w obecności insuliny. Obniżone stężenie omentyny we krwi obserwuje się u pacjentów z nadwagą i otyłością, również u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy cierpiących na cukrzycę typu 2 [19].

Kukla i wsp. oraz Lis i wsp. uważają, że omentyna zwiększa stymulowany insuliną wychwyt zwrotny glukozy poprzez wzrost fosforylacji kinazy białkowej B (PKB/Akt) w adipocytach tkanki podskórnej i trzewnej, co zwiększa wrażliwość tych tkanek na insulinę. Aktywacja kinazy aktywowanej 5'AMP (AMPK) przez omentynę może powodować zahamowanie glukoneogenezy oraz obniżanie stężenia glukozy we krwi [20, 36, 37].

Omentyna poprawia insulinowrażliwość poprzez działanie miejscowe i ogólnoustrojowe [22, 38, 39]. Poprzez działanie parakryne wpływa na dystrybucję tkanki tłuszczowej i stymuluje metabolizm glukozy. Nie wpływa jednak na podstawowy transport glukozy. Omentyna może stanowić swoisty łącznik pomiędzy tkanką tłuszczową, śródblonkiem oraz czynnikami zapalnymi i infekcyjnymi. Jako lektyna, omentyna może być także receptorem dla polisacharydów otoczek bakteryjnych [22]. W jelitach prawdopodobnie uczestniczy w procesach obronnych przeciw infekcjom bakteryjnym [21].

Badania dotyczące stężenia omentyny-1 we krwi u kobiet z insulinopornością i cukrzycą typu 2, prowadzone przez Gürsoya i wsp. wykazały, że stężenie tej adipokiny odwrotnie koreluje z występowaniem cukrzycy typu 2. Stężenie omentyny-1 we krwi jest niskie u kobiet chorych na cukrzycę typu 2 oraz opornych na insulinę. Wysokie stężenie glukozy i insuliny we krwi oraz insulinoporność mogą mieć represyjny wpływ na stężenie omentyny-1 we krwi [40]. Nanda i wsp. badali związek stężenia we krwi omentyny-1, insulinoporności i cukrzycy typu 2. Wyniki badań wykazały, że stężenie omentyny-1 we krwi u osób z cukrzycą typu 2 było niskie oraz korelowało ujemnie ze stężeniem glukozy i insuliny we krwi oraz HOMA-IR [41].

Leczenie cukrzycy typu 2 gliklazidem i metforminą może mieć wpływ na stężenie omentyny-1 we krwi u pacjentów z tym schorzeniem. Al-Gareeb i wsp. badali zmiany stężenia omentyny we krwi u pacjentów leczonych metforminą oraz metforminą w połączeniu z gliklazidem. U pacjentów leczonych metforminą stężenie omentyny-1 we krwi było wyższe w porównaniu ze stężeniem omentyny-1 we krwi przed włączeniem leczenia. Podawany pacjentom wraz z metforminą, gliklazyd powodował równocześnie znaczące zmniejszenie stężenia omentyny-1 we krwi w porównaniu do wyników przed włączeniem leczenia. Dodanie do terapii metforminą gliklazidu może polepszyć terapeutyczne działanie metforminy, osłabiając jednocześnie kardioprotekcyjne działanie omentyny-1, poprzez zmniejszenie stężenia omentyny-1 we krwi. Zmniejszenie stężenia omentyny-1 we krwi skutkuje zmniejszeniem supresji TNF- α , co prowadzi do rozwoju procesu zapalnego [24].

Omentyna-1 jest adipokiną, która prawdopodobnie chroni przed rozwojem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości [15]. Stężenie omentyny-1 we krwi rośnie wraz z utratą masy ciała [29]. Stężenie omentyny-1 we krwi jest zmniejszone w warunkach związanych z występowaniem insulinoporności, np. w otyłości [37]. Badania prowadzone przez Herdera i wsp. potwierdziły dodatnią korelację między stężeniem we krwi

omentyny-1 i stężeniem we krwi cholesterolu HDL oraz odwrotną korelację między stężeniem we krwi omentyny-1 i triglicerydów, natomiast nie wykazano związku między stężeniem omentyny-1 we krwi a stężeniem we krwi cholesterolu LDL. Korelacje te były niezależne od wieku, płci, BMI, stylu życia, występującego nadciśnienia czy zażywania leków wpływających na stężenie cholesterolu we krwi. Wysłunięto hipotezę, że omentyna-1 wpływa na wzrost stężenia adiponektyny we krwi, co może wpływać korzystnie na profil lipidowy [42, 43]. Wykazano także ujemną korelację stężenia omentyny-1 we krwi z HbA1c [25, 44].

