

# Molekuláris tényezők szerepe az inzulinrezisztencia–elhízás–2-es típusú diabetes patogenetikai kapcsolatban

WINKLER GÁBOR DR.<sup>1</sup> ■ CSEH KÁROLY DR.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Intézményei, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Munka- és Környezet-egészségtani Tanszék, Budapest

A zsírszövetben az inzulinreceptor jelátviteli folyamatait auto-, para- és endokrin hatásokkal szabályozó számos fehérje termelődik és szekretálódik. Ezek közül több, így a tumornekrozis-faktor- $\alpha$  és szolúbilis receptor formái, az sTNFR1 és sTNFR2, a rezisztin, retinol-kötő fehérje-4, plazminogénaktivátor-inhibitor, lipokain-1 gátolja az inzulin jelátviteli folyamatait és inzulinrezisztenciát okoz, elsősorban a zsírszövetben, a májban, az izomszövetben, az agyban, az endothelsejteken, valamint a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben. Más fehérjék, így az adiponektin, visfatin, vaspin, omentin, apelin és chemerin pedig javítják az inzulinreceptor jelátvitelét. Az összefoglalás áttekinti az inzulinreceptor jelátviteli folyamatainak főbb részleteit és kitér az elhízásban, valamint a 2-es típusú cukorbetegségben észlelhető inzulin- és citokinrezisztenciák patomechanizmusában a közelmúltban megismert molekuláris tényezőkre (például a suppressor of cytokine signaling fehérje család).

**Kulcsszavak:** inzulinreceptor, jelátviteli út, adipocitokinek, inzulinrezisztencia, elhízás, 2-es típusú diabetes

## Molecular mechanisms of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes mellitus

Adipose tissue cells express and secrete numerous proteins influencing the signal transduction pathways of insulin receptor by auto-, para- and endocrine manner. Several cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$  and its soluble receptor forms, sTNFR1 and sTNFR2, resistin, retinol-binding protein 4, plasminogen activator inhibitor, lipocain 1 inhibit the signalization of insulin receptor causing insulin resistance in target tissues, mainly in adipose, liver and muscle, brain, endothelial as well as in pancreatic  $\beta$ -cells. However, many other proteins produced by the fat tissue, such as adiponectin, visfatin, vaspin, apelin, omentin and chemerin enhance the signal transmission of the receptor. Recently discovered common mechanisms leading to insulin and cytokine resistance in obesity and type 2 diabetes mellitus, e.g. protein family of suppressor of cytokine signaling (SOCS) are also discussed.

**Keywords:** insulin receptor, signal transduction, adipocytokines, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus

(Beérkezett: 2009. március 3.; elfogadva: 2009. március 24.)

A jubileumi, 150. évfolyamba, a szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

### Rövidítések

1-, 2DM = 1-es, 2-es típusú diabetes mellitus; ACTH = adrenokortikotrop hormon; AMP = adenzin-monofoszfát; AMPK = AMP aktívált kináz; aPKC = atípusos proteinkináz C; ASF = (adipocyte-specific secretory factor; a rezisztin egy korábbi neve) adipocytaszpecifikus szekréciós faktor; ATP = adenzin-trifoszfát; BMI = (body mass index) testtömegindex; CAP = c-Cbl-asszociált adaptor protein; CART = co-cain-amphetamin related transcript; CoA = koenzim-A; db = leptinre-

ceptorgén; ENPP-1 = ektonukleotid pirofoszfát-foszfodiészteráz-1 (azonos a PC-1-gyel); FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; FIZZ-1 = found in inflammatory zone protein-1 (a rezisztin egy korábbi neve); GLUT-1, -4 = 1-es, illetve 4-es számú glükóztranszporter; GSK-3 = glikogénszintáz kináz-3; ICAM = (intercellular adhesion molecule) sejtek közötti adhéziós molekula; IGF = (insulin-like growth factor) inzulin-szerű növekedési faktor; IL = interleukin; IR = inzulinrezisztencia; IRR = (insulinreceptor-related receptor) inzulinreceptor-eredetű

receptor; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; JaK = Janus-kináz; kD = kilodalton; MAP = mitogén aktiválta protein; NAD = nikotinamid adenin dinukleotid; NF- $\kappa$ B = nukleáris faktor- $\kappa$ B; nM = nanomol; NPY = neuropeptid Y; PAI-1 = plazminogénaktivátor-inhibitor-1; PBEF = (pre-B lymphocyte cell colonisation enhancing factor) pre-B lymphocytasejtek kolonizálódását serkentő faktor; PCOS = polycystás ovarium szindróma; PDK-1 = PI3'K-dependens szerin/treoninkináz; PEDF = (pigment epithelium-derived factor) pigment epitheleredetű tényező; PEPCK = foszfoenolpiruvat karboxikináz; PI3'K = foszfatidil inozitol 3' kináz; PKB/Akt = proteinkináz-B; POMC = proopiomelanokortin; pp = postprandialis; PPAR = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor; PTEN = (phosphatase and tensin homolog) foszfatáz típusú enzim; PTP = protein tirozin foszfatáz; R = receptor; RBP-4 = (retinol binding protein-4) retinolkötő fehérje-4; SHIP2 = SH-2 domén tartalmú inozitol-5 foszfatáz; SOCS = (suppressors of cytokine signaling) a citokin jelátvitelt gátló fehérjecsald; STAT = signal transduction and activation of transcription; TNF = tumornekrózis-faktor; TYR = tirozin; UCP = (uncoupling protein) szétkapcsoló fehérje; VCAM = (vascular cell adhesion molecule) vascularis sejtdhéziós molekula

Az inzulinrezisztencia (IR) az inzulin egy vagy több hatására bekövetkező csökkent biológiai válasz, még normálisnak tekintve a legkisebb fiziológiás válaszreakciót [1]. Figyelembe kell ugyanis venni, hogy az egyének közötti inzulinérzékenység hat-tízszeres mértékben változhat, valamint, hogy az inzulinhatás különböző okok – például pubertás, terhesség, az étrend szénhidrát/zsír-tartalmának módosulása stb. – folytán, ugyanazon egyénben is jelentős mértékben módosulhat. Legjobban – de korántsem kizárólagosan – az inzulin élettanítól elmaradó vércukorcsökkentő tulajdonságával jellemezhető, hozzátevé, hogy amikor az inzulinhatás károsodása a vércukorszint kívánttól elmaradó csökkenésében is tükröződik, az már a patogenetikai történések előrehaladott állapotát jelzi.

IR számos kórfolyamat – a receptorszám vagy -működés genetikai károsodásával járó állapotok (például leprechaunizmus), polycystás ovarium szindróma (PCOS), gesztatiós diabetes stb.– kísérőjelensége, amelyekben az inzulinhatás károsodása prereceptor-, receptor- vagy posztreceptor szintű lehet. A legnagyobb gyakorlati jelentősége a receptor és posztreceptor lokalizációjú károsodásoknak van, ez fordul elő az elhízás–metabolikus szindróma–2-es típusú diabetes (2DM) patogenetikai kapcsolatban is.

Az inzulinreceptor főbb jelátviteli folyamatait, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek inzulinérzékenységet befolyásoló hatásait előző munkánkban részletesen összefoglaltuk [2]. Jelen dolgozatunk a receptor jelátvitelével kapcsolatos legújabb adatok összegzése mellett az IR-rel összefüggésbe hozott adipokinek tulajdonságaival foglalkozik.

## Az inzulinreceptor működése

Inzulinreceptor a vörösvértettek kivételével a szervezet valamennyi szövetében kimutatható [3]. Ennek tükrében, a korábban döntően a zsír-, izom- és májszövet működésére összpontosító kutatásokkal szemben az utóbbi

időben előtérbe került a hasnyálmirigy belső elválasztású részén, az endothelsejteken, valamint a központi idegrendszerben található receptorok működésének kutatása, kiegészülve a receptorműködés és az élettartam kapcsolatával.

