

Udział produktów adipocytów w rozwoju insulinooporności u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym

The role of adipocyte products in progress of insulin resistance in obese and hypertensive patients

Summary

Hypertension and obesity are very important medical and social problems. On the basis of experimental and clinical studies strong relationship between obesity and hypertension has been confirmed. Insulin resistance plays a fundamental role in complex pathogenesis of obesity related hypertension.

In the view of recent studies adipose tissue should be treated as endocrine organ producing many active substances. It is postulated that some of them (tumor necrosis factor α , leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6) can play potential role in the mechanism leading to insulin resistance.

Better understanding of pathomechanism leading to the development of insulin resistance could contribute to improvement of therapeutic process.

key words: insulin resistance, adipose tissue, TNF- α , adiponectin, resistin adiponectin, leptin

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 1, pages 33–40.

szonych wartości ciśnienia tętniczego umiera 7,1 mln osób [1]. Problem ten dotyczy także społeczeństwa polskiego. W badaniu NATPOL III nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 29% dorosłych Polaków. Wartości ciśnienia w granicach 139/85–89 mm Hg, które wiążą się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, stwierdzono u kolejnych 30% mieszkańców Polski. Wniosek jest następujący — 17 mln Polaków choruje na nadciśnienie tętnicze lub jest zagrożonych jego wystąpieniem [2].

Na podstawie badań eksperymentalnych, klinicznych i populacyjnych potwierdzono silny związek przyczynowo-skutkowy między otyłością a nadciśnieniem tętniczym.

Pierwsze doniesienia o częstszym występowaniu nadciśnienia tętniczego w grupie osób z otyłością opublikowano w latach 20. XX wieku [3]. W badaniu *Framingham* stwierdzono, że przyrost masy ciała o 4,5 kg wiązał się ze wzrostem ciśnienia tętniczego o 4 mm Hg. Wykazano, że 70% mężczyzn i 60% kobiet z nadciśnieniem tętniczym to osoby ze zbyt dużą masą ciała [4]. W innych badaniach obserwowano, że spadkowi masy ciała u otyłych osób z nadciśnieniem towarzyszył spadek ciśnienia tętniczego nawet wówczas, gdy utrzymywano znaczne spożycie soli [5]. Według badania NHANES II (*National Health and Nutrition Examination Survey*) ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego jest 3-krotnie większe u osób otyłych niż u osób bez otyłości, a w populacji osób otyłych w wieku 25–45 lat ryzyko to wzrasta 6-krotnie [6]. Według *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) z 2003 roku otyłość zalicza się do

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze już od wielu lat jest ważnym problemem medycznym i społecznym. Rocznie na całym świecie z powodu konsekwencji podwyż-

Adres do korespondencji: lek. Monika Szulińska
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel./faks: (061) 843–64–67
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl



Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

najważniejszych czynników ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [7].

Istotnym wyznacznikiem występowania nadciśnienia tętniczego jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Wykazano istnienie zależności między centralnym (brzusznym) typem otyłości a nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od całkowitej zawartości tkanki tłuszczowej [8]. W badaniu *Olivetti Heart Study* [9] wykazano, że obwód pasa jest silnym niezależnym predyktorem ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego).

Silny związek otyłości i nadciśnienia tętniczego nabrał szczególnego znaczenia pod koniec XX i na początku XXI wieku. Jest to związane z gwałtownym tempem wzrostu otyłości w nowoczesnych społeczeństwach. Nie jest to już problem Stanów Zjednoczonych, ale wszystkich krajów przyjmujących tak zwany zachodni styl życia. Według badania NHANES, przeprowadzonego w latach 1999–2000, aż 64,5% dorosłej populacji Stanów Zjednoczonych ma nadwagę, a 30,5% jest otyłych [10]. Także w krajach Europy Zachodniej w ciągu ostatnich 10 lat zaobserwowano znaczny wzrost występowania otyłości — od 10% do 40% w większości krajów [11]. W Polsce jest to również zjawisko powszechne, ponieważ prawie 70% dorosłej populacji to osoby z nadwagą lub otyłe [12].