Badania prowadzone w warunkach *in vitro* wykazały, że omentyna-1 działa bezpośrednio przeciwzapalnie w różnych typach tkanek, jednak wiedza dotycząca hamowanej przez omentynę-1 kaskady sygnałowej procesu zapalnego jest ograniczona. Omentyna-1 prawdopodobnie odgrywa rolę przeciwzapalną zapobiegając ekspresji VCAM 1 indukowanej przez TNF- α w komórkach mięśni gładkich. Sugeruje się także, że omentyna-1 hamuje ekspresję VCAM 1 indukowaną przez TNF- α poprzez zapobieganie aktywacji białka p38 i JNK, oraz częściowo poprzez zahamowanie wytwarzania ponadtlenków. Wiadomo, że omentyna wiąże się z białkiem laktoferyną mającym związek z insulinopornością [42, 45].

Lesna i wsp. oceniali wpływ zmniejszenia masy ciała na metabolizm cholesterolu i stężenie omentyny-1 we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 1. Badania te wykazały, że zmniejszenie masy ciała czy ilości tkanki tłuszczowej nie wystarczy, by stężenie omentyny-1 we krwi uległo zmianie. Proces prowadzący do zwiększenia stężenia omentyny-1 we krwi następuje w przypadku reorganizacji tkanki tłuszczowej spowodowanej m.in. długoterminową dietą. Wyciągnięte wnioski sugerowały, że omentyna-1 może aktywować kinazę białkową aktywowaną 5'AMP, która działa jako silny inhibitor syntezy endogennego cholesterolu. Można więc przypuszczać, że omentyna-1 przyczynia się do regulacji syntezy cholesterolu za pośrednictwem poprzez zwiększenie aktywności kinazy białkowej aktywowanej 5'AMP [46].

Anoreksja i otyłość są chorobami metabolicznymi będącymi dwoma skrajnościami. Obie w konsekwencji powodują zmiany o podłożu hormonalnym, metabolicznym i zapalnym. Badania sugerują, że omentyna-1 może mieć wpływ na apetyt. Przykładem są badania przeprowadzone przez Oświęcimską i wsp. z udziałem kobiet w wieku 16 lat. Stężenie omentyny-1 we krwi u kobiet w wieku 16 lat z anoreksją było znacząco wyższe niż u kobiet w tym samym wieku bez anoreksji. Można stwierdzić, że omentyna-1 jest wyznacznikiem stanu odżywienia, odzwierciedlającym też masę ciała [47].

Zawartość omentyny-1 w tkance tłuszczowej trzewnej jest istotnie niższa u kobiet z zespołem metabolicznym niż u kobiet, u których nie wystąpił zespół metaboliczny [48]. Kobiety, u których stężenie omentyny-1 we krwi jest wysokie, mają niskie BMI. Stężenie omentyny koreluje ujemnie z obwodem talii, wskaźnikiem HOMA, a dodatkowo ze stężeniem adiponektyny i (jak wyżej wspomniano) HDL. Ta zależność może być wykorzystana w celu zastosowania omentyny-1 jako biomarkera predyspozycji do otyłości lub jako czynnika, który przeciwdziała stanom otyłości i ich patologicznym konsekwencjom [49].