A transzmembrán tirozinkináz-receptorcsaládhoz tartozó inzulinreceptor génje a 19-es kromoszómán helyezkedik el, 150 kilobázis méretű, 22 exont tartalmaz. Fehérjéje két, extracellulárisan elhelyezkedő  $\alpha$ -, valamint transzmembrán és membrán feletti, nagyobb részével a sejtbe nyúló  $\beta$ -láncból áll, amelyeket egymással diszulfidhidak kötnek össze. (Ez a szerkezet a receptornak sajátos, kettős dimérstruktúrát kölcsönöz, míg a receptorcsalád számos tagja, például a fibroblast-, vérlemezkeredetű, vascularis, epidermalis növekedési faktor, eritropoetin stb. monomér felépítésű.) A 11-es exon alternatív hasítása egymástól az  $\alpha$ -lánc végén 12 aminosavban különböző két receptorizofórmot, a nagy affinitású a- (11 exon mínusz) és a kisebb affinitású b- (11 exon plusz) változatot eredményez. A kétféle receptoron szelektív jelátvitelt figyeltek meg, ami például az inzulin- és a glukokináz-génexpresszió eltérő szabályozásában is megnyilvánul.

Az inzulin megkötésében és jelátvitelében egyéb receptorváltozatok is részt vesznek. Az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) 1-es receptora – amely ugyancsak dimér szerkezetű, és felépítése az inzulinreceptoréval jelentős egyezést mutat – képes hibrid receptor formát alkotni az  $\alpha$ -lánc a- és b-változataival, amelyek közül a b-t tartalmazó hibrid az inzulint az eredeti IGF-1 receptor-nál nagyobb affinitással, az IGF-ek közül az -1-et szelektíven, míg az a-t tartalmazó módosulás mind az inzulint, mind az IGF-eket az eredeti receptorral egyező erősséggel köti. E hibrid receptorok képezik az emlőszövetekben az IGF-receptorok számottevő részét, de az egyes változatok szövetspecifikus expressziója eltérő [3, 4]. Az inzulin-, IGF- és hibrid receptorok mellett egy negyedik, inzulint kötő receptortípus is ismert, az úgynevezett insulin receptor-related receptor (IRR), amelynek pontos biológiai feladata ez idő szerint nem ismert. Egyes adatok szerint a hím nemi differenciálódásban játszik szerepet. Mindhárom, azaz inzulin-, IGF-receptor és IRR génkiütött állattörzsekben xy kromoszóma-összetétel ellenére női irányú differenciálódás következik be [4].

Az inzulinreceptor jelátvitelére mind a foszfatidil inozitol 3' kináz (PI3'K) -dependens, mind az attól független [újabb elnevezéssel: inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) -függő és -független] jelátviteli út esetében az inzulin a receptor  $\alpha$ -alegységéhez történő kötődésével és a receptor konformációváltozásával indul. A kötődés során az inzulinmolekula egy része az  $\alpha$ -lánc 1-es, más része az ellenoldali  $\alpha$ -lánc 2-es jelű, ciszteingazdag kötőhelyhez kapcsolódik, aminek következtében a két  $\alpha$ -lánc transzmembrántorzió révén térszerkezeti egységessé válik, és egymáshoz közelebb kerül, és egymáshoz közelíti a  $\beta$ -láncok tirozin (TYR) aktivációs hurkát is. A receptor dimér szerkezete

a jelátviteli folyamat tulajdonképpen megindulását, a  $\beta$ -lánc TYR autofoszforilációját gátolja, ez a gátlás azonban megszűnik az  $\alpha$ -lánc említett térszerkezetváltozásával [5]. A TYR autofoszforilációt dokkoló fehérjék (IRS 1-4, Shc, Gab-1, Cbl, Aps, P60<sup>doc</sup>) transzfoszforilációja követi. Mindezen proteinek kapcsolódási helyet biztosítanak a jelátvitelben részt vevő úgynevezett src homolog-2 domainnel rendelkező fehérjék számára. Közülük a jelátvitelben kulcsszerepet tölt be egy lipidkináz, a már említett PI3'K, amely membránfoszfolipidek foszforilálása mellett további enzimek, például a PI3'K-dependens szerin/treoninkináz (PDK-1), proteinkináz B (PKB)/Akt aktiválódását eredményezi. A PDK-1 aktiválja az atípusos proteinkináz C (aPKC) -izoformokat és a PKB/Akt változatokat. Ez utóbbiak együttesen a 4-es számú glükóztranszporter (GLUT-4) foszforilálódással történő aktiválódását, valamint a glükogénszintáz kináz (GSK)-3 működésének fokozódását eredményezik. Valamennyi reakcióút önszabályozó (auto feed-back) jelleggel, különböző visszacsatolási pontokon – többnyire az IRS-ken – keresztül egyben gátolja is a foszforilációs lánc aktivitását [2, 5].

A reakciólánc mind részletesebb megismerése, kapcsolódási pontjai molekuláris hátterének tisztázódása a klinikai gyakorlat számára is fontos információkat nyújthat. A metformin-tiazolidindion kombináció előnyeként például hosszabb ideje ismert volt, hogy együttes alkalmazásuk az inzulinhatást az anyagcsere-folyamatok szempontjából legnagyobb jelentőségű három szöveti területen, a máj-, izom- és zsírszövetben szinergista módon, részben additív, részben komplementer jelleggel fokozza, e hatás pontos háttere azonban nem volt tisztázott. Most egy 2DM-es személyeken, euglykaemiás-hyperinsulinaemiás clamp, illetve izombiopszia segítségével végzett újabb vizsgálat közelebb vitt az additív hatás izomszöveti hátterének feltárásához: a két szer rövid távú (5-6 hetes) együttes alkalmazása az inzulin indukálta PI3'K, az aPKC és a glükózfelvétel szempontjából kiemelt jelentőségű PKBb-aktivitás nagyobb mértékű fokozódását eredményezte, mint az összetevők külön adása [6].