Otyłość to złożona choroba metaboliczna związana z wieloma powikłaniami. Do najistotniejszych należą: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2. Z rozwojem otyłości i jej powikłań wiąże się ryzyko przedwczesnej śmierci, a także liczne zmiany prowadzące do obniżenia jakości życia [13]. W porównaniu z populacją osób szczupłych znaczna otyłość wiąże się z 12-krotnym wzrostem śmiertelności nawet w grupie osób z przedziału wiekowego 25–35 lat [14]. Nieuniknioną konsekwencją obserwowanego wzrostu częstości otyłości i nadwagi będzie zwiększająca się liczebność populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym związanym z otyłością.

W kontekście przedstawionych danych epidemiologicznych szczególnego znaczenia nabiera identyfikacja mechanizmów prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nadwagą i otyłością. Może to bowiem stanowić podstawę do określenia skutecznych form postępowania terapeutycznego, a być może pozwoli na opracowanie nowej grupy leków poprawiających efektywność leczenia hipotensyjnego u tych chorych.

Niekwestionowane znaczenie w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością mają insulinooporność i hiperinsulinemia, która jest zjawiskiem wtórnym i kompensacyjnym do insulinooporności tkanek [15, 16].

Insulinooporność i hiperinsulinemia

Insulinooporność to stan słabszego oddziaływania insuliny na tkanki docelowe, mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi.

Insulinooporność i hiperinsulinemia stały się centralnymi zaburzeniami tak zwanego zespołu X, opisanego przez Reavena, których obecność w istotny sposób wpływa na rozwój pozostałych elementów. W skład zespołu wchodzi ponadto: zaburzenia tolerancji glukozy, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie triglicerydów, cholesterolu frakcji VLDL (*very low-density lipoprotein*) i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) [17]. Efektem licznych badań dotyczących zespołu X było określenie kolejnych integralnych elementów: otyłości typu centralnego, cukrzycy typu 2, miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, podwyższonego stężenia małych gęstych LDL (*low-density lipoprotein*), podwyższonego stężenia kwasu moczowego, podwyższonego stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*), podwyższonego stężenia fibrynogenu i mikroalbuminurii. Zespół wymienionych zaburzeń określa się obecnie jako zespół metaboliczny lub zespół insulinooporności [18].

Za koncepcją metaboliczną, według której insulinooporność i hiperinsulinemia mają istotny udział w patogenezie nadciśnienia, przemawiają obserwacje wskazujące, że działania, które zmniejszają insulinooporność i hiperinsulinemię, takie jak: ograniczenie kalorii w diecie, zmniejszenie masy ciała czy aktywność fizyczna, prowadzą do obniżenia ciśnienia tętniczego [19].

Zjawisko insulinooporności występujące u otyłych osób z nadciśnieniem tętniczym jest selektywne — dotyczy prawie wyłącznie metabolizmu glukozy [20], jest tkankowo swoiste — dotyczy przede wszystkim mięśni szkieletowych [21] oraz metabolicznie swoiste — synteza glikogenu jest upośledzona [22]. Wtórnie do insulinooporności tkanek występuje hiperinsulinemia, która kompensuje osłabiony wpływ insuliny na metabolizm tkankowy glukozy, ale równocześnie wpływa na nerki, układ współczulny i ściany naczyń krwionośnych, uruchamiając mechanizmy, które mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego [23].

Analizuje się liczne mechanizmy, poprzez które insulinooporność i hiperinsulinemia mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego w otyłości.

De Fronzo i wsp. wykazali, że fizjologiczna hiperinsulinemia, przy jednocześnie utrzymanych prawidłowych wartościach glikemii, powoduje u zdrowych osób zmniejszenie wydalania sodu z moczem

o 30–40% [24]. Efekt antynatriuretyczny wynika z bezpośredniego wpływu insuliny na nerki, co wykazano, podając insulinę bezpośrednio do tętnicy nerkowej [25]. Hiperinsulinemia, aktywująca liczne cewkowe układy transportu sodu, odpowiada więc za zwiększoną retencję sodu przez nerki i może prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Spośród analizowanych zjawisk, wywołanych przez hiperinsulinemię, prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego mocno podkreśla się także zwiększenie aktywności układu współczulnego [26].

