

A zsírszövet mint a 2-es típusú diabetest kísérő inzulinrezisztencia egyik célszerve

Az antidiabetikumoktól a fejlesztés alatt álló „adipeutikumokig”

Winkler Gábor dr.^{1, 2*} ■ Wittmann István dr.^{3*}

¹Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

²Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Nephrológiai és Diabetológiai Centrum, Pécs

Az Orvosi Hetilap alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Az inzulinrezisztencia az a kóros állapot, amelyben az endogén vagy a kívülről adagolt (exogén) inzulin szöveti glükózfelvételt és -hasznosítást elősegítő hatása elmarad az anyagcseréjüket illetően egészséges személyeken megfigyeltől. Az egész szervezetet érinti, kitüntetett célszövetei a máj-, az izom- és a zsírszövet, patogenetikai és az ezek hátterében álló molekuláris biológiai folyamatai azonban részben eltérnek egymástól. Az utóbbi időben jelentősen bővültek a zsírszövet szerepével kapcsolatos ismeretek, s egyre inkább úgy látszik, hogy a diszfunkcionális zsírszövet a kóros történések központi szereplője. A kézirat áttekinti a zsírszövet szerkezetét, az adipogenezis és a lipolízis szabályozását, a mikrobiom és a zsírszövet kapcsolatára vonatkozó adatokat, az akut és a krónikus inzulinrezisztencia különbségeit, valamint a zsírszöveti inzulinrezisztencia mérséklésére ma rendelkezésre álló terápiás eszközöket. Jóllehet szelektív zsírszöveti támadáspontú, biztonságos, hosszú távú humán alkalmazást lehetővé tevő molekula ma még nincs a reménybeli közelségben, az első, fejlesztés alatt álló „adipeutikummal” kapcsolatos állatkísérletes megfigyelések új kezelési lehetőség ígérését vázolják fel.

Orv Hetil. 2023; 164(1): 3–10.

Kulcsszavak: zsírsejtek, akut és krónikus inzulinrezisztencia, adipogenezis, lipolízis, adipokinek, mikrobiom, terápia

Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus

From antidiabetics to „adipeuticums”

Insulin resistance is a pathological condition in which the effect of endogenous or externally administered (exogenous) insulin to promote tissue glucose uptake and utilization falls short of that observed in metabolically healthy individuals. It affects the entire organism, but the pathogenetic and underlying molecular biological processes of its selected target tissues – the liver, muscle and adipose tissue – are partially different. Recently, knowledge about the role of adipose tissue has expanded significantly, and it increasingly seems that dysfunctional adipose tissue is the central player in these pathological events. The manuscript reviews the structure of adipose tissue, the regulation of adipogenesis and lipolysis, data on the relationship between the microbiome and adipose tissue, the typical differences of the acute and chronic insulin resistance as well as the therapeutic tools currently available to reduce adipose tissue insulin resistance. It may well be that a molecule with a selective adipose tissue attack point and enabling safe long-term use in humans is not yet within the hoped-for proximity, the first animal experimental observations related to the first “adipeuticum” being under development outline the promise of a new treatment option.

Keywords: fat cells, acute and chronic insulin resistance, adipogenesis, lipolysis, adipokines, microbiome, therapy

Winkler G, Wittmann I. [Fat tissue as the primary target organ of insulin resistance in diabetes mellitus. From antidiabetics to „adipeuticums”]. Orv Hetil. 2023; 164(1): 3–10.

(Beérkezett: 2022. október 3.; elfogadva: 2022. október 30.)

*A kézirat elkészítésében a szerzők egyenlő mértékben vettek részt.

Rövidítések

12-HEPE = 12-hidroxi-eikozapentaénsav-származék; 12,13-diHOME = (12,13-dihydroxy-9Z-octadecenoic acid) zsírsav-származék; ACC = (acetyl-coenzyme A carboxylase) acetil-koenzim-A-karboxiláz; ALMS1 = (Alström syndrome 1) az Alström (-Hallgren)-szindróma kialakulásáért felelős gén; ATGL = (adipose triglyceride lipase) zsírszöveti triglicerid-lipáz; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; BMI = (body mass index) testtömegindex; cAMP = (cyclic adenosine monophosphate) ciklikus adenzin-monofoszfát; ChREBP = (carbohydrate-responsive element-binding protein) szénhidrátfüggő választélemeket kötő fehérje; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CXCL = CXC-típusú kemokinligand; FAHFA = (fatty acid ester of hydroxy fatty acid) hidroxil-zsírsav-észter; FAS = (fatty acid synthase) zsírsav-szintáz; FGF21 = (fibroblast growth factor-21) fibroblastnövekedési faktor-21; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glukagon-szerű peptid-1; GLUT = glükóztranszporter; HDL = (high-density lipoprotein) nagy sűrűségű lipoprotein; HSL = hormonszenzitív lipáz; IL = interleukin; MHO = (metabolically healthy obesity) metabolikusan egészséges elhízás; MUO = (metabolically unhealthy obesity) atherogen hatásában veszélyeztető elhízás; PATAS = (peptide derived of PKC alpha targeting ALMS) az ALMS-működést irányító PKC-alfából származó peptid; PKA = proteinkináz-A; PKC = proteinkináz-C; PPARγ = peroxisómáproliferációt aktiváló receptor-gamma; RNS = ribonukleinsav; SCFA = (short chain fatty acid) rövid láncú zsírsav; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; TNF = tumornekrózis-faktor; UCP1 = (uncoupling protein-1) szétkapcsoló fehérje-1

Az inzulinrezisztencia definíció szerint az a patológiás állapot, amelyben az endogén vagy a kívülről adagolt (exogén) inzulin szöveti glükózfelvételt és -hasznosítást elősegítő hatása elmarad az egészséges anyagcseréjű egyénékétől [1]. Számos kórfolyamat – elhízás, genetikai betegségek, hormonális hiperfunkciós kórképek, többszervi trauma, égés stb. – kísérő jelensége lehet. Megfigyelhető a diabetes mellitus mindkét fő formájában is [2–4]. Kiemelkedő a szerepe a 2-es típusú diabetes patogenezisében [4, 5].