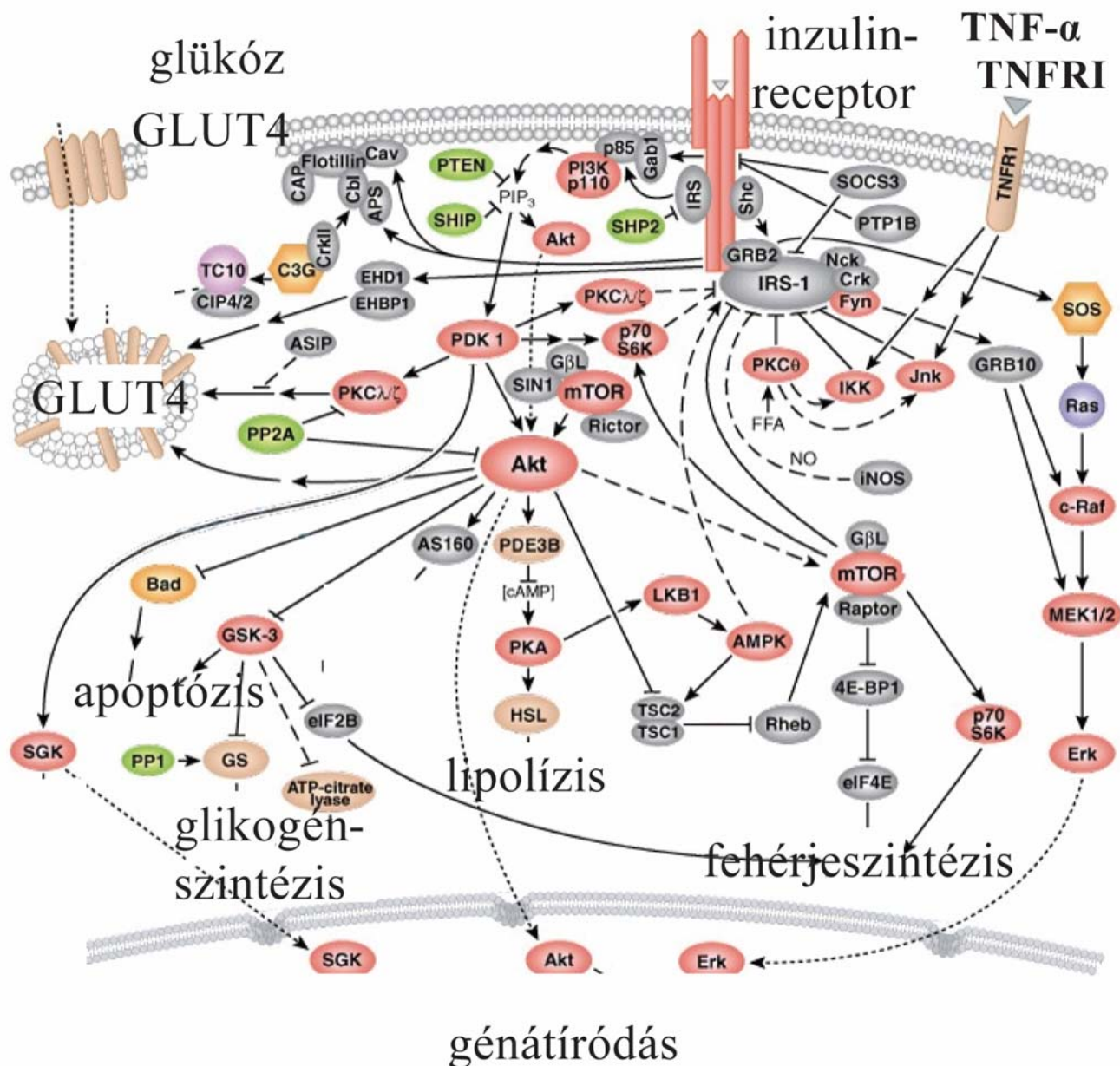
A GLUT-4 membránba történő jutásához szükséges a c-Cbl jelű fehérje TYR foszforilációja is. Ez a következő mechanizmussal történik. A foszforilált c-Cbl kapcsolódik az úgynevezett c-Cbl-asszociált adaptor proteinnel (CAP), s e fehérjekomplex ezután megkötődik a membrán lipidkomponensekben gazdag kötőhelyein, a caveolák területén található lipidutajokon (lipid raft), az ott jelen lévő caveolin/flotilin fehérjékhez kapcsolódva. Ez a komplex nagyszámú járulékos fehérjéhez (például tc-10) és enzimhez (például casein-related kináz) kötődik. Ez utóbbi jelátviteli út a PI3'K-független reakcióút. A CAP gén kiütése önmagában teljesen leállítja a GLUT-4 membránba történő jutását és az inzulinfüggő glükóztranszportot. Ez arra utal, hogy mind a PI3'K-PKB/Akt, mind a c-Cbl/CAP komplex egyidejű, párhuzamos működése szükséges az inzulinfüggő glü-

kózfelvételhez. Más szóval, az inzulinfüggő glükózfelvétel az egyidejűleg zajló, de egymástól független PI3'K-függő és attól független jelátvivő út kölcsönhatásának az eredménye.

Az inzulinreceptor egész szervezetet érintő kiütése genetikus egérmodellben letális. Ugyanezen állattörzsből a szövetspecifikus génkiütések egyike sem eredményez a 2DM-mel megegyező anyagcsere-eltérést. Az izomszövetben történő szelektív kiütés normális vércukor-, inzulinszinttel, inzulinérzékenységgel és glükóztoleranciával jár, a vérszirsíntek azonban emelkednek. Májszövetben történő génkiütés emelkedett éhomi és postprandialis (pp) glükóz- és inzulinszinteket eredményez, az inzulinérzékenység és a glükóztolerancia csökken, a  $\beta$ -sejtek hyperplasiája és az inzulinszekréció fokozódása figyelhető meg. A fehér zsírszövetben történő génkiütés csökkent éhomi és pp vércukor-, valamint inzulinszinttel, a glükóztolerancia javulásával társul, az inzulinérzékenység, valamint a  $\beta$ -sejttömeg nem változik. Csökken a testsúly, s mintegy 18%-kal nő az állatok élettartama. A barna zsírszövetben viszont a receptor génkiütését az éhomi és a pp vércukorszint emelkedése, a glükóztűrő képesség csökkenése, az inzulinszekréciós kapacitás csökkenése kíséri. A  $\beta$ -sejtben az inzulinreceptor génkiütése normális éhomi és pp vércukorszintek mellett emelkedett éhomi és pp inzulinszinteket, a glükóztolerancia romlását, az inzulinválasztás csökkenését eredményezi. Az állatok testsúlya változatlan marad. Az agyi inzulinreceptor kiütése az inzulinérzékenység csökkenésével, a testsúly és a vérszírértékek emelkedésével jár. Az éhomi és pp vércukor-, illetve inzulinszint azonban változatlan marad. Az IRS-1 génkiütött állapotot növekedési visszamaradás, IGF-1-rezisztencia, csökkent glükóztolerancia és  $\beta$ -sejt-hyperplasia kíséri. Az IRS-2 hiánya a májban jelentős mértékű IR-t,  $\beta$ -sejtműködészavart és 2DM-et eredményez. Lényegében ugyanez történik az IRS-1 és -2 együttes kiütésével is. Az IRS-3 és -4 kiütése nem okoz érdemi anyagcserekárosodást. A PI3'K kiütése az inzulinérzékenységet javítja, a PKB/Akt kiütése IR-t és glükóztoleranciát, a GLUT-4 szelektív izom-, illetve zsírszöveti kiütése IR-t és glükóztoleranciát eredményez [4].

### Az inzulinreceptor jelátviteli útjának szabályozása

Az inzulin jelátviteli út összetett szabályozású (1. ábra). Maga a PI3'K-dependens jelátvitel lényegében egy önmagát erősítő foszforilációs lánc, míg negatív regulátorai különböző foszfatáz enzimek és a reakcióút során képződő „végső effektorok” (aPKC, PKB/Akt, GSK-3) auto-feed-back hatása. Az említett foszfatázok egyike, a protein-TYR foszfatáz (PTP)1B az inzulinreceptor TYR foszforcsoportjait eltávolítva gátolja a jelátvitelt. Génjének kiütése fokozza az inzulinérzékenységet és a glükóztoleranciát, génkiütött állattörzsekben nem alakul ki



génátíródás

1. ábra | Az inzulinreceptor főbb jelátviteli útjai és szabályozótényezői. Az ábrán kiemeltük a TNF-rendszer jelátvitelt befolyásoló hatásait. Forrás: [www.cellsignal.com/Insulin\\_Receptor](http://www.cellsignal.com/Insulin_Receptor); módosítva

elhízás. Vanádiumvegyületek az enzim működését gátolják, ezáltal csökkentik az IR-t.

Egy másik enzim, az ektonukleotid pirofoszfát-foszfodiészteráz (ENPP)-1 – más néven plasma cell-1 anti-gén (PC-1), kémiai természetét tekintve membránglikoprotein – az inzulinreceptor  $\alpha$ -alegységéhez kapcsolódva gátolja a receptor autofoszforylációját. A szövetek emelkedett PC-1-tartalma korrelál az IR mértékével. Két lipidfoszfátáz, a phosphatase and tensin homolog (PTEN), valamint az SH-2 domén tartalmú inositol-5 foszfátáz (SHIP2) defoszforilálja a PI3’K-dependens foszfátokat, így megállítja a foszforylációs lánc további menetét [4]. Mindkét gén gátlása leptinreceptor génkiütött (db/db) egérmodellen javította az inzulinérzékenységet.