Ponieważ insulina wpływa na transport jonów w błonie komórkowej, hiperinsulinemia i insulinooporność mogą prowadzić do zaburzeń jonowych we wnętrzu komórek ściany naczyniowej, sprzyjając ich zwiększonej kurczliwości i przebudowie prowadzącej do nadciśnienia tętniczego. Rozważa się także wpływ insuliny na zmianę struktury ścian naczyń. Hiperinsulinemia może prowadzić do przerostu mięśniówki, zwężenia światła naczyń oporowych i rozwoju nadciśnienia [27].

Mimo wielu badań przyczyny osłabienia działania insuliny w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą otyłością nie są jeszcze dokładnie poznane. Potwierdzenie znaczenia insulinooporności w rozwoju nadciśnienia tętniczego w grupie osób ze zbyt dużą masą ciała spowodowało, iż bardzo istotnym zagadnieniem stała się odpowiedź na pytanie, co leży u podstaw rozwoju insulinooporności w tej grupie chorych? Przedstawiono wiele koncepcji i hipotez, których znaczenie w patogenezie tego zjawiska jest mniej lub bardziej prawdopodobne.

Precyzyjna analiza potencjalnego udziału określonych czynników w patogenezie insulinooporności stała się możliwa po opisanie molekularnych mechanizmów działania insuliny.

Molekularne mechanizmy działania insuliny

Rozróżnia się trzy rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny, a mianowicie insulinooporność przedreceptorową, receptorową i pozareceptorową.

Aktywność biologiczna insuliny na poziomie komórkowym rozpoczyna się po interakcji insuliny z receptorem, który jest tetramerem złożonym z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β . Insulina przyłącza się do podjednostki α , co prowadzi do autofosforylacji kilku reszt tyrozynowych wewnątrzkomórkowej części podjednostki β . Tak pobudzony receptor insulinowy powoduje fosforylację innych substratów. W większości komórek głównym substra-

tem jest wielkocząsteczkowe białko cytozolu zwane substratem receptora insulinowego-1 (IRS-1, *insulin receptor substrat-1*). Do IRS-1 przyłączają się wewnątrzkomórkowe białka wyposażone w tak zwaną domenę SH2. Dotychczas zidentyfikowano ponad 20 takich białek. Za pośrednictwem domeny SH2 IRS-1 pobudza kinazę fosfatydyloinozytolu-3 (PI-3, *phosphatidylinositol-3*), która powoduje fosforylację fosfatydyloinozytolu, składnika błony komórkowej. Pod wpływem tej reakcji dochodzi do przemieszczenia się pęcherzyków, których zadaniem jest transport białka przenośnikowego GLUT-4 na powierzchnię komórek. W ten sposób insulina pobudza wychwyt glukozy. Substrat receptora insulinowego-1 może też wchodzić w reakcje z białkami adaptorowymi, jak GRB 2, które przyłączają IRS-1 do grupy blisko spokrewnionych kinaz serynowych (kinaza białkowa aktywowana przez mitogeny [MAP, *mitogen-activated protein kinase*], kinazy S6) oraz fosfataz (fosfataza białkowa 1). Te właśnie kinazy serynowe pośredniczą w wielu końcowych efektach biologicznych działania insuliny [28].

Obecnie coraz częściej mówi się o genetycznych mechanizmach insulinooporności [29]. Polimorfizm IRS-1 jest najbardziej rozpowszechniony u chorych na cukrzycę typu 2. Dowody na występowanie innych mutacji związanych z insulinoopornością (np. genów Ras) czy otyłością (receptor 3 adrenergiczny) wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach genetycznych, biochemicznych, klinicznych i populacyjnych [30].

Prawdziwą rewolucję w zrozumieniu złożonej patogenezy insulinooporności u osób z otyłością i nadwagą stanowi nowe podejście do znaczenia i funkcji tkanki tłuszczowej w organizmie. Do niedawna adipocyty uważano jedynie za komórki magazynujące energię w postaci tłuszczu. Dziś już wiadomo, że adipocyty są organem czynnym endokrynnie [31]. Tkanina tłuszczowa jest miejscem produkcji hormonów, cytokin i czynników wzrostu [32].