Az inzulinrezisztencia az egész szervezetet érinti. Kitüntetett célszövetei – a máj-, vese-, izom- és zsírszövet – patogenetikai és az ennek hátterében álló molekuláris biológiai folyamatai részben eltérőek [6, 7]. Bár számos próbálkozás történt az egyes meghatározó szövetek biokémiai folyamatainak célzott befolyásolására – az antidiabetikumok közül például metformin (máj-, izomszövet), tiazolidindionok (zsírszövet), illetve GLP1-receptor-agonisták (máj) alkalmazásával, a vese esetében D-vitaminnal –, a kérdés megnyugtató megoldása még várat magára. Az utóbbi időben jelentősen bővültek a zsírszövet energiaforgalomban, illetve -szabályozásban betöltött szerepével kapcsolatos ismeretek [4, 8–10], és ennek eredményeként előtérbe került zsírszöveti támadáspontú molekulák kutatása.

A jelen dolgozat a zsírszövet energiaszabályozásban betöltött szerepével kapcsolatos újabb adatokat tekinti át, kitérve az ígéretes terápiás lehetőségek felvázolására is.

Az emberi zsírszövet szerkezete

Az emberi zsírdepó a szervezetbeli elhelyezkedését tekintve a hagyományos felosztás szerint subcutan és visceralis zsírszövetre osztható. Újabban az előző kettőhöz képest alárendelt térfogatban és jelentőséggel két további – a természetében a visceralis zsírszövettel rokon muscularis [11] és a mai ismereteink szerint régióként eltérő sejtösszetételű perivascularis zsírszövetet – is említene [12]. A subcutan zsírszöveten belül élettani szerepét tekintve elkülöníthető egy felszíni és egy mély zsírréteg [13]. A fő zsírkompartmentek szerkezetbeli elhelyezkedését és élettani feladatait az 1. táblázat foglalja össze [14–17]. Valamennyi zsírszövettípusban a zsírsejtek mellett számos más eredetű és feladatú – kötőszó-

1. táblázat | A zsírszövet megoszlása és különböző elemeinek élettani feladata az emberi szervezetben [15, 17, 18]

Zsírszövettípus	Lokalizáció*	Élettani feladat
<i>Subcutan zsírszövet</i>		
Fehér zsírszövet	Has Glutealis régió Femorális régió	Hő- és mechanikai védelem Energiatárolás és -szabályozás Adipokinszekréció
Barna zsírszövet	Supraclaviculáris régió Elülső nyaki izmok Subclaviculáris rész Interscapularis terület Axilla Has Inguinalis árok	UCP1-expresszió Adaptív termogenezis Hőszabályozás Batokintermelés**
<i>Visceralis zsírszövet</i>		
Fehér zsírszövet	Perirenalis régió Retroperitoneum Omentum Mesenterium	Energiatárolás és -szabályozás Adipokinszekréció
Barna zsírszövet	Mediastinum Perivascularis területek (coronariák, mellkasi, intercostalis erek) Perivisceralis területek (trachea, esophagus, mesocolon) Szolid szervek körül (vese, pancreas, lép, máj)	UCP1-expresszió Adaptív termogenezis Hőszabályozás Batokintermelés**

*A jellemző lokalizációs helyek kiemelése

**Ld. a szövegben

UCP1 = szétkapcsoló fehérje-1

veti, stromalis, vascularis, immunkompetens stb. – sejt is megfigyelhető.

Mind a visceralis zsírszövet zsírtömegben belüli aránya (~20% vs. 6–10%), mind a mély zsírszöveti réteg subcutan zsírkompartimenten belüli megoszlása (66% vs. 51%) nagyobb a férfiakon az azonos korú és tápláltsági állapotú nőknél. Az egészséges inzulinrezisztencia korrelál a visceralis, de nem mutat összefüggést a subcutan zsírszövet hányadával. Továbbá a visceralis zsírszövet és kisebb mértékben a subcutan zsírszövet mély rétegének nagysága korrelál a máj zsírtartalmával, növekedésük elősegíti steatosis kialakulását [18]. Az egyes zsírdépők aránya rasszonként is változik. A fehér bőrű amerikaiak zsigeri zsírszöveti hányada nagyobb a hispán és afroamerikai csoportokénál. Ez utóbbi mennyisége az életkorral párhuzamosan nem nő és tápláltsági állapottól függetlenül nő, ami az időskorúak nagyobb diabeteskockázatának egyik oka [13].

A zsírszöveten belül fehér, barna és bézs (vagy a „brown in white” elnevezésből származtatva: brite) zsírszövetek különböztethetők meg, amelyek – e helyütt terjedelmi okokból eredően nem részletezhető – morfológiai tekintetben, valamint élettani feladataikban is különböznek egymástól [12, 16]. Azt a zsírszövetrészt, amelyben a nevezett sejtcsoportok túlnyomó többségben fordulnak elő, fehér, bézs/brite, illetve barna zsírszövetként is említik. Egy-egy zsírkompartimenten belül többségében barna, illetve fehér zsírszövetből álló rész is található, így fehér, illetve barna zsírszövet a subcutan és a visceralis zsírkompartimentben egyaránt kimutatható. A perivascularis zsírszövetet sokáig a barna zsírszövettel azonosították. Újabban azonban tisztázódott, hogy szerkezete, meghatározó sejttypusai testtájanként eltérnek, s fehér és bézs zsírszövetcsoportok is nagy számban találhatóak benne [12, 15, 16].