Badania na temat ekspresji mRNA omentyny u osób otyłych z cukrzycą typu 2 prowadzone były m.in. przez Urbanową i wsp. Wykazały, że u pacjentów otyłych z współwystępującą cukrzycą typu 2 stężenie omentyny-1 we krwi jest niższe w porównaniu do pacjentów zdrowych, jednak ekspresja mRNA omentyny w podskórnej tkance tłuszczowej nie zmienia się. W prowadzonych przez Urbanową badaniach oceniano także wpływ laparoskopowej resekcji żołądka na stężenie omentyny-1 we krwi. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 po bariatrycznej rękawowej resekcji żołądka nastąpiło zmniejszenie stężenia omentyny-1 we krwi, natomiast ekspresja mRNA omentyny w podskórnej tkance tłuszczowej została niezmieniona. Wyniki badań sugerują, że wzrost stężenia omentyny-1 we krwi wraz z redukcją ekspresji mRNA omentyny w podskórnej tkance tłuszczowej po bariatrycznej laparoskopowej resekcji żołądka może poprawić przemianę materii, a także przyczynić się do trwałej redukcji masy ciała [50]. Badania dotyczące stężenia omentyny-1 w łożysku i tkance tłuszczowej u kobiet otyłych w ciąży wykazują, że stężenie omentyny-1 w łożysku i tkance tłuszczowej jest u tych kobiet niższe niż u kobiet z prawidłową masą ciała [25, 51].

Przewlekła hiperglikemia występująca u chorych z cukrzycą prowadzi do poważnych i licznych uszkodzeń oraz zaburzeń funkcji oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń. Jednym z najpoważniejszych powikłań pojawiających się w przebiegu cukrzycy jest retinopatia cukrzycowa. Duża ilość mediatorów zapalnych bierze udział w powstawaniu retinopatii. Angiogeneza jest kluczowym mechanizmem, na drodze którego dochodzi do powstawania retinopatii cukrzycowej. Omentyna-1 może znacząco zmniejszać indukowaną przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) angiogenezę w ludzkich mikronaczyniowych komórkach śródbłonna. Sugeruje to, że omentyna-1 może odgrywać rolę protekcyjną w cukrzycy [52].

Ważnym i wiążącym się z poważnymi konsekwencjami zaburzeniem metabolicznym jest cukrzyca ciążowa. Ten rodzaj cukrzycy występuje

tylko w ciąży, co oznacza, że pacjentki przed zajściem w ciążę nie miały cukrzycy. Po rozwiązaniu cukrzyca wycofuje się. Ludzkie łożysko wydziela omentynę-1, a ilość wydzielanej omentyny-1 jest wyraźnie większa niż ilość omentyny-1 wydzielanej przez tkankę tłuszczową. W pierwszym trymestrze ciąży stężenie omentyny-1 we krwi jest wyższe niż w drugim. Sugeruje to zwiększony klirens omentyny-1 w późniejszym okresie ciąży lub zmniejszenie wydzielania omentyny-1 przez tkankę tłuszczową. W cukrzycy ciążowej stężenie omentyny-1 we krwi u kobiet nieotyłych z tą jednostką chorobową jest niższe w porównaniu do nieotyłych kobiet bez cukrzycy ciążowej. Jednak nie ma różnicy w stężeniu omentyny-1 we krwi między grupą kobiet otyłych z cukrzycą ciążową i grupą kobiet otyłych bez cukrzycy ciążowej [53].

Badania przeprowadzone z udziałem kobiet z cukrzycą typu 1 wykazały, że stężenie omentyny-1 we krwi u tych kobiet było zmniejszone w porównaniu do kobiet, u których nie występuje cukrzyca typu 1 [25, 54]. Różnorodne badania nie wykazały istotnych różnic między stężeniem omentyny-1 we krwi na czczo i po posiłku u osób z cukrzycą typu 1 [55].

Podsumowanie

Omentyna jest adipokiną wytwarzaną przez komórki tkanki tłuszczowej. Występuje w postaci dwóch izoform (1 i 2), jednak tylko omentyna-1 jest izoformą występującą w osoczu. Jest to stosunkowo niedawno odkryta adipokina, która może mieć wielokierunkowe działanie. Badania nad omentyną-1 dotyczą przede wszystkim roli, jaką odgrywa w różnego rodzaju zaburzeniach metabolicznych. Przypuszcza się, że zmniejszenie stężenia omentyny-1 we krwi wiąże się z insulinoopornością, rozwojem cukrzycy typu 2, otyłości i zespołu metabolicznego.