Coraz więcej dowodów wskazuje na udział co najmniej kilku produktów adipocytów w procesie rozwoju insulinooporności. Spośród nich najczęściej wymienia się: czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor*), wolne kwasy tłuszczowe, leptynę, interleukinę 6 (IL-6), rezystynę i adiponektynę.

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) a insulinooporność

Czynnik martwicy nowotworów α to pleotropowa cytokina, początkowo zidentyfikowana jako produkt makrofagów, mająca znaczenie w obronie organizmu w przypadku procesu zapalnego lub nowotwo-

rowego. Opisano 2 typy receptorów dla TNF- α : p60 (TNFR1, *tumor necrosis factor receptor 1*) i p80 (TNFR2, *tumor necrosis factor receptor 2*), występujące w postaci związanej na powierzchni prawie wszystkich komórek organizmu oraz w formie rozpuszczalnej w surowicy (sTNFR, *serum tumor necrosis factor receptor*) [33]. Obecnie wiadomo, że TNF- α jest wytwarzany także w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych, gdzie działa auto- lub parakrynnie; wpływa również na metabolizm lipidów, węglowodanów i wywołuje insulinooporność [34].

Pierwsze dowody wskazujące na potencjalny udział TNF- α w procesie indukcji insulinooporności pochodzą z modeli zwierzęcych. W 1993 roku Hottamisligil i wsp. po raz pierwszy wykazali, że ekspresja TNF- α może zachodzić w tkance tłuszczowej [35]. W czterech modelach genetycznych otyłości i cukrzycy typu 2 ekspresja TNF- α mRNA w tej tkance była podwyższona [35]. U gryzoni bez otyłości stwierdzono 5–10-krotnie niższe poziomy ekspresji TNF- α mRNA oraz 2-krotnie niższe stężenia jego białkowego produktu w tkance tłuszczowej w porównaniu z otyłymi gryzoniami z insulinoopornością. Wzrostowi ekspresji TNF- α mRNA w tkance tłuszczowej towarzyszy wzrost stężenia TNF- α w surowicy [35].

Cennych dowodów dostarczyły również badania genetyczne, w których w celu określenia funkcji TNF- α w rozwoju insulinooporności pod wpływem otyłości wyhodowano myszy z nonsensowną mutacją w obrębie genu dla TNF- α (myszy homozygotyczne TNF^{-/-}). Grupę kontrolną stanowiły myszy z prawidłowym funkcjonalnym genem dla TNF- α (TNF^{+/+}). W obu grupach wywołano otyłość, stosując dietę wysokoenergetyczną. Myszy TNF^{+/+} charakteryzowały się znamienne wyższą insulinoopornością w porównaniu z homozygotycznymi myszami bez funkcjonalnego TNF–TNF^{-/-} [36].

Liczne dane doświadczalne wskazujące na znaczenie TNF- α w powstawaniu insulinooporności skłoniły naukowców do podjęcia badań klinicznych.

Wykazano, że stężenie endogennego TNF- α u osób z otyłością wiąże się z insulinoopornością, stwierdzając silną dodatnią korelację między stężeniami krążącej insuliny oraz stopniem insulinooporności a poziomem ekspresji mRNA TNF- α w tkance tłuszczowej i mięśniach szkieletowych [37–39].

Podwyższoną ekspresję genu dla TNF- α w tkance tłuszczowej u osób z otyłością odzwierciedla podwyższone stężenie tej cytokiny w krążeniu.

Stężenia TNF- α u osób z otyłością korelowały dodatnio ze stężeniami glukozy na czczo i w drugiej godzinie testu obciążenia glukozą oraz stężeniami insuliny i wskaźnikiem insulinooporności (stosunek stężenia insuliny na czczo do stężenia glukozy na czczo)

[40, 41]. Podwyższone w grupie osób z otyłością stężenia obu rozpuszczalnych receptorów dla TNF- α — sTNFR1 i sTNFR2 — w porównaniu z grupą kontrolną, złożoną z osób szczupłych, korelowały ujemnie ze stopniem insulinooporności. Relacja ta pozostała znamienne statystyczna po uwzględnieniu wieku, wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), obwodu pasa, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej, stężenia glukozy i insuliny, wolnych kwasów tłuszczowych, cholesterolu i triglicerydów [42].