A fehér zsírszövetek elsődleges feladata a lipogenezis, a triglicerid-tárolás és az energiaszükséglethez igazodva a lipolízis révén a szabad zsírsavkészlet biztosítása. A barna zsírszövetektől eltérő progenitor sejtcsoportból származó, végső soron a fehér zsírszövetből transzformálódó bézs szövetek a fehér zsírszövetekkel keveredve helyezkednek el. Tömegük megszorodik éhezéskor, fizikai terhelés vagy hideg hatására. Nagyobb számban található a jól vascularizált testtájakokon, így a nyakon és a mellkas felső részén. Részt vesznek a termogenezisben. UCP1 szétkapcsoló fehérje is expresszálódik bennük, s bár számuk a barna zsírszövetekéhez képest kisebb, a sympathoadrenergias ingerekre ez utóbbiaknál gyorsabban reagálnak. A gazdag kapillárisfonattal ellátott barna zsírszövet elsődleges feladata az adaptív, ún. nem remegő (non-shivering) hőtermelésben való részvétel. Sokáig úgy tartották, hogy e szövetek szerepe elsősorban újszülöttekben jelentős, amikor a kis térfogat/testfelület arányból adódóan fokozott a gyors hőmérséklet-csökkenés kockázata. Jelenlétük azonban kisebb számban a későbbi életkorban is kimutatható [15, 18], sőt tartós hideg hatására számuk emelkedhet. Kísérletes megfigyelések igazolták,

hogy hideg és más stimulus, például β_3 -sympathoadrenergias aktiváció, fokozott pajzsmirigyhormon-, illetve leptintermelődés hatására fokozódik a barna zsírszövet glükóz- és szabadzsírsav-felvétele, ami inzulinrezisztenciával járó állapotokban a szervezet inzulinérzékenységének javulását eredményezi [17].

A barna zsírszövetek fontos helyet töltenek be a nagy erek hőszigetelésében, körülöttük mintegy köpenyszerű burkot képezve [14]. Új keletű felismerés, hogy endo- és parakrin feladatuk is van. Ez utóbbiakat a szabályozó tényezőknek, a barna zsírszövet angol nevéből és az adipokin elnevezésből képzett szóval az ún. batokineknek a termelődése biztosítja.

Egy részük más szervben, például a májban is képződő, hormonként viselkedő tényező, például a fibroblast-növekedési faktor (FGF)-21, az interleukin (IL)-6, a mikro-RNS-molekulák vagy egy zsírsavderivátum, a 12,13-diHOME (12,13-dihydroxy-9Z-octadecenoic acid). Más részük hatása parakrin módon érvényesül, például a CXCL14 kemokinmolekula, az onkosztatin-M vagy a 12-hidroxi-eikozapentaénsav-származék (12-HEPE). Az előbbi csoport biztosítja a barna zsírszövet és a távolabbi szervek, elsősorban a máj, a vázizomzat és a szív közötti kölcsönhatásokat, míg az utóbbiak elsősorban a zsírszövet immunológiai folyamataiban, macrophagtohorzásban, a gyulladásos folyamatok szabályozásában játszanak szerepet [17].

Lipogenezis és lipolízis

Az energiátárolás – trigliceridek formájában – döntően a fehér, kisebb mértékben a barna zsírszövet feladata, ez utóbbi a már említett batokinek közvetítésével az energiatárolás szabályozásában is szerepet játszik [16]. A keringő szabad zsírsavak forrásai részben a táplálék zsírnemű anyagai, részben a májban és a zsírszövetben zajló endogén, *de novo* lipogenezis. A zsírszövetben a glükózból ATP jelenlétéhez kötött zsírszintézis az acetyl-coenzim-A, inzulinfüggő lipogén enzimek (FAS, ACC), valamint a szénhidrátfüggő választékokat kötő fehérje (ChREBP) inzulin hatására fokozódó expresszálásával indul. Egyidejűleg a citosolból fokozódik a GLUT4 sejtmembrán transzportja, ami révén nő a zsírszövet glükózfelvétele. (A glükóz a nem inzulinfüggő GLUT1 révén is bejut a zsírszövetbe, emelkedő vércukorszint esetén a GLUT1-gyel zsírszövetbe lépő mennyiség is nő.) A glükózból a glikolízis során gliceraldehid-3-foszfát képződik, amely észterifikálja a zsírsavakat. A folyamat végeredményeként számos köztes lépésen keresztül triglicerid képződik [19]. A szintetizált trigliceridet a zsírszövetek tárolják. Egyidejűleg a zsírsav-észterek és hidroxizsírsavak mellett palmitoleát kerül a keringésbe. Ez utóbbi egyfajta szisztemás hírvivőként javítja az izomszövet glükózfelvételét, és gátolja a máj zsírszintézisét [13]. Míg az inzulin a lipogenezist serkenti, addig a lipolízist gátolja [20]. Éhezéskor azonban – amikor a széruminzulin szint csökken –, valamint β_3 -adrenergias

ingerre a cAMP-képződés fokozódása révén aktiválódik a proteinkináz-A (PKA), majd döntő mértékben a zsírszöveti triglicerid-lipáz (ATGL) és a hormonszenzitív lipáz (HSL) révén a tárolt trigliceridekből zsírsavak képződnek és jutnak a keringésbe. E folyamatokban kiemelt szerepet játszanak a mitokondriumok. Ez utóbbiak száma a visceralis zsírszövetben nagy, a subcutan zsírszövetben jóval kisebb (ennek két rétege, a felszíni és a mély zsírréteg közötti különbségről ez idő szerint nem ismeretek adatok).