Otrzymano: 2018.08.02 · Zaakceptowano: 2018.08.20

Piśmiennictwo

1. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R.: Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013, 2: 191–200.
2. Niedzwiedzka-Rystwej P., Deptuła W.: Tkanka tłuszczowa a układ odpornościowy. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 15(2): 101–105.
3. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Cardoso Alonso-Vale M.I., Lima F.B.: Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria* 2007.
4. Mądro E., Małecka-Massalska E.: Naciskiśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej u kobiet w okresie premenopauzy – aspekty hormonalne i patofizjologiczne. *Zdr Publ.* 2010, 120(4): 426–430.
5. Nascimento C.M., Ribeiro E.B., Oyama L.M.: Metabolism and secretory function of white adipose tissue: effect of dietary fat. *An Acad Bras Cienc.* 2009, 81(3): 453–466.
6. Niemczyk S., Romejko-Ciepielewska K., Niemczyk L.: Zaburzenia funkcji hormonalnej tkanki tłuszczowej oraz zaburzenia w zakresie hormonów płciowych u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Endokrynol Pol.* 2012, 63(2): 148–155.

7. Rezaee F., Dashty M.: Role of adipose tissue in metabolic system disorders adipose tissue is the initiator of metabolic diseases. *J Diabetes Metab.* 2013, 513: 1–9.
8. Schleinitz D.: Genetic determination of serum levels of diabetes-associated adipokines. *Rev Diabet Stud.* 2015, 12(3–4): 277–298.
9. Balistreri C.R., Caruso C., Candore G.: The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2010, Article ID 802078: 1–19.
10. Freitas Lima L.C., Braga V. de A., Socorro de França Silva M., Campos Cruz J., Sousa Santos S., Oliveira Monteiro M., Moura Balarini C.: Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. *Front Physiol.* 2015, 6: 304.
11. Jasińska A., Pietruczuk M.: Adipocytokiny – białka o wielokierunkowym działaniu. *Diagn Lab.* 2010, 46: 331–338.
12. Adamiak P., Łącka K.: Adipose tissue, adipokines and aging. *Pol. Merkury Lekarski* 2016, 40(236): 122–128.
13. Andrade-Oliveira V., Câmara N., Moraes-Vieira P.: Adipokines as Drug Targets in Diabetes and Underlying Disturbances. *J Diabetes Res.* 2015; Article ID 681612.
14. Cabia B., Andrade S., Carreira M.C., Casanueva F.F., Crujeiras A.B.: A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis. *Obes Rev.* 2016, 17(4): 361–376.
15. Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Orlik B., Handzlik G., Juszyk L.: Nowe adipokiny – korzystne czy niekorzystne w aspekcie patogenezy insulinooporności?. *Endokrynol Otyłość.* 2009, 5(4): 236–244.
16. Schäffler A., Neumeier M., Herfarth H., Fürst A., Schölmerich J., Büchler C.: Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta.* 2005, 30, 1732(1–3): 96–102.
17. Shen X.D., Zhang L., Che H., Zhang Y., Yang C., Zhou J., Liang C.: Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer. *Cytokine.* 2016, 77: 50–55.
18. Hamnvik O.P.R., Thakkar B., Chamberland J., Aronson K., Schneider B., Christos S., Mantzoros C.S.: Omentin-1 levels are reduced by pharmacologic doses of leptin, but remain unaffected by energy deprivation and display no day-night variation. *Int J Obes (Lond).* 2015, 39(2): 260–264.
19. Halabis M., Dziedzic M., Warchulinska J., Kaznowska-Bystryk I., Sol-ski J.: Omentin – a new adipokine with many roles to play. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2015, 28(3): 176–180.
20. Kukla M., Waluga M., Adamek B., Zalewska-Ziob M., Kasperczyk J., Gabriel A., Buldak R.J., Sobala-Szczygieł B., Kępa L., Ziora K., Żwir-ska-Korczala K., Surma E., Sawczyn T., Hartleb M.: Omentin serum concentration and hepatic expression in chronic hepatitis C patients – together or apart?. *Pol J Pathol.* 2015, 66(3): 231–238.