Wśród analizowanych potencjalnych mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju insulinooporności pod wpływem TNF- α wymienia się hamowanie transdukcji sygnału insulinowego poprzez nasilenie fosforylacji reszt serynowych czynnika IRS-1. Zmieniony w ten sposób IRS-1 działa jako inhibitor kinazy tyrozynowej receptora insulinowego [43]. Pod wpływem TNF- α dochodzi również do obniżenia ekspresji białka GLUT-4. Dodatkowo TNF- α prowadzi do podwyższenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i rezystyny.

Niestety, związek TNF- α z insulinoopornością u ludzi pozostaje ciągle kontrowersyjny. Wielu autorów sugeruje udział TNF- α w patogenezie insulinooporności związanej z otyłością [44–46], mimo że wyniki badań innych autorów nie potwierdzają roli tej cytokiny w rozwoju insulinooporności [47]. Stąd wynika konieczność przeprowadzenia kolejnych badań wśród ludzi.

Metabolizm lipidów a insulinooporność

Wolne kwasy tłuszczowe, podobnie jak TNF- α , inaktywują IRS-1 przez indukcję fosforylacji seryny oraz obniżają aktywację kinazy PI3.

Wolne kwasy tłuszczowe występują w wyższych stężeniach w osoczu osób otyłych, co wiąże się ze zwiększoną ilością tkanki tłuszczowej i nasiloną lipolizą. Największą aktywnością lipolityczną charakteryzuje się trzewna tkanka tłuszczowa. Istnieje kilka hipotez dotyczących mechanizmu osłabienia insulinozależnego transportu glukozy przez wolne kwasy tłuszczowe.

Wolne kwasy tłuszczowe mogą wywierać swój wpływ przez aktywację syntezy heksozaminy, która w warunkach fizjologicznych odpowiada tylko za 1–3% metabolizmu glukozy. Heksozamina aktywują transkrypcję transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β , *transformin growth factor β*) i w ten sposób promują syntezę białek macierzy pozakomórkowej. Z kolei te białka hamują prawdopodobnie przekazanie sygnału komórkowe zależne od insuliny poprzez hamowanie IRS-1 i fosforylacji kinazy PI3 [48]. Rola

heksozaminy w osłabieniu insulinooporności związanym z wolnymi kwasami tłuszczowymi u ludzi nie jest jednak pewna.

Prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem w wywoływaniu insulinooporności przez wolne kwasy tłuszczowe jest zaburzenie komórkowej sygnalizacji insuliny w mięśniach. Wykazano, że wolne kwasy tłuszczowe powodują spadek aktywności PI3 kinazy związanej z IRS-1. Zmiany te współistniały z osłabieniem transportu glukozy do komórek mięśniowych [49]. Wolne kwasy tłuszczowe zaburzają transdukcję sygnału insuliny prawdopodobnie przez zmianę składu fosfolipidów błonowych i akumulację triglicerydów [50]. Pośrednikami są długołańcuchowe acylo-CoA, których stężenie także koreluje z działaniem insuliny [51]. Estry acylo-CoA wywołują powstawanie diacylogliceroli (DAG) i aktywację białkowej kinazy C, która powoduje fosforylację reszt seryny i treoniny IRS-1, a to prowadzi do jego inaktywacji.

Inny mechanizm leżący u podłoża insulinooporności wywoływanej lipidami w tkankach zależnych od insuliny może się wiązać z nagromadzeniem ceramidów w komórce w wyniku bezpośredniej aktywacji sfingomielinazy przez TNF- α . Ceramidy są odpowiedzialne za zmniejszenie aktywności kinazy białkowej B, w ten sposób hamują uzależnione od insuliny zużycie glukozy w adipocytach oraz syntezę glikogenu. Nasilenie insulinooporności spowodowane ceramidami może się także odbywać przy udziale innych mechanizmów, takich jak na przykład aktywacja kinazy białkowej C [52].

Podsumowując, wolne kwasy tłuszczowe pełnią bardzo istotną rolę w rozwoju insulinooporności, hamując wykorzystanie glukozy przez mięśnie szkieletowe. Dochodzi do tego przez zaburzenie pierwotnej sygnalizacji insuliny, co przypuszczalnie wiąże się ze zmienioną zawartością lipidów mięśniowych.