A zsírszövet és az inzulinrezisztencia kapcsolata

Bár a legerjedtebb meghatározás szerint a zsírszöveti inzulinrezisztencia meghatározó vonása a zsírszöveti lipolízis magas inzulinszint ellenére elégtelen szuppressziója, ezt megelőzi a *de novo* lipogenezis károsodása [20]. Az emelkedő vércukorszint ellenére ugyanis elégtelené válik a FAS, az ACC aktivitásának fokozódása, a ChREBP képződése, de mindenekelőtt a sejtfelszíni GLUT4 kapacitása. E folyamatsor utolsó lépését, a GLUT4 sejtfelszínre kerülését a PKC α -hoz történő kapcsolódásával az ALMS1-gén irányítja [19].

Korábbi megfigyelések amellől szóltak, hogy az ALMS1-fehérje a zsírszöveti differenciálódás korai fázisában, a fibroblastszerű sejtek zsírsejtté alakulásában játszik szerepet; újabb adatok azt támasztják alá, hogy e feladatánál nagyobb jelentőségű a GLUT4-et tároló vesiculumok felszíni transzportjának serkentése s ezáltal a zsírsejtek GLUT4-fellevő kapacitásának növelése. A fehérje inaktiválása következtében – vagy zsírszöveti ALMS1-gén-kiütött állatorzsben – elmarad vagy jelentősen károsodik az említett vesiculumokban a felszíni transzport elindításához nélkülözhetetlen PKC α -aktiválódás, s károsodik a zsírsejtek glükózfelvele [19].

A károsodásokért felelősként azonosított ALMS1-gén – amely a 2-es kromoszóma rövid karján, a 13-as locusban helyezkedik el (2p13), s feladata a szervezetben ubiquitáer előfordulású, 461 kD tömegű ALMS1-fehérje kódolása – az először 1959-ben leírt Alström–Hallgren- (ma általában csak az első észlelő nevével jellemezett) szindróma, egy monogén, recesszív öröklődésű tünetcsoport révén került az érdeklődés homlokterébe. A ciliopathiák – a számos szerben előforduló ciliumok, csillók működészavarai – közé sorolt kórkép vezető tünete a többnyire már csecsemőkorban megkezdődő progresszív retinadegeneráció, amelyhez már az első tíz évben sensorineuralis hallásvesztés, majd inzulinrezisztenciával járó elhízás, idegrendszeri károsodások, kognitív működési zavarok, az esetek egy részében endokrin eltérések (hypothyreosis, a nemi érés eltérései, 2-es típusú diabetes), krónikus obstruktív légzési elégtelenség, tüdőfibrosis, cardiomyopathia társulhat [21, 22]. A *de novo* lipogenezis károsodásának következményeként csökken a zsírszövetben szintetizálódó, az intermedier anyagcserét számos ponton (gyulladás mérséklése, az en-

teralis GLP1-termelődés serkentése stb.) előnyösen befolyásoló hidroxizsír-sav-észter (FAHFA) termelődése [23].

A zsírszöveti inzulinrezisztencia egy sor további folyamatot indukál. Csökken, illetve gátoltta válik a PPAR γ -gén-expresszió, tovább csökken a subcutan zsírszövet mitokondriumainak száma, s energiatermelésük csökkenésével működésük is károsodik. Megváltozik a zsírszöveti adipokintermelés is: csökken a gyulladást mérséklő természetű adiponektin és IL1, fokozódik a gyulladásozó adipokinek (IL6, tumornekrozisfaktor-alfa [TNF α], monocyta kemoattraktáns fehérje-1 stb.) képződése. Mindez endo- és parakrin hatások révén az egész test inzulinérzékenységét is csökkenti [14]. A piruvat „turn-over” csökkenése miatt felerősödik az anaerob energia-termelés, megnő a lokális laktátképződés [14, 19]. Amikor a zsírszöveti lipidhalmozódás eléri a tárolókapacitás maximumát, fokozódik a lipolízis (a legnagyobb mértékben a visceralis zsírszövetben, ettől elmaradva a subcutan zsírszövet mély és a legkisebb mértékben a subcutan zsírszövet felszíni rétegében), elősegítve a máj steatosisát és az ectopiás, számos szervet (izomzatot, epicardiumot, pancreast stb.) érintő zsírdepozíciót. Ez utóbbi összesség az ún. lipotoxicitás, amely gátolja a béta-sejt-működést és az izomszövet glükózfelveletét. Elégtelenné válik a hepaticus glükózkibocsátás vércukorfüggő szuppressziója. E folyamatok az egész test inzulinrezisztenciájának elmélyüléséhez vezetnek [9, 11, 13, 20, 22, 23].

Inzulinrezisztencia, zsírsejt-hyperplasia és -hypertrophia

Meggyőző adatok bizonyítják, hogy az inzulinrezisztencia döntő mértékben a zsírsejtek nagyság- (hypertrophia) és nem számbeli emelkedésével (hyperplasia) függ össze. A zsírsejt-hypertrophia természetesen a zsírszövet egész tömegének növekedéséhez vezet: míg átlagos tápláltságú férfiakon a zsírszövet a test tömegének mintegy 20%-a, nők esetében 30%-a, túlsúly/elhízás esetén ez az arány növekszik, kóros elhízás (= morbid obesitas) esetén elérheti akár az 50%-ot [24].