21. Ziora K., Suwała A., Ziora-Jakutowicz K.: Omentyna – hormon tkan-ki tłuszczowej i jego znaczenie w stanach otyłości. *Endokrynol. Ped.* 2012, 4(41): 73–80.
22. Szopa M., Skupień J.: Omentyna – nowa adipokina w kontekście za-łożenia nowej definicji zespołu metabolicznego (IDF 2015). *Diabetol Prakt.* 2007, 8(1): 35–39.
23. Zirlik S., Hildner K.M., Targosz A., Neurath M.F., Fuchs F.S., Brzo-zowski T., Konturek P.C.: Melatonin and omentin: influence factors in the obstructive sleep apnoea syndrome?. *J Physiol Pharmacol.* 2013, 64(3): 353–360.
24. Al-Gareeb A.I., Alrubai H.F., Suliaman S.M.: Effects of gliclazide add on metformin on serum omentin-1 levels in patients with type 2 dia-betes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016, 20(2): 195–198.
25. Katsi V., Vamvakou G., Lekakis J., Tousoulis D., Stefanadis C., Makris T., Kallikazaros I.: Omentin, fat and heart: classical music with new instruments. *Heart, Lung and Circulation.* 2014, 23: 802–806.
26. Tan B.K., Adya R., Farhatullah S., Lewandowski K.C., O'Hare P., Leh-nert H., Randevara H.S.: Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syn-drome. Ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glu-cose. *Diabetes.* 2008, 57: 801–808.
27. Stojewska M., Szymańska A., Wiśniewska-Ulfik D., Kwiatkowska-Gruca M., Sadownik B., Mazur B., Godula-Stuglik U.: Stężenie lepty-ny i omentyny-1 w surowicy u eutroficznych, zdrowych noworod-ków donoszonych. *Pediatr Pol.* 2014, 89(5): 323–328.
28. Shibata R., Ouchi N., Takahashi R., Terakura Y., Ohashi K., Ikeda N., Higuchi A., Terasaki H., Kihara S., Murohara T.: Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2012, 4(37): 1–4.
29. Herder C., Carstensen M., Ouwens D. M.: Anti-inflammatory cy-tokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.*, 2013; 15(Suppl. 3): 39–50.
30. Wittenbecher C., Menzel J., Carstensen-Kirberg M., Biemann R., di Giuseppe R., Fritsche A., Isermann B., Herder C., Aleksandrova K., Boeing H., Weikert C., Schulze M.B.: Omentin-1, adiponectin, and the risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016, 39: e79–e80.
31. Nassif W.M.H., Amin A.I., Hassan Z.A., Abdelaziz D.: Changes Of Se-rum Omentin-1 Levels And Relationship Between Omentin-1 And Insulin Resistance In Chronic Hepatitis C Patients. *EXCLI* 2013, 12: 924–932.
32. Pan B.L., Ma R.M.: Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016, 36(9): 1231–1236.
33. Sperling M., Grzelak T., Pelczyńska M., Jasińska P., Bogdański P., Pu-pek-Musialik D., Czyżewska K.: Concentrations of omentin and va-spin versus insulin resistance in obese individuals. *Biomed Pharma-cother.* 2016, 83: 542–547.
34. Yang R.Z., Lee M.J., Hu H., Pray J., Wu H.B., Hansen B.C., Shuldiner A.R., Fried S.K., McLenithan J.C., Gong D.W.: Identification of omen-tin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: pos-sible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Me-tab.* 2006, 290: E1253–E1261.
35. Jialal I., Devaraj S., Kaur H., Adams-Huet B., Bremer A.A.: Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and pla-sma in nascent metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98(3): E514–E517.
36. Bergmann K., Olender K., Odrowąż-Sypniewska G.: Rola otyłości i stanu zapalnego w cukrzycy typu 2 – znane fakty, nowe kontro-wersje. *Diagn Lab.* 2012, 48(3): 313–322.
37. Lis I., Pilarski L., Bogdański P.: Omentin – a newly-discovered adi-pocytokine in insulin resistance pathogenesis. *Pol Merkury Lekarski.* 2015, 39(229): 56–60.
38. Alissa E.M., Al-Salmi M.M., Alama N., Ferns G.: Serum omen-tin-1 concentrations and biochemical markers of chronic subclini-cal inflammation in obese subjects. *Int J Clin Cardiol.*, 2015; 2:8.