Leptyna a insulinooporność

Insulinooporność występująca w otyłości i nadciśnieniu tętniczym jest nasiloną także przez leptynę, wydzielaną przez komórki tłuszczowe [53]. Nazwa „leptyna” pochodzi od greckiego słowa *leptos* — szczupły. W latach 1994–1995 wyizolowano kompletne DNA genu *ob* u myszy. Friedman i wsp. [54], posługując się metodą pozycyjnego klonowania i sekwencjonowania, zidentyfikowali u ludzi gen homologiczny dla genu *ob*. Znajduje się on na chromosomie 7q31.3, ma 20 tysięcy par zasad. Białkowy produkt genu — leptyna — jest zbudowany z 167 aminokwasów. Kolejnym istotnym odkryciem była identyfikacja receptorów dla leptyny w podwzgórzu [55].

Działając przez podwzgórze, leptyna hamuje pobór pokarmu, a równocześnie zwiększając aktywność układu współczulnego, zwiększa wydatek energetyczny na termogenezę. W ten sposób prowadzi do spadku masy ciała.

U osób otyłych stwierdza się podwyższone stężenia leptyny w surowicy krwi i przyjmuje się, że otyłość jest stanem oporności na leptynę [56].

Wpływ leptyny na insulinozależny metabolizm glukozy nie jest jednoznacznie wyjaśniony; badania nad nim nadal trwają. Wykazano, że leptyna, działając przeciwstawnie do insuliny, nasila glukoneogenezę w wątrobie. Jednocześnie wykazuje działanie podobne do insuliny i hamuje glikogenezę wątrobową.

Leptyna wpływa także na mięśnie szkieletowe, gdzie, podobnie jak insulina, zwiększa translokację GLUT-4 do powierzchni błony komórkowej, pobudza wychwyt glukozy i syntezę glikogenu [57]. Natomiast wpływ leptyny na metabolizm lipidów w mięśniach jest przeciwstawny do działania insuliny.

W tkance tłuszczowej leptyna działa także antagonistycznie do insuliny, nasila lipolizę i zmniejsza lipogenezę.

Hormon ten wywiera wiele działań metabolicznych zarówno przeciwstawnych, jak i podobnych do wpływu insuliny. Dotychczas nie wiadomo, które z nich pełnią najważniejszą rolę w warunkach fizjologicznych. Przeprowadzono wstępne badania, podając ludziom egzogenną leptynę, co nie wpływało istotnie na wrażliwość na insulinę [58]. Obserwacje te wymagają jednak dalszych badań.

Wpływ interleukiny 6 na rozwój insulinooporności

Intrleukina 6 jest cytokiną wytwarzaną przez komórki układu immunologicznego. Podobnie jak w przypadku TNF- α , stwierdzono ekspresję tej cytokiny w tkance tłuszczowej i jej związek z insulinoopornością oraz zaburzeniami lipidowymi. Działania metaboliczne IL-6 są jednak znacznie słabiej poznane niż działania metaboliczne TNF- α . Zaobserwowano związek polimorfizmu genu IL-6 z insulinoopornością i zaburzeniami lipidowymi. Stwierdzono zależność między stężeniem IL-6 w surowicy a insulinoopornością, nie stwierdzając takiego związku w wypadku ekspresji IL-6 w tkance tłuszczowej [59].

Rezystyna a indukcja insulinooporności

Rezystyna jest kolejnym produktem tkanki tłuszczowej, którego potencjalną rolę w złożonej patoge-

niezależnie insulinooporności u osób z otyłością rozpatruje coraz więcej autorów. Podwyższone stężenia tego polipeptydu stwierdzono w genetycznych i wywołanych dietą modelach otyłości u zwierząt. W jednym z nich (otyłość indukowana dietą u myszy) skutkiem podania przeciwciał przeciw rezystynie były spadek stężenia glukozy oraz poprawa działania insuliny. Stwierdzono, że leki uwrażliwiające na insulinę przez aktywację PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) (tiazolidinediony) hamują ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej u myszy [60]. Niestety, wiedza na temat znaczenia rezystyny w patogenezie insulinooporności u ludzi ciągle jest niewystarczająca i wymaga dalszych badań.