A citokin jelátvitelt gátló fehérjecsoport, az úgynevezett SOCS család (suppressors of cytokine signaling) szintén gátolja az inzulin jelátviteli folyamatokat. A SOCS 1, -3, -6 és -7 kötődni képes az inzulinreceptorhoz, valamint az IRS-1-hez és -2-höz, s ez esetben degradációjukat eredményezi. A SOCS-1 és -3 gátolhatja továbbá az inzulinreceptor autofoszforylációját, valamint az IRS-1, a SOCS-6 és -7 pedig a PI3’K foszforylálódását. A SOCS-3-nak szerepet tulajdonítanak az elhízást kísérő leptinrezisztencia mechanizmusában, valamint a pancreas b-sejtek elhízásban megfigyelhető proliferációjának gátlásában. Gátolja ugyanis az itt ható növekedési tényezők jelátvitelét [7].

A PI3’K-dependens jelátvivő út egy további fontos szabályozó tényezője, az anyagcsere egyik központi ér-

zékéző enzime, az adenosin-monofoszfáttal (AMP) aktiválódó kináz (AMPK). Aktiválódásának döntő eleme a sejt adenosin-trifoszfát- (ATP) szintjének csökkenése, AMP-tartalmának növekedése, függetlenül attól, hogy az ATP csökkenését képződésének gátlása vagy a felhasználás fokozódása eredményezte. Az AMP-vel kapcsolódó enzim aktiválódva az ATP-felhasználással járó anabolikus folyamatokat gátolja, az ATP-szintézist elősegítő katabolikus folyamatokat pedig fokozza, ennek révén segíti a sejt energiatartalékainak helyreállítását. Az AMPK-aktivitás növekedését a sejtek glükózfelvételének és zsírsav-oxidációjának fokozódása kíséri, csökken a vércukor- és a szabadzsírsav- (FFA) szint, mérséklődik az IR [8]. Az AMPK aktivitását fokozza az adiponektin, és ugyanezt eredményezi a 2DM vércukorcsökkentő kezelésének egyik kulcsfontosságú gyógyszere, a metformin is.

A fentiekben összefoglalt mechanizmusokon keresztül érvényesül a „klasszikus” (gyulladásos) citokinek, a leptin és a rezisztin inzulinhatást befolyásoló természete, valamint a csökkent inzulinhatással járó állapotokat kísérő citokinrezisztenciák (például centrális leptinrezisztencia) kialakulása is.

### Az adipo(cito)kinok és inzulinhatást befolyásoló természetük

A zsírszövet energiatároló, hőszabályozó, mechanikus védelmet nyújtó feladata mellett endokrin – auto-, para-, juxta- és tényleges endokrin – funkcióval is rendelkezik. Szolúbilis mediátorok termelésével kapcsolatba lép a szervezet szinte valamennyi szervrendszerével, valamint szabályozza magának a zsírszövetnek a proliferációját, differenciálódását, energiaforgalomban betöltött működését is [9]. Részt vesz továbbá a pancreas  $\beta$ -sejtek hormontermelésének, az agy étvágy szabályozó működésének, a sympathoadrenalis rendszer aktivitásának, a vascularis endothel működésének, a májbeli glükóz- és zsírsavanyagszere-folyamatoknak a szabályozásában is, és hatással van a hypothalamo-hypophyser rendszer hormontermelésére, a bél endokrin működésére és a reproduktív rendszerre is. A mediátorok egy része – például a tumornekrozis-faktor (TNF) rendszer elemei, interleukinok (IL), macrophag kemotaktikus fehérje, visfatin stb. – az immunrendszer különböző sejtjeiben (macrophagok, B-sejtvonal sejtjei stb.) is termelődik, ami a két rendszer között közvetlen kapcsolatot biztosít.

A mediátorok/zsírszöveti citokinek egy része (például TNF- $\alpha$ , IL-6, rezisztin) igen kis mennyiségben termelődik, viszonylag alacsony molekulatömegű (10–100 kD), szérumkoncentrációja alacsony (pg/ml), felezési ideje rövid (néhány perc), és döntő részben helyi mikroenvironmenti, auto-, juxta- és parakrin hatásokat fejt ki. A szabályozó tényezők más része az előzőnél nagyobb mennyiségben termelődik, polipeptid szerkezetű és nagyobb tömegű. Felezési idejük hosszabb, és valódi endokrin szabályozószereppel rendelkeznek. Átlagos szérumkon-

centrációjuk is magasabb (ng/ml). E csoportba tartozik a leptin, a szolúbilis TNF-receptor-1 és -2, chemerin, vaspin. Egy harmadik csoportot képeznek a kifejezetten nagy molekulatömegű,  $\mu$ g/ml szérumkoncentrációban jelen lévő fehérjék, amelyek a helyi és a távoli szabályozásban egyaránt részt vesznek. Ez utóbbi csoport jellegzetes képviselői az adiponektin, omentin, pigment epitheleredetű tényező és a retinolkötő fehérje-4. Az előző csoportokban felsorolt, zsírszövetben termelődő hormon-, illetve citokintermesztető anyagokat összefoglaló néven adipo(cito)kin néven is említik. A zsírszövetben hormon- és citokinreceptorok is expresszálódnak, részben ezek közvetítik az adipokinek és a másutt termelődő citokinek és hormonok zsírszöveti hatásait. Ezeket keresztül érvényesül a felsorolt tényezők zsírszöveti inzulinhatást szabályozó természete is.

Az alábbiakban a már régebben számon tartott (adiponektin, leptin, rezisztin) és az utóbbi időben felismert adipokinek (chemerin, retinolkötő fehérje, vaspin, pigment epitheleredetű tényező, visfatin, omentin, vaspin, apelin, lipocalin-2) fontosabb jellemzőit tekintjük át. Jóllehet, az IR-rel kapcsolatos számos összefüggésük mára igazolást nyert, az inzulinreceptor jelátvitelét befolyásoló hatásaik molekuláris háttere többségüknél – különösen az utóbb felsoroltak esetében – részleteiben még nem teljesen ismert.

A 244 aminosavból álló, körülbelül 30 kD tömegű, polipeptid természetű *adiponektin* (szinonim elnevezései: adipoQ, Acrp30, apM1) a zsír-, főként a subcutan zsírszövetben termelődik. Plazmaszintje 5–10  $\mu$ g/ml, nemi dimorfizmus jellemzi: azonos korú nőkben magasabb a férfiakénál. Vérben mérhető mennyisége a zsírtömeggel fordítottan arányos: fizikai aktivitás, a zsírszövet csökkenésével járó fogyás növeli, súlygyarapodás csökkenti. Befolyásolja a táplálékfelvétel is, táplálkozást követően ugyanis csökken. Transzkripcióját a TNF- $\alpha$  gátolja, a PPAR- $\gamma$  aktivációja fokozza. Génje terhesség során a placentában is expresszálódik. A fehérje önasszociációra hajlamos: a keringésbe jutva először trimer formává alakul, amelyből hexa- és multimer alak formálódik. Mellettük kisebb koncentrációban egy aktív hasítási termék, a globuláris adiponektin is megtalálható. Úgy tűnik, hogy a különböző formák biológiai hatása nem teljesen azonos, a különbség azonban ez idő szerint nem pontosan tisztázott. Az adiponektin „pleiotrop” hatású: javítja az inzulinreceptor jelátvitelét, ennek révén fokozza az inzulinérzékenységet, serkenti a máj és a harántcsíktolt izomzat szabadzsírsav-felhasználását, javítja az endothelműködést, mérsékli a gyulladásos mediátorok és adhéziós molekulák termelődését, összességében antiatherogén természetű [10, 11]. Az immunrendszert a macrophagok citokintermelésének gátlásával is befolyásolja.