39. Yamawaki H., Kuramoto J., Kameshima S., Usui T., Okada M., Hara Y.: Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular in-flammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Com-mun.* 2011, 408(2): 33–343.
40. Gürsoy G., Kınap N.G., Esbah O., Acar Y., Demirba B., Öztürk A.: The relationship between plasma omentin-1 levels and insulin resi-stance in newly diagnosed type 2 diabetic women. *Clinical Reviews and Opinions.*, 2010, 2(4): 49–54.
41. Nanda B., Mahapatra S., Devi N., Swain S., Padhy R., Rattan R.: Stu-dy of serum omentin-1 in relation to insulin resistance in type II dia-betes mellitus. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2015, 14(12): 12–21.
42. Herder C., Ouwens D.M., Carstensen M., Kowall B., Huth C., Meis-inger C., Rathmann W., Roden M., Thorand B.: Adiponectin may me-diate the association between omentin, circulating lipids and insu-lin sensitivity: results from the KORA F4 study. *European Journal of Endocrinology* 2015, 172: 423–432.
43. Vu A., Sidhom M.S., Bredbeck B.C., Kosmiski L.A., Aquilante C.L.: Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 con-centrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2014, 6(4): 1–9.
44. Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R., Takahashi R., Takeshita K., Kata-oka Y., Ohashi K., Ikeda N., Kihara S., Murohara T.: Circulating omen-tin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011, 219(2): 811–814.
45. Kazama K., Usui T., Okada M., Hara Y., Yamawaki H.: Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced su-peroxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharma-col.* 2012, 686(1–3): 116–123.
46. Lesná J., Tichá A., Hyšpler R., Sobotka L., Zadák Z., Šmahelová A.: Omentin-1 plasma levels and cholesterol metabolism in obese pa-tients with diabetes mellitus type 1: impact of weight reduction. *Nu-trition & Diabetes.* 2015, 5: 1–6.
47. Oświęcimska J., Suwała A., Świętochowska E., Ostrowska Z., Gor-czyca P., Ziora-Jakutowicz K., Machura E., Szczepańska M., Kukla M., Stojewska M., Ziora D., Ziora K.: Serum omentin levels in ado-lescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiol. Res.* 2015, 64: 701–709.
48. Auguet T., Quintero Y., Riesco D., Moranchó B., Terra X., Crescenti A., Broch M., Aguilar C., Olona M., Porras J.A., Hernandez M., Sabench F., Castillo D., Richart C.: New adipokines vaspin and omentin. Cir-culating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics* 2011, 12:60; 1–8.
49. De Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C.: Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes.* 2007, 56: 1655–1661.
50. Urbanová M., Dostálová I., Trachta P., Drápalová J., Kaválková P., Haluzíková D., Matoulek M., Lacinová Z., Mráz M., Kasalický M.,

- Haluzik M.: Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Physiol. Res.* 2014, 63: 207–218.
51. Barker G., Lim R., Georgiou H.M., Lappas M.: Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS ONE*. 2012, 7(8): 1–8.
  52. Wan W., Li Q., Zhang F., Zheng G., Lv Y., Wan G., Jin X.: Serum and vitreous concentrations of omentin-1 in diabetic retinopathy. *Dis Markers*. 2015, Article ID 754312: 1–4.
  53. Wójcik M., Chmielewska-Kassassir M., Grzywnowicz K., Woźniak L., Cypriak K.: The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol.* 2014, 65(2): 134–142.
  54. Tan B.K., Pua S., Syed F., Lewandowski K.C., O'Hare J.P., Randevara H.S.: Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2008, 25(10): 1254–1255.
  55. Zhou J.Y., Chan L., Zhou S.W.: Omentin: linking metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014, 12(1): 136–143.