Adiponektyna

W 1995 roku Scherer opisał po raz pierwszy cDNA kodujące białko Acrp 30 (*adipocyte complement-related protein of 30 kDR*), znane obecnie pod nazwą adiponektyna [61]. Adiponektyna (APM1) jest białkiem należącym do rodziny kolektyn, zbudowanym z 244 aminokwasów. W przeciwieństwie do znanych obecnie adipocytokin, których stężenia są podwyższone w otyłości, stężenie APM1 u osób ze zbyt dużą masą ciała obniża się.

Kubota i wsp. [62] potwierdzili na modelach zwierzęcych, że niskie stężenie APM1 ma znaczenie w patogenezie insulinooporności. Weyer i wsp. zwrócili uwagę na ścisły związek między stężeniem APM1 a insulinoopornością u ludzi [63]. Mimo kolejnych badań dokumentujących związek APM1 z insulinoopornością, mechanizm działania APM1 w powstawaniu tej patologii nie został do końca wyjaśniony. Uważa się, że APM1 redukuje insulinooporność najprawdopodobniej przez obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi oraz zmniejszenie zawartości triglicerydów w mięśniach i wątrobie [64]. Brak APM1 prowadzi do zwiększenia dostępności wolnych kwasów tłuszczowych, co w konsekwencji upośledza przewodnictwo insulinowe i powoduje rozwój insulinooporności. Adiponektyna prawdopodobnie zwiększa także transport glukozy do komórek, obniżając jej stężenie w osoczu (niezależnie od insuliny) [65] oraz hamuje syntezę glukozy w wątrobie, nie wpływając przy tym na glikolizę i glikoneogenezę [66].

Podsumowanie

Wielu autorów potwierdziło rolę insulinooporności w patogenezie nadciśnienia tętniczego związanej z otyłością.

Analizuje się kolejne pośrednie mechanizmy, poprzez które insulinooporność i hiperinsulinemia prowadzą do rozwoju nadciśnienia u osób otyłych.

Niewątpliwie istotną kwestią staje się możliwość precyzyjnego określenia czynników i mechanizmów molekularnych, prowadzących do rozwoju insulinooporności pod wpływem zwiększonej masy ciała.

Dowody z ostatnich lat potwierdzające, że tkanka tłuszczowa to organ czynny endokrynnie, stanowią punkt wyjścia w badaniach nad potencjalną rolę produktów adipocytów w patogenezie rozwoju zaburzeń obserwowanych u osób z otyłością, w tym — insulinooporności. Rola kolejnych substancji polipeptydowych syntetyzowanych i wydzielanych przez komórki tłuszczowe jest weryfikowana w hodowlach komórkowych, eksperymentalnych modelach zwierzęcych, a także u ludzi.

Szczególnie duże nadzieje wiąże się z oceną znaczenia w patogenezie insulinooporności TNF- α , wolnych kwasów tłuszczowych, leptyny, rezystyny, IL-6, adiponektyny.

Identyfikacja mechanizmów oddziaływania tych substancji w rozwoju insulinooporności może stanowić początkowy etap procesu poszukiwania nowych metod postępowania terapeutycznego, zmierzających do poprawy wrażliwości tkanek na insulinę.

Wpływ na niekorzystne zjawiska zachodzące pod wpływem związków produkowanych w nadmiarze przez tkankę tłuszczową pozostaje ciągle istotnym celem interwencji farmakologicznej. Niestety, nasza wiedza w tym zakresie wymaga dalszych badań.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze i otyłość są ważnym problemem medycznym i społecznym. Na podstawie badań eksperymentalnych, klinicznych i populacyjnych potwierdzono silny związek przyczynowo-skutkowy między otyłością i nadciśnieniem tętniczym. Bardzo istotną rolę w złożonej patogenezie nadciśnienia tętniczego związanego z otyłością pełni zjawisko insulinooporności. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, iż tkanka tłuszczowa jest czynnym endokrynnie organem produkującym wiele substancji, które w patologicznie wysokich stężeniach mogą uczestniczyć w patogenezie powikłań związanych z otyłością.

W niniejszej pracy przedstawiono potencjalną rolę adipocytokin (czynnik martwicy nowotworów α , leptyna, rezystyna, adiponektyna, interleukina-6) w wywoływaniu insulinooporności.