A zsírszöveten belül az egyes sejtek átmérője jelentősen, akár 20–300 μ m között változhat [23]. Túlsúly/elhízás esetén az átlagos sejttérfogat nő. Egy korábbi vizsgálatunkban egyikünk munkacsoportja is igazolta inzulinrezisztens, obes (BMI>27,0 kg/m²) személyeken a visceralis zsírsejtek átlagos térfogatának korban illesztett normális tápláltságú személyekéhez viszonyítva szignifikánsan nagyobb voltát (2,78 \pm 7,6 vs. 2,25 \pm 0,08 mm³, p = 0,037). A subcutan zsírsejtek tekintetében hasonló eltérés volt kimutatható, de ott a kis statisztikai erő miatt szignifikáns különbség nem igazolódott (2,91 \pm 0,81 vs. 2,53 \pm 0,60 m³). Az elhízott csoportban a TNF α és a szolúbilis TNF-receptor magasabb szérumszintje volt mérhető, amely korrelált az éhomi C-peptid-tartalommal és az inzulinrezisztenciát jelző C-peptid/vércukor hányadossal. Mind a visceralis, mind a subcutan zsírsejt-

vet átlagos zsírséjttérfogata korrelált a TNF α és a szolubilis TNF-receptor-2 szérumszintjével. Adataink azt támasztják alá, hogy elhízásban mindkét fő zsírkompartimentben zsírséjt-hypertrophia figyelhető meg, s hogy mindkét sejtszövet szerepet játszik az inzulinrezisztencia fenntartásában [25].

Számos megfigyelés ismert a visceralis, különösen a mesenterialis zsírszövet zsírséjtjeinek nagysága és az inzulinrezisztencia mértéke között. Önként vállalkozókon rövid távú hiperkalóriás étrend alkalmazásakor azt is megfigyelték, hogy hirtelen súlygyarapodáskor csökken a kis zsírséjtek zsírszöveten belüli aránya. A zsírséjtek megnagyobbodása paradox módon az adipogenezis csökkenését idézi elő, mert a maximális trigliceridtároló kapacitás már betelt, csökken a zsírszövet kapillárisűrűsége, romlik a sejtek oxigénellátottsága. Fokozódik a kollagéndepozíció, a macrophaginfiltráció és így a proinflammatoricus természetű adipokinek termelődése. Mindez elmélyíti a súlytöbbletet kísérő, kis sebességű zsírszöveti, új keletű kifejezéssel metabolikus gyulladásnak, vagy a metabolikus és az inflammatio szavak összevonásából képzett szóval metainflammationnak nevezett folyamatot [26]. A szöveti hypoxia a PPAR γ acetylálódásának károsodását, a további zsírséjt-differenciálódás zavarát idézi elő [23]. A kérdéskörnek újabb az érdeklődés előterébe került részlete a metabolikusan egészséges (metabolically healthy obesity: MHO) és az atherogen hatásaiban veszélyeztető (metabolically unhealthy obesity: MUO) elhízás különbsége. Az előbbi egyértelmű meghatározása, a két állapot kóros paraméterek alapján történő megkülönböztetése ez idő szerint nem megoldott. Számos definíciós kísérlet történt. Egy elterjedt változat szerint klinikailag MHO vélemezhető, ha a BMI ≥ 30 kg/m², az éhomi szérumszint triglicerid-tartalom $\leq 1,7$ mmol/l, a HDL-koleszterin férfiakon $>1,0$, nőknél $>1,3$ mmol/l, a vérnyomás $\leq 130/\leq 85$ Hgmm, az éhomi vércukor $<6,1$ mmol/l. Vérzsír-, vércukor-, illetve vérnyomás-csökkentő kezelés a kórelőzményben nem szerepel, és nincs jele atheroscleroticus eredetű keringési megbetegedésnek. Bizonyos, hogy e kórforma átmeneti állapotot képez, amikor a zsírszövet trigliceridtároló képessége még megtartott, adipocytá-diszfunkció nem alakult ki, a kóros mértékű adipokintermelés kiváltotta gyulladás alacsonyabb fokozatú. Bár egyértelmű megfigyelésekkel még nem rendelkezünk, valószínűsíthető, hogy az inzulinrezisztencia az MHO-ban még nem alakul ki, vagy csak csekély mértékű [27].

A mikrobiom és a zsírszöveti inzulinrezisztencia kapcsolata

Első olvasatra talán meglepő, de számos megfigyeléssel alátámasztották, hogy a bélmikrobiom is szerepet játszik a zsírszöveti inzulinérzékenység szabályozásában. A mikrobiom, a glükózanyagcsere és az immunrendszer között többirányú kölcsönhatás működik. Egyfelől a mikrobiom által termelt metabolitok – elsősorban rövid

láncú zsírsavak (SCFA-k) – felszívódva befolyásolják a gazdaszervezet anyagcsere-folyamatait. (A mikrobiom által termelt SCFA mindössze 10–15%-a ürül a széklettel, a többi felszívódik.) A felszívódó bakteriális produktumok mennyisége a szervezet anyagcsere-állapotának függvényében változó. Hyperglykaemiás közegben például a bél permeabilitása fokozott, megnő a felszívódó bakteriális produktumok mennyisége, ami aktiválja az immunrendszert, felerősítheti a gyulladásos folyamatokat. Az immunrendszer ugyanakkor visszahat a bélmikrobiotára, hogy megakadályozza a túlzott bakteriális transzlokációt, és biztosítsa a szimbiotikus kapcsolatot a gazdaszervezettel. Elhízásban megváltozik a mikrobiota összetétele, és ennek megfelelően módosul a termelt zsírsavak spektruma is. Az antiinflammatoricus baktériumok arányának csökkenésekor például kimutathatóan kevesebb butirát jut a gazdaszervezetbe [26].