Két receptora közül (R) az AdipoR1 döntően a májban és a vázizomzatban, míg az AdipoR2 szinte kizárólag a májban expresszálódik. Mindkét receptortípus kimutatható a hypothalamus nucleus arcuatusában is.

A receptoraktiváció az AMPK, a PPAR- $\alpha$  és a MAP-kináz aktivitását fokozza. Az AMPK aktiválását, és ezen keresztül a glükoneogenezis és a lipogenezis csökkentését az AdipoR1 mediálja, míg az AdipoR2 jelátvitel inkább a PPAR- $\alpha$  működését serkenti, aktiválódása következtében a PPAR- $\alpha$  által modulált gének (például acyl-CoA oxidáz, UCP-2, lipidanyagcsere és a hőtermelést befolyásoló gének) transzkripciója módosul. Az adiponektinreceptor két típusa nem mutat azonos affinitást a különböző adiponektinformák iránt. A kétféle receptortípus mennyisége és aránya különböző kórfarmák esetében nem párhuzamosan változik, így a receptorarány is befolyásolhatja az adiponektin hatásait [11, 12]. A közelmúltban tisztázták, hogy az adiponektinnek régebben ismert perifériás hatásain túl centrális, étvágyat és energialeadást befolyásoló szerepe is van. Ez utóbbi hatása a hypothalamusban a leptinével ellentétes, a hypothalamicus AMP-kináz aktiválása útján fokozza a táplálékfelvételt és csökkenti az energialeadást [13]. Ugyanazokon a neuronokon hat, mint a leptin, csak a kiváltott hatás lesz éppen ellentétes, a neuropeptid Y (NPY) -expresszió adiponektin hatásban fokozódik, míg a proopiomelanokortin (POMC) csökken [14]. A hypothalamusban mindkét ismert adiponektinreceptor, az AdipoR1 és az AdipoR2 is expresszálódik. Leginkább a nucleus arcuatusban vannak jelen, olyan neuronokon, amelyek leptinreceptort is expresszálnak [12].

Az IR-szindrómában az adiponektinszint csökkenése mellett legújabbán adiponektinrezisztenciát is kimutattak, ami feltehetően SOCS-mechanizmusokon keresztül érvényesül, de közelebbi természete egyelőre nem tisztázott.

Az 1994-ben, Jeffrey Friedman által felfedezett 16 kD tömegű, 167 aminosavból álló peptidhormon, a leptin, döntő részben a fehér (subcutan) zsírszövetben, kisebb mértékben a gyomornyálkahártyában és a placentában termelődik. Szérum szintje 10–20 ng/ml. Génje, az ob gén (az elnevezés az obes egértörzsből származik), emberben a 7-es kromoszóma hosszú karján található. A zsírsejtek leptinszekréciója arányos a test zsírtartalmával, a zsírsejtek méretével és trigliceridtartalmával. Termelődésében napszakos ingadozás figyelhető meg – vérszintje legmagasabb a reggeli órákban –, elhízásban fokozódik, fogyáskor csökken. A nők leptinszintje magasabb az azonos korú és testtömegű férfiakénál, termelődését ugyanis az ösztrogének stimulálják, míg az androgének gátolják. A leptin szintén pleiotrop hatású adipokin, elsődleges feladata a táplálékfelvétel szabályozása, emellett befolyásolja a nemi működés, a mellékvesekéreg és a pajzsmirigy, valamint az immunrendszer működésének a tápláltsági állapottal összefüggő változásait is. Termelődését gyulladásos folyamatok, valamint a tartós glükokortikoid hatás fokozzák [15, 16].

A leptinreceptorok (ob-R) a citokinreceptor szuperfamíliába tartoznak, hat alternatív módon hasadó, s így különböző hosszúságú formájuk ismert. A táplálékfelvétel szabályozásában a teljes hosszúságú forma (ob-Rb)

vesz részt. Ennek intracelluláris része egy Janus-kináz (Jak) dokkoló doménnel rendelkezik, amelyhez a Jak2 tirozinkináz kapcsolódik. Ez utóbbi aktiválja a STAT (signal transduction and activation of transcription) -3 jelátvivő és transzkripciósfaktort, valamint a MAP-kináz jelátvivő utat [17]. A legtöbb leptinreceptor a nucleus arcuatusban található, aktivációjuk az orexigénszignálók (NPY, endocannabinoidok, agoutiszerű peptid) expresszióját csökkenti, az anorexigénekét (POMC, CART, a-MSH) növeli. Leptinreceptorok találhatók kisebb sűrűségben a nucleus paraventricularisban, a lateralis hypothalamusban és a nucleus tractus solitarii-ban is.

A leptin serkenti a májban és a zsírsejtekben a zsírsavak mitochondrialis oxidációját, csökkenti a zsírszöveten kívüli zsírlerakódást. Centrális hatásai révén serkenti a növekedést, fokozza a szimpatikus idegrendszeri aktivitást, a gonadotropintermelést, a pajzsmirigyműködést és az energialeadást, perifériás hatásai révén erősíti az immunrendszer működését, serkenti az inzulinelválasztást. Immunrendszerre gyakorolt hatása révén elősegíti Th1 típusú autoimmun betegségek (például a rheumatoid arthritis) megjelenését is. Szerepet játszik a csonttömeg szabályozásában: leptingénkiütött egerek csonttömege nagyobb, 1-es típusú cukorbetegségben pedig – akiknek leptinszintje magasabb – a csonttömeg csökkenésének egyik tényezője lehet [18].

A legtöbb elhízott ember leptinszintje emelkedett, a táplálékfelvétel gátlása mégsem megfelelő: leptinrezisztencia áll fenn. Ennek pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott, több lehetőség is felmerül – például csökken a központi idegrendszeri facilitált transzportja, károsodik a leptinreceptor jelátvitel –, amelyek akár együttesen is okozhatják a leptinrezisztenciát. Elhízásban, metabolikus szindrómában, 2DM-ben magas leptinszint mellett leptinrezisztencia alakul ki. Ebben a SOCS3 fehérje fokozott termelődése játszik döntő szerepet, ami más receptorok működésének gátlása mellett rontja az inzulinreceptor jelátvitelét is.

A rezisztin [korábbi nevén adipocyte secretion factor (ASF), found in inflammatory zone type protein (FIZZ) -1] a 10 ciszteint tartalmazó fehérjecsald tagja, 12,5 kD tömegű, elsősorban a visceralis zsírszövetben, azon belül emberben kisebb mértékben a zsírsejtekben, nagyobb mértékben a macrophagokban termelődő fehérje, amely nevét az inzulinrezisztencia patogenezisében feltételezett szerepéről kapta. A keringésben dimér formában van jelen, plazmaszintje egyes források szerint 2–8, más adatok szerint 10–20 ng/ml, IR-állapotokban, elhízásban normális súlyú, azonos korú személyeknél átlagosan kétszer magasabb. Állatkísérletek során magas plazmaszintje kapcsolatba hozható volt az inzulinérzékenység csökkenésével, emberben az összefüggés nem ennyire egyértelmű: egyes vizsgálatokban pozitív korreláció volt kimutatható a BMI, a rezisztinszint és az inzulinrezisztencia mértéke között, míg mások ilyen összefüggést nem tudtak kimutatni. Receptora ez idő szerint nem ismert. In vivo gátolja a harántcsíkolt izmok glükóz-

felvételét és interferál az inzulin hepatikus glükózki-bocsátást gátló hatásával. Glükózfelvételt gátló hatása nem a GLUT-4-transzporter működésén keresztül érvényesül. Adipocytá-sejttenyésztésben is gátolta az inzulin mediálta glükózfelvételt. Újabb megfigyelések szerint, hypothalamicus támadáspontú centrális hatással is rendelkezik. Ez utóbbi nem a táplálékfelvételt befolyásolja, hanem áttételes mechanizmusokon keresztül a máj glükoneogenezisét fokozza. Bár a rezisztinnek az IR patomechanizmusában betöltött szerepe humán vonatkozásban ez idő szerint tisztázatlan, proinflammatorikus hatása egyértelmű: fokozza a sejtadhéziós molekulák (VCAM, ICAM, pentrexinek) és egyes gyulladásos citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-6), valamint az endothelin-1 expresszióját, emellett elősegíti a simaizomsejtek proliferációját [19, 20].