2-es típusú diabetesben megfigyelték a proinflammatoricus természetű, például *Escherichia coli* törzsek relatív felszaporodását az antiinflammatoricus viselkedésű törzsekkel (például *Faecalibacterium prausnitzii*) szemben. Egészeiben nőhet a gyulladást elősegítő Gram-negatív törzsek aránya, amelyek hozzájárulnak a már említett metainflammatiohoz [26]. A baktérium-összetétel módosulása megváltoztatja a termelődő és felszívódó SCFA-k összetételét [26]. Érdekes megfigyelés, hogy bariatriai műtéteket követően megnő a proinflammatoricus természetű bélbaktériumok mennyisége, amit kompenzatorikus antigének – egyebek között lipopoliszacharid- és flagellinellenes specifikus antitestek – termelése kísér, s ez az intestinalis barrierműködés erősítését segíti [28]. A mikrobiommal összefüggő metainflammatio molekuláris biológiai háttere is mára nagy részben tisztázott. Jelentős abban a „Toll-like” receptorok, különösen a TLR2 és -4, valamint adaptor molekuláik, továbbá az intestinalis barrierfunkció fenntartásában részt vevő IL36 szerepe [26]. A részletek tárgyalása meghaladja munkánk kereteit.

Az akut és a krónikus inzulinrezisztencia

A zsírséjtek inzulinérzékenysége folyamatosan változik az aktuális hormonális és anyagcserehelyzetnek megfelelően. Feltételezhető, hogy a változások elsődleges szabályozója a bél-baktériumflóra említett módosulása által kiváltott szisztémás szubklinikai gyulladás indukálta intracelluláris oxidatív stressz [29]. Az energiabevétel, különösen zsírszövetben gazdag tápanyagokkal történő növelése, a gyulladásos folyamatok erősítésén keresztül fokozza a zsírséjtek inzulinrezisztenciáját. Ez fokozottan érvényesül az intraabdominalis zsírséjtek esetében, hiszen a mikrobiom változásainak következményeihez ezek állnak fizikailag a legközelebb.

Az ismétlődő oxidatívstressz-periódusoknak azonban van krónikus következményük is, ez pedig az, hogy a hidroxil szabad gyök termelése következtében kóros (orto- és metatirozin) aminosav termelődik, amely be-

épülhet az inzulin jelátviteli fehérjébe. Azok működése így károsodik [30]. Ez a károsodás krónikusan fennáll mindaddig, amíg a károsodott struktúrájú jelátvivő fehérjék le nem bomlanak, és kedvező (alacsony oxidatív stressz melletti) periódusokban normális jelátvivő fehérjék nem képződnek.

Klinikai bizonyíték a krónikus inzulinrezisztencia meglétére

A diabetológiai klinikai gyakorlatban jól ismert jelenség és gyakran használt kezelési forma az „áttörési inzulinkezelés” („breakthrough therapy”). Ennek lényege az, hogy a nagy fokban inzulinrezisztens, többnyire, de nem kizárólagosan újonnan felfedezett 2-es típusú diabeteses beteg esetében átmeneti, 1–4 hetes intenzív inzulinkezelés hatására mérséklődik a glükotoxicitás. Háttérben nagy valószínűséggel a glükóz zsírformában a zsírsejtekbe történő belépése, illetve zsírszöveti tárolása áll, s a csökkenő vércukorszint javítja az endogén inzulinszekréciót, valamint csökkenti az inzulinrezisztenciát. Az áttörés létrehozásához nem elég 1–2 óráig vagy napig kezelni a cukorbeteg, ami fehérjekárosodásra utal.

Terápiás lehetőségek

Az „áttörési inzulinkezelésen” túl az inzulinrezisztencia és azon belül a zsírszöveti inzulinrezisztencia közvetlen befolyásolására ez idő szerint szegényesek a lehetőségeink. A túlsúly kialakulásának megelőzésére, a már fellépett testsúlyfelesleg csökkentésére életmódbeli eljárások alkalmazása, étrendi módszerekkel és a fizikai aktivitás fokozásával történő változtatás lenne a legkézenfekvőbb megoldás. Ezek hatékonysága és sikere esetén eredményességük tartama azonban csekély. Ezt bizonyítja a túlsúly és az elhízás expanszív világméretű növekedése is [5, 19]. Jelentős súlytöbblet ($BMI > 35,0 \text{ kg/m}^2$) és társbetegségek vagy morbid elhízás ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) fennállásakor az előzőekkel szemben nagyobb sikerrel kecsegtető megoldást jelent arra alkalmas személyeken a bariátriai műtétek valamelyikének – a legjobb eredményel a Roux-en-Y gyomorbypass és a „sleeve” (szó szerint: ingujj, más fordításban csőgyomor) gastrectomia [31, 32] – alkalmazása. E beavatkozások azonban az élettani anatómiai helyzet végleges megváltoztatásával járnak, s a potenciális mellékhatások kivédésére akár élethosszig tartó étrendi és gyógyszeres kiegészítő támogatást igényelnek. E műtétek inzulinrezisztenciát csökkentő hatása egyedül a testsúly csökkenésével nem magyarázható. Kimutatták ugyanis, hogy már 6 héttel a beavatkozás után jelentkezhethet a kedvező hatás – a szérum proinzulin-tartalmának csökkenése, az izomszövet glükózfelvételének fokozódása, az inzulinszekréció első fázisának erősödése –, amikor az elért testsúlycsökkenés még csak 10% körüli [31]. Kísérletes megfigyelések azt támasztják alá, hogy e kedvező hatásban szerepet játszik

az enteroinsularis tengely működésének, az enterális hormonok termelésének javulása, valamint a zsírszöveti adipokintermelődés megváltozása. Javul a hepaticus inzulinérzékenység is [33].

A vércukorcsökkentő gyógyszerek közül a 2-es típusú diabetes életmód-változtatás mellett elsőként választandó gyógyszere, éppen az inzulinrezisztenciát csökkentő hatásánál fogva, a metformin. Bár a korábbi ismeretek a hepaticus támadáspontját tartották elsődlegesnek, ma úgy látszik, hogy igen jelentős a bélmikrobiótára gyakorolt hatása is. Intestinalis szerepét támasztja alá, hogy a szervezetbe kerülő mennyiségnek csak alig 10%-a szívódik fel! Igazolták, hogy serkenti egyes antiinflammatoricus baktériumok (például az *Akkermansia muciniphila*, *Intestinibacter* törzsek) termelését és ezek SCFA-termelését. Védi az intestinalis barrier épségét, és fokozza az inkretinek elválasztását [34]. Újabb keletű felismerés, hogy ubiquitaer módon javítja az inzulinreceptor jelátvitelét, kiemelten az AMP-vel aktiválódó kináz működését, valamint a GLUT4 közvetítette glükóztranszportot [35].

Egy másik gyógyszer csoport, a tiazolidindionok terápia állítása ígéretes lehetőségnek látszott a zsírszöveti glükózfelvétel közvetlen serkentésére, anyagcsere-javító hatásuk ugyanis a PPAR γ aktiválásán keresztül érvényesül. E mechanizmus ugyanakkor a zsírszövet expanzióját is előidézi, így a zsírsejtek tárolókapacitása fokozódik ugyan, de a zsírszövet és vele együtt a testsúly is nő. E kedvezőtlen hatást mérsékelni látszott a zsírszövetmegoszlás egyszerű hasi CT-vizsgálatokkal is megerősített redistribúciója (a subcutan/visceralis zsírszöveti arány előbbi javára történő eltolódása), ám a forgalomba került készítményekkel kapcsolatban felmerült aggályok, a cardiovascularis kockázatot potenciálisan fokozó sajátosságuk miatt alkalmazásuk napjainkra jelentősen visszaszorult. Új keletű megfigyelés, hogy a ma legelterjedtebben használt származékuk, a pioglitazon csökkenti a zsírszövet gyulladással folyamataiban kulcsszerepet játszó arachidonsav-, valamint a foszfolipázgén expresszióját segítő linolénsav-tartalmat, s hogy ezen előnyös változások az izomszövetben is igazolhatók [36].

Az újabban felismert, közvetlen zsírszöveti támadáspontú molekulák közé tartozik az angol elnevezéséből – peptide derived of PKC alpha targeting ALMS (az ALMS-működést irányító PKC-alfából származó peptid) – képezett betűszóval PATAS-ként jelzett fehérje. Elsődleges zsírszöveti támadáspontja alapján a szakirodalom „adipeutikum”-ként aposztrofálja (a szív működést erősítő gyógyszerek korábban gyakorta emlegetett, mára a nevezéktanból kiszorult nevének, a „kardiakum”-nak mintájára). E fehérje diabeteses, fibroticus és steatotikus eger állatmodellekben helyreállította a károsodott ALMS1-fehérje-PKC α kapcsolódást, ezáltal javítva a GLUT4 sejtfelszíni transzportját és a *de novo* lipogenezist. A hatást Alström-szindrómában szenvedő betegektől nyert zsírsejttenyészetben is igazolni tudták [19, 37]. Bár *in vivo* humán tapasztalatok egyelőre nem állnak

rendelkezésre, a zsírszöveti diszfunkció megszüntetése ígéretes lehetőségnek látszik az elhízás és a 2-es típusú diabetes kezelésében. A hatás igazolódása egyben új megvilágításba helyezheti az utóbbi kórforma patogenezisééről alkotott elképzelésünket is, amely a glükocentrikus szemlélet helyett a diszfunkcionális zsírszövetet helyezi a kóroki történések középpontjába [38]. A felsoroltakon túl intenzív kutatások zajlanak az inzulinreceptor jelátvitelében kulcsszerepet betöltő AMPK aktiválásán keresztül érvényesülő jelátvitel erősítésére, az élettani reakcióutakat gátló tényezők befolyásának mérséklésére/kiküszöbölésére [1].