Az újabban felismert adipokinek közül a *chemerin* molekulatömege 16 kD, az aktív forma 18 kD tömegű propeptidből extracelluláris szerinproteáz hatására jön létre. A fehér zsírszövet mellett termelődését megfigyelték a májban, macrophagokban és dendritikus sejtekben is. Plazmaszintje 3–4 nM, értéke pozitívan korrelál a testtömegindexszel (BMI), vérnyomással, trigliceridszinttel és az IR mutatóival. G-protein-mechanizmusú receptorának, illetve fehérjéjének génkiütése károsítja a zsírsejt-differenciálódást, a zsír- és glükózhomoeosztázist irányító gének (GLUT-4, perilipin, hormonszenzitív lipáz), valamint az adiponektin és a leptin termelődését. Feltételezhetően a chemerin is az elhízásban észlelt krónikus zsírszöveti gyulladás egyik összetevője – szerepe a zsírsejt- és macrophagtoorzás, valamint a zsírsejtérés serkentése –, az inzulinhatást azonban nem gátolja, hanem a legújabb in vitro vizsgálatok szerint inkább javítja [21, 22, 23].

A *retinolköltő fehérje* (RBP)-4 137 aminosavból álló, körülbelül 15 500 kD tömegű fehérje, szérumszintje 20–60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , a retinol (A-vitamin) fő transzportere a szervezetben. Vérszintje korrelál a BMI-vel, magasabbnak találták 2-es típusú diabetesben is. Egérben a GLUT-4-transzporter szelektív zsírszöveti kiütése a szérumban RBP-4-tartalmát emeli, ami a máj foszfoenolpiruvát-karboxikináz (PEPCK) aktivitását és a máj glükózkibocsátását fokozza. Az inzulinreceptor jelátvitelét befolyásoló természete közelebbről ez idő szerint nem tisztázott [24, 25].

A *vaspin* a visceralis zsírszövetben termelődő, 408 aminosavból álló, 46,7 kD tömegű szerin-proteáz inhibitor, innen származik neve is: *visceral adipose tissue-derived serpin*. Létezését először elhízott diabeteses patkánymodellben mutatták ki, később igazolták emberi zsírszövetben is. Specifikus szubsztrátja, amit gátol, pontosan nem ismert. A humán vaspin depószelektívan termelődik, normális testsúlyú, normális glükóztoleranciájú személyekben zsírszöveti expressziója nem igazolható. Euglykaemiás hyperinsulinaemiás clamp vizsgálatban azt találták, hogy szérumszintje negatívan korrelál az IR mértékével, fizikai aktivitással kísért fogyókúrák során szintje tovább emelkedik. Néhány megfigyelés szerint

zsírszöveti expresszióját tiaolidindion (pioglitazon) adása fokozta. PCOS-ben megbetegedett asszonyok metforminkezelése során viszont vérszintje csökkent. Összességében úgy látszik, hogy hatása az inzulinérzékenységet javítja, s IR-állapotokban megfigyelt kompenzatorikus emelkedése az inzulinhatás javítását szolgálja. Közel normális súlyú egyénekben szérumszintje 0,3–0,5 ng/ml, elhízásban és 2-es típusú diabetesben 1 ng/ml-ig emelkedik. Nőkben szérumkoncentrációja két és félszerese a férfiakban mérhetőnek [26].

A zsírszövetben termelődő további serpininhibitorok közé tartozik a plazminogénaktivátor-inhibitor (PAI)-1, amelynek főbb jellemzőit egy korábbi munkánkban már ismertettük, e helyütt csak az inzulinhatást rontó természetét emeljük ki [9], valamint a *pigment epithel-eredetű tényező* (PEDF), amely az angiogenesis erőteljes gátlója, antiinflammatorikus, antifibrinogenetikus és antioxidáns hatású, gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktor expresszióját és fehérjeje receptorához történő kötődését.

A 17p13.3 pozícióban kódolt, 50 kD tömegű, 418 aminosavból álló PEDF szérumszintje egészségesekben 0,8–10 – átlagosan 4–5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  –, 1- és 2DM-ben, valamint elhízásban magasabb. Microvascularis szövődménnyel kísért cukorbetegségben szintje 15 mg/ml-ig emelkedik. Vérszintjének emelkedése kompenzatorikus természeténél fogva gátolhatja a vascularis és thromboticus szövődmények kialakulását. Mai ismereteink szerint az inzulinhatást közvetlenül nem befolyásolja [27]. Sejtfelszíni receptora 80 kD méretű fehérje, aktiválódása a MAPK-, az NF- $\kappa$ B- és a kaszpázrendszer gátlásán keresztül befolyásolja a sejtek anyagcseréjét, proliferációját és apoptózist [28].

A *visfatin* 52 kD tömegű protein, azonos a korábban leírt pre-B lymphocytasejtek kolonizálódását serkentő faktoral (PBEF). A visceralis zsírszöveten kívül a máj-, csontvelő- és izomszövet, macrophagok, valamint a synovialis fibroblastok is termelik, sőt, fehérjeje jelenlétét a subcutan zsírszövetben is kimutatták. Utóbb kiderült, hogy a fehérje biokémiai természetét tekintve nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) foszforibozil transzferáz, amely a nikotinamid 5-foszforibozil-1-pirofoszfáttal történő kondenzációját katalizálja. Ez a NAD-bioszintézis-sebesség meghatározó lépése. Ma általánosan használt elnevezése visceralis zsírszöveti termelődésére és az első vizsgálatokban megfigyelt inzulinszerű hatására utal [29].

*Fukuhara és mtsai* első megfigyeléseikben arról számoltak be [30], hogy a fehérje – az inzulintól eltérő pozícióban – kötődik az inzulinreceptorhoz és elősegíti annak autofoszforilációját, így inzulinmimetikus természetű. Utánvizsgálatokban ezt nem sikerült megerősíteni, ezért a szerzők, állításaik fenntartása mellett, eredeti közleményüket visszavonták. Legújában *Song és mtsai* vese mesangialis sejt kultúrán végzett in vitro vizsgálataikban a korábbi megfigyeléssel egyező eredményekről számoltak be: a sejt kultúra glükóztartalmának

növelésére fokozódott a visfatintermelés, s a fehérje, a sejtek inzulinreceptorához kötődve, növelte a GLUT-1 glükóztranszporter membránba történő transzlokációját, a PI3'K- és a PKB/Akt-aktivitást, és következményesen a sejtek glükózfelvételét. Ugyanakkor fokozódott a transzformáló növekedési faktor- $\beta$ , kollagén- és PAI-1 termelése is. Mindezekből azt a következtetést vonták le, hogy ez a patogenetikai kör szerepet játszhat a diabeteses nephropathia kialakulásában. A fehérjét kapcsolatba hozták a lipidmetabolizmussal, az arterioscleroticus plakk destabilizációjával, valamint a vascularis endothelműködés romlásával is [31].