Zárógondolatok

A zsírszövet élettanának pontosabb megismerése, a diszfunkcionális zsírsejtek kialakulásának és az ectopiás zsírlakódás mechanizmusainak megismerése jelentősen módosította a 2-es típusú diabest kísérő inzulinrezisztenciáról alkotott álláspontunkat [39]. Körvonalazódott az is, hogy az akut és a krónikus inzulinrezisztencia egymást csak részben átfedő folyamatok következménye, s hogy azokban a zsír- és az inzulinhatás tekintetében kiemelt jelentőségű más szövetek részvétele eltérő. E felismerések közelebb vihetnek a befolyásolásokra irányuló újabb terápiás lehetőségek feltáráshoz is. Mindazonáltal a súlytöbblettel társuló és a közel normális tápláltságú személyeken fellépő 2-es típusú diabetes patogenezise azonosságainak és eltéréseinek tisztázása további intenzív kutatómunkát igényel.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők azonos mértékben vettek részt a cikk elkészítésében, a végleges változatát mindketten elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. Recent advances in the treatment of insulin resistance targeting molecular and metabolic pathways: fighting a losing battle? *Medicina* 2022; 58: 472.
- [2] Wolosowicz M, Lukaszuk B, Chabowski A. The causes of insulin resistance in type 1 diabetes mellitus: is there a place for quaternary prevention? *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8651.
- [3] Priya G, Kalra S. A review of insulin resistance in type 1 diabetes: is there a place for adjunctive metformin? *Diabetes Ther*. 2018; 9: 349–361.
- [4] Dilworth L, Facey A, Omoruyi F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: the role of adipose tissue. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 7644.
- [5] Wondmukun YT. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: associations and therapeutic implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020; 13: 3611–3616.
- [6] Fazakerley DJ, Krycer JR, Kearney AL, et al. Muscle and adipose tissue insulin resistance: malady without mechanism? *J Lipid Res*. 2019; 60: 1720–1732.
- [7] Nakashima A, Kato K, Ohkido I, et al. Role and treatment of insulin resistance in patients with chronic kidney disease: a review. *Nutrients* 2021; 13: 4349.
- [8] Winkler G, Cseh K. Fat tissue contributors of insulin resistance. [Az inzulinrezisztencia zsírszöveti tényezői.] *Diabetol Hung*. 2009; 17: 29–42. [Hungarian]
- [9] Luo L, Liu M. Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol*. 2016; 231: R77–R99.
- [10] Morigny P, Boucher J, Arner P, et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics. *Nature Rev Endocrinol*. 2021; 17: 276–295.
- [11] Richard AJ, White U, Elks CM, et al. Adipose tissue: physiology to metabolic dysfunction. 2020 Apr 4. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* (Internet). MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA, 2000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905160/> [accessed: 12. 08. 2022].
- [12] Hildebrand S, Stümer J, Pfeifer A. PVAT and its relation to brown, beige and white adipose tissue in development and function. *Front Physiol*. 2018; 9: 70.
- [13] Bódis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest*. 2018, 48: e13017.
- [14] Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol*. 2016; 7: 30.
- [15] Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 1783–1790.
- [16] Czech MP. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab*. 2020; 34: 27–42.
- [17] Yang FT, Stanford KI. Batokines: mediators of inter-tissue communication (mini-review). *Curr Obes Rev*. 2022; 11: 1–9.
- [18] Brand T, van den Munckhof IC, van der Graaf M, et al. Superficial vs. deep subcutaneous adipose tissue: sex-specific associations with hepatic steatosis and metabolic traits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106: e3881–e3889.
- [19] Schreyer E, Obringer C, Messaddeq N, et al. PATAS. A first-in-class therapeutic peptid biologic, improves whole-body insulin resistance and associated comorbidities *in vivo*. *Diabetes* 2022; 71: 2034–2047.
- [20] Pár A, Wittmann I, Pár G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. I. Pathogenesis. [A nem alkoholos zsírmájbetegség és a 2-es típusú cukorbetegség. I. Patogenezis.] *Orv Hetil*. 2022; 163: 815–825. [Hungarian]
- [21] Geberhiwot T, Baig S, Obringer C, et al. Relative adipose-tissue failure in Alström syndrome drives obesity-induced insulin resistance. *Diabetes* 2021; 70: 364–376.
- [22] Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, *de novo* lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med*. 2016; 280: 465–475.
- [23] Liu F, He J, Wang H, et al. Adipose morphology: a critical factor in regulation of human metabolic diseases and adipose tissue dysfunction. *Obesity Surg*. 2020; 30: 5086–5100.
- [24] Morigny P, Houssier M, Mouisel E, et al. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie* 2016; 125: 259–266.
- [25] Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149: 129–135.
- [26] Scheithauer TP, Rampanelli E, Nieuwdorp M, et al. Gut microbiota as a trigger for metabolic inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Front Immunol*. 2020; 11: 571731.
- [27] Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020; 41: bnaa004.

- [28] Scheithauer TP, Davids M, Winkelmeijer M, et al. Compensatory intestinal antibody response against pro-inflammatory microbiota after bariatric surgery. *Gut Microbes* 2022; 14: 2031696.
- [29] Simon K, Wittmann I. Can blood glucose value really be referred to as a metabolic parameter? *Rev Endocr Metab.* 2019; 20: 151–160.
- [30] Mohás-Cseh J, Molnár GA, Pap M et, al. Incorporation of oxidized phenylalanine derivatives into insulin signaling relevant proteins may link oxidative stress to signaling conditions underlying chronic insulin resistance. *Biomedicines* 2022; 10: 975.
- [31] Ferrannini E, Mingrone G. Impact of different bariatric surgical procedures on insulin action and β -cell function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 514–520.
- [32] Kang JH, Le QA. Effectiveness of bariatric surgical procedure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2017; 96: e8632.
- [33] Pérez-Pevida B, Escalada J, Miras AD, et al. Mechanism underlying type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 641.
- [34] Rodríguez J, Hiel S, Delzenne NM. Metformin: old friend, new ways of action – implications of the gut microbiome? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21: 294–301.
- [35] Herman R, Kravos NA, Jensterle M, et al. Metformin and insulin resistance: a review of underlying mechanisms behind changes in GLUT-4 mediated glucose transport. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 1264.
- [36] Palavicini JP, Chavez-Velazquez A, Fourcaudot M, et al. The insulin-sensitizer pioglitazone remodels adipose tissue phospholipids in humans. *Front Physiol.* 2021; 12: 784391.
- [37] Marion V. PATAS, an adipocyte-targeted peptide approach to treat type 2 diabetes and associated comorbidities. *Diabetes* 2019; 68(Suppl 1): 147-LB.
- [38] Sbraccia P, D'Adamo M, Guglielmi V. Is type 2 diabetes an adiposity-based metabolic disease? From the origin of insulin resistance to the concept of dysfunctional adipose tissue. *Eat Weight Disord.* 2021; 26: 2429–2441.
- [39] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021; 137: 111315.

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

„Male imperando summum imperium amittitur.”
(Ha rosszul gyakorolják, a legnagyobb hatalom is odavész.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)