A visfatin emberben és néhány emlősfajban – csimpánz, marha, disznó, patkány, egér – 491 aminosavból épül fel, más állatfajokban hol hosszabbnak (opossumban 587, kutyában 588 aminosavból épül fel), hol rövidebbnek találták (birkában 285 aminosav). Az egyes fajok között az aminosavszekvencia egyezése igen nagy, 85–96% közötti [32]. Emberben szérumkoncentrációja 12–17 ng/ml, a két nemből gyakorlatilag azonos, és szignifikáns korrelációt mutat a BMI-vel, valamint a test relatív zsírtömegével. Nem volt azonban összefüggés kimutatható az éhomi plazmainzulin szinttel, továbbá euglykaemiás hyperinsulinaemiás clampben a glükózinzinfiúziós rátával [33].

Az *omentin* a zsírdépők közül szinte kizárólag a visceralis zsírszövetben termelődő, 295 aminosavból álló, 40 kD-os monomerekből diszulfidkötésekkel 120 kD tömegű homotimerre kapcsolódó szekretálódott glikoprotein. Fehérjéjét két gén, az *omentin-1* és *-2* kódolja az 1q21.3 kromoszómaterületen. Plazmakoncentrációja 0,3–0,4  $\mu$ g/ml (azonos korú, tápláltságú nőkben valamivel magasabb, mint a férfiakban), elhízásban, metabolikus szindrómában, PCOS-ben és 2-es típusú diabetesben az egészségesekéhez képest átlagosan 20%-kal alacsonyabb. Zsírszöveti expressziója és vérszintje negatívan korrelál a BMI-vel, haskörfogattal, az éhomi inzulin szinttel, az IR indirekt mutatóival, pozitívan az adiponektin- és a HDL-koleszterin-koncentrációval [34, 35].

Mai ismereteink szerint valószínűleg a szervezet bakteriális sejt felszíni szénhidrátokat (lektinek) felismerő fehérjestrúktúrái közé tartozik. Jelenlétét a zsírszöveten kívül a vékony- és vastagbélben, az omentum stromalis vascularis sejtjeiben, thymusban, a légzőrendszer epithelsejtjeiben és a szívizomban is kimutatták. Nagyfokú szerkezeti homológiát mutat a bél laktoferrinreceptorával. In vitro vizsgálatokban emberi zsírszövetekben fokozta a PKB/Akt foszforilációját mind inzulin hiányában, mind inzulin jelenlétében, aminek alapján feltehetően inzulinérzékenyítő szerepe. Hyperinsulinaemia hatására a plazmaomentin szint csökken. Csökkenését figyelték meg egészséges személyeken inzulin és glükóz kívülről történő bevitelkor is [34, 36].

Az *apelint* eredetileg egy G-proteinhez kapcsolt receptor endogén ligandjaként izolálták, s az emésztő-, a keringési rendszerben, a folyadékháztartásban, valamint a vérnyomás szabályozásában játszott szerepét is-

merték fel. Különböző vizsgálatok tisztázták, hogy a cholecystokinin-elválasztás fokozása révén serkenti a gyomoronyákhártya sejtjeinek proliferációját, angiogenetikusan, a cardiomyocytákon pozitív inotrop hatású, gátolja a vasopressin release-t és aktivitást, fokozza a diuresist, ezek révén vérnyomáscsökkentő természetű. Stimulálja az ACTH és a kortikoszteroidok termelődését, gátolja a prolaktin és a gonadotrop hormonok termelődését. A szervezetben 77 aminosavból álló prekursor molekulából két, 13, illetve 36 aminosavból felépülő aktív formája képződik. Újabban kimutatták, hogy mind rágcsáló-, mind emberi zsírszövetekben is termelődik. Plazmaszintje emberben 120–200 pg/ml, éhezés hatására csökken, táplálkozást követően nő, elhízásban szintje körülbelül kétszeresére nő és korrelál a hyperinsulinaemia mértékével. Úgy látszik, hogy az inzulin fokozza az apelin gén zsírszöveti expresszióját. Az inzulinreceptor jelátvitelét befolyásoló hatása ez idő szerint nem tisztázott, az IR-rel összefüggő adipokinek között tartják azonban számon [36].

A nemrég felismert, 23 kD tömegű *lipocalin-2* a zsírszövet trigliceridtárolásában és -mobilizálásában részt vevő fehérjék egyike. Mind a visceralis, mind a subcutan zsírszövetben termelődik, mérhető mennyiségben van jelen a plazmában is (átlagosan 100 ng/ml). Intracelluláris képződését a TNF- $\alpha$ -expresszió fokozódása, valamint kortikoszteroid-hatás fokozza, a PPAR-aktiváció viszont csökkenti. Plazmaszintje elhízásban és 2DM-ben emelkedik, mintegy kétszeresre növeli inzulin intravénás adása is. Az inzulin hatására bekövetkező expresszió fokozódása a PI3'K- és MAPK-aktivitás eredménye. Feltették szerepét a hepaticus és a zsírszöveti IR mechanizmusában is [37]. Az adipokinek inzulinhatást befolyásoló szerepét az 1. táblázatban foglaljuk össze.

## Az inzulinrezisztencia evolúciós jelentősége

Az inzulin- és az IGF-receptorok szerkezete, valamint a jelátvivő út összetevői az evolúció során megőrződtek.

1. táblázat | A zsírszövetben termelődő egyes fehérjék inzulinhatást befolyásoló hatása

Az inzulinhatást erősíti	Az inzulinhatást csökkenti
Adiponektin	Rezisztin
Visfatin	Retinolkötő fehérje-4
Vaspin	TNF- $\alpha$ , szolúbilis TNF-receptorok (sTNFR2)
Apelin	Plazminogénaktivátor-inhibitor-1 (?)
Leptin*	Renin-angiotenzin rendszer fehérjéi (?)
Omentin	Lipocain-1
Chemerin	
Interleukin-6	

A részleteket illetően utalunk a szövegben foglaltakra.

\*A leptin hatása eltérő normális tápláltságú, illetve elhízott személyeken; ? : a hatás egyértelműen még nem tisztázott



Elemeiket megtalálták már a *Drosophila* és *Caenorhabditis* fajokban is. A gének mutációja ezekben a fajokban az élettartamot jelentősen befolyásolta.

Az IR evolúció során történő kialakulásának szelekciós jelentőségét illetően általánosan elfogadott magyarázat még nem körvonalazódott. Felvetették, hogy előnyös lehet a szervezet energiaraktárainak („takarékos gén” elmélet), izomtömegének („kevésbé takarékos gén” elmélet) megőrzésében. Egyes állatmodellekben – ecetmuslinca (*Drosophila melanogaster*), fonálféreg (*Caenorhabditis elegans*), génmódosított egértörzsek – az inzulinreceptor jelátvitelének és az energia-háztartás génjeinek vizsgálata alapján felmerült szerepe az élettartam szabályozásában is [3, 38, 39]: lárva, illetve embrionális állapotban az inzulinszerű hatás gátlása az élettartamot rövidítőnek bizonyult, kifejlett állatban azonban annak megnyúlását eredményezte. Ezekben az állatmodellekben éhezés/csökkent táplálékkinálat hatására – amikor az inzulinreceptor jelátvitel lelassul – ugyancsak az élettartam megnyúlása következik be. E sajátos kapcsolat biológiai (evolúciós) előnyt eredményezhet: az életkor megnyúlása lehetőséget kínál arra, hogy az adott faj kedvezőbb táplálkozási körülmények közé jusson. Hasonlóan képzelhető el az energiaraktárak gyarapodását kísérő csökkenő inzulinhatás biológiai szerepe embereknél is: az inzulinreceptor jelátvitelének csökkenése ebben az esetben is az élettartam megnyúlását segítheti. Egy határon túllépve azonban a zsírszövet gyarapodását kísérő krónikus gyulladási folyamat előtérbe kerülve már kórtani történéseket indíthat el, amelyek anyagcsere, hormonális, idegrendszeri működészavart okozva az életkilátásokat rontják.

Az IR-szindrómákat, az elhízást és a 2-es típusú cukorbetegséget kísérő krónikus gyulladási folyamat evolúciós háttere az lehet, hogy míg az energiatároló, hemopoetikus és védekező funkciók közös szervrendszerben, a *Drosophila melanogaster* esetében az úgynevezett zsírtestben (fat body) lehetnek jelen, a szervrendszerek elkülönülésével a védekező rendszerben alapvetően fontos szerepet játszó citokinek egy részének expressziója megmaradt a zsírszövetben is (TNF- $\alpha$ , IL-6). Továbbá a zsírszöveti, illetve a zsírszövetben is termelődő citokinek (például leptin, adiponektin, omentin, visfatin) pleiotrop hatásai között megmaradt a szervezet védekező folyamataiban játszott szabályozó-képesség is. Ugyanakkor a zsírszöveti antiapoptotikus folyamatok szabályozásával egyes citokinek (elsősorban a TNF-rendszer tagjai) az energiaraktárak gyarapodásában is közrejátszanak. A folyamatot egyidejűleg az IR fokozódása kíséri.

## Irodalom

[1] Goldfine, I. D., Maddux, B. A., Youngren, J. F. és mtsai: The role of membrane glycoprotein PC-1/ENPP1 in the pathogenesis of insulin resistance and related abnormalities. *Endocr. Rev.*, 2008, 29, 62–75.

[2] Winkler G., Cseh K.: Az inzulinrezisztencia zsírszöveti tényezői. *Diabetol. Hung.* In press.

[3] White, F. M.: Insulin signaling in health and disease. *Science*, 2003, 302, 1710–1711.

[4] Li, C., Zhang, B. B.: Insulin signaling and action: glucose, lipids, protein. <http://www.endotext.org/Diabetes/diabetes4/diabetes2.html>

[5] Ottensmeyer, F. P., Beniac, D. R., Luo, RZ-T. és mtsai: Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry*, 2000, 39, 12103–12112.

[6] Temofonte, N., Sajan, M. P., Nimal, S. és mtsai: Combined thiazolidinedione-metformin treatment synergistically improves insulin signalling to insulin receptor substrate-1-dependent phosphatidylinositol 3-kinase, atypical protein kinase C and protein kinase B/Akt in human diabetic muscle. *Diabetologia*, 2009, 52, 60–64.

[7] Lebrun, P., van Obberghen, E.: SOCS in insulin signaling. *Acta Physiol.*, 2008, 192, 29–36.

[8] King, M. W.: AMP activated protein kinase, AMPK. <http://the-medicalbiochemistrypage.org> 2009.

[9] Cseh K., Winkler G.: A zsírszöveti „endokrin” szabályozó rendszer és szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában. In Halmos T., Jermendy, Gy. (szerk.): *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum.* Medicina Kiadó, Budapest, 2002, 98–112.

[10] Behre, C. J.: Adiponectin, obesity and atherosclerosis. *Scand J. Clin. Lab. Invest.*, 2007, 67, 449–458.

[11] Menzaghi, C., Trischitta, V., Doria, A.: Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes*, 2007, 56, 1198–1209.

[12] Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N.: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters*, 2008, 582, 74–80.

[13] Kubota, N., Yano, W., Kubota, T. és mtsai: Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab.*, 2007, 6, 55–68.

[14] Chehab, F. F.: Obesity and lipodystrophy – Where do the circles intersect? *Endocrinology*, 2008, 149, 925–934.

[15] Myers, M. G.: Leptin receptor signaling and regulation of mammalian physiology. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 2004, 59, 287–304.

[16] Brennan, A. M., Mantzoros, C. S.: Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2006, 2, 318–327.

[17] Jiang, L., Jia, Y., Yu, X. és mtsai: Tyrosine-dependent and -independent actions of leptin receptor in control of energy balance and glucose homeostasis. *PNAS*, 2008, 105, 18619–18624.

[18] Kassem, H. S., Arabi, A., Zantout, M. S. és mtsai: Negative effect of leptin on bone mass in type 1 diabetes. *Acta Diabetol.*, 2008, 45, 237–241.

[19] Antuna-Puente, B., Fevec, B., Fellahi, S. és mtsai: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism.*, 2008, 34, 2–11.

[20] Muse, E. D., Lam, T. K., Scherer, P. E. és mtsai: Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117, 1670–1678.

[21] Goraliski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A. és mtsai: Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28175–28188.

[22] Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J. és mtsai: Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007, 148, 4687–4694.

[23] Takahashi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K. és mtsai: Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*, 2008, 582, 573–578.

- [24] *Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N. és mtsai:* Serum retinol binding protein-4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, 436, 356–362.
- [25] *Graham, T. E., Yang, Q., Blüher, M. és mtsai:* Retinol-binding protein-4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *NEJM*, 2006, 354, 2552–2563.
- [26] *Youn, B.-S., Klöting, N., Kratzsch, J. és mtsai:* Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008, 57, 372–377.
- [27] *Jenkins, A., Zhang, S. X., Gosmanova, A. és mtsai:* Increased serum pigment epithelium-derived factor levels in type 2 diabetes. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2008, 82, E5–E7.
- [28] *Ek, E. T. H., Dass, C. R., Choong, P. F. N.:* Pigment epithelium-derived factor: a multimodal tumor inhibitor. *Mol. Cancer Ther.*, 2006, 5, 1641–1646.
- [29] *Adeghate, E.:* Visfatin, structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15, 1851–1862.
- [30] *Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M. és mtsai:* A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307, 426–430.
- [31] *Song, H. K., Lee, M. H., Kim, B. K. és mtsai:* Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2008, 295, F1485–F1494.
- [32] *Gualillo, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Lago, F.:* The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trend Cardiovasc. Med.*, 2007, 17, 275–283.
- [33] *Berndt, J., Klöting, N., Kralisch, S. és mtsai:* Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005, 54, 2911–2916.
- [34] *Wurm, S., Neumeier, M., Weigert, J. és mtsai:* Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2007, 6, 1–7. (doi: 10.11186/1475-2840-6-7)
- [35] *de Souza Batista, C. M., Yang, R.-Z., Lee, N.-J. és mtsai:* Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007, 56, 1655–1661.
- [36] *Reaux, A., DeMota, N., Skultetyova, I. és mtsai:* Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J. Neurochemistry*, 2001, 77, 1085–1096.
- [37] *Tan, B. K., Adya, R., Shan, X. és mtsai:* Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine by insulin. *Diabetes Care*, 2009, 32, 129–131.
- [38] *Li, Y., Dowbenko, D., Lasky, L. A.:* Caenorhabditis elegans PIAK, a phospholipid-independent kinase deactivates the Akt-PKB survival kinase. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 20323–20329.
- [39] *Narbonne, P., Roy, R.:* Caenorhabditis elegans dauers need LKB1/AMP to ration lipid reserves and ensure long term survival. *Nature*, doi:10.1038/nature07536; Published online 3 December 2008.

(Winkler Gábor dr.,  
Budapest, Diósárok út 1–3., 1125  
e-mail: gabor.winkler@mail.janoskorhaz.hu)

## Tisztelt Olvasónk!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket.

Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2009. évi előfizetési díj egy évre: 22 900 Ft,  
fél évre: 14 520 Ft,  
negyed évre: 9 160 Ft.

### Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:

A 2009. évi előfizetési díj egy évre: 16 030 Ft,  
fél évre: 10 140 Ft,  
negyed évre: 6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.  
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:  
**Akadémiai Kiadó Zrt.** 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d  
Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea  
E-mail: journals@akkr.hu