Lepsze poznanie patomechanizmów prowadzących do rozwoju insulinooporności pozwoli być może na

zwiększenie możliwości i efektywności postępowania terapeutycznego.

słowa kluczowe: insulinooporność, tkanka tłuszczowa, TNF- α , leptyna, rezystyna, adiponektyna
Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 1, strony 33–40.

Piśmiennictwo

1. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Health Life, Genewa 2002.
2. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Rozpoznanie głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce w 2002 roku. Wyniki badania NATPOL III Plus. *Kardiologia Polska* 2003; 59 (supl. 1): 235.
3. Larimore J.W. A study of blood pressure in relation to type on bodily habitus. *Arch. Intern. Med.* 1923; 31: 567–572.
4. Higgins M., Kannel W., Garrison R., Pinsky J., Stokes J.I. Hazards of obesity: the Framingham experience. *Acta Med. Scand.* 1988; 723: 23–36.
5. Rocchini A.P., Katch V., Schork A., Kelch R.P. Insulin and blood pressure during weight loss in obese adolescents. *Hypertension* 1987; 10: 267–273.
6. Van Itallie T.B. The problem of obesity: health implications of overweight and obesity. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 983–988.
7. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report *JAMA* 2003; 289: 2560–2571.
8. Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Precursors of essential hypertension. The role of body fat distribution pattern. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 43–53.
9. Siani A., Cappuccio F., Barba G. i wsp. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti heart study. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 780–786.
10. Flegal K., Carroll M., Ogden C., Johnson C. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1723–1727.
11. Rossner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int. J. Obes.* 2002; 26: 2–4.
12. Rywik S., Broda G., Piotrowski W. i wsp. Epidemiologia chorób układu krążenia. Program Pol-Monica Warszawa. *Kardiologia Polska* 1996; 44 (supl. II): 7–35.
13. Must A., Spadano J., Coakley E.H., Field A.E., Colditz G., Dietz W.H. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523–1529.
14. Report of a WHO. Consultation on Obesity. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Division of non-communicable Diseases. WHO. Genewa 3–5 czerwca 1997.
15. De Fronzo R.A. Lilly lecture. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–687.
16. Natali A., Sontoro D., Palombo C., Cerri M., Ghione S., Ferrannini E. Impaired insulin action on skeletal muscle metabolism in essential hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 170–178.
17. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
18. Stern M.P. The insulin resistance syndrome. W: *International text book of diabetes mellitus*. Albert K.G. (red.). Wyd. 2: John Wiley, Chichester 1995; 255–283.
19. Feskens E.J., Loeber J.G., Kromhout D. Diet and physical activity on determinant of hiperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 350–360.
20. Shimamoto K., Hirata A., Fukuoka M. i wsp. Insulin sensitivity and the effects of insulin on renal sodium handling and pressor systems in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 23 (supl. I): 29–33.
21. Capaldo B., Lembo G., Napoli R. i wsp. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991; 40: 1320–1322.
22. Shulman G.I., Rothman D.L., Jue T., Stein P., De Fronzo R.A., Shulman R.G. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 223–228.
23. Laakso M., Edelman S.V., Brechtel G., Baron A.D. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism for insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1990; 85: 1844–1852.
24. De Fronzo R.A., Cooke C.R., Andres R., Faloona G.R., Davis P.J. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 845–847.
25. Roden M., Price T.B., Perseghin G., Petersen K.F., Rothman D.L. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2859–2865.
26. Schonsjans K., Staels B., Auverx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochem. Biophys. Acta* 1996; 1302: 93–109.
27. Kahn A.M., Seidel C.L., Allen J.C., Oneil R.G., Shelat H., Song T. Insulin reduces contraction and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Hypertension* 1993; 22: 735–742.
28. Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular Signalling* 2000; 12: 583–594.
29. Krook A., Orhilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 10: 97–122.
30. Lichtenstein A.H., Schwabu S. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. *Atherosclerosis* 2000; 150: 227–243.
31. Serrero G., Lepak N. Endocrine and paracrine negative regulators of adipose differentiation. *Int. J. Obes.* 1996; 20: 58–64.
32. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Jose Muruzabal F., Burrell M. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 280: 827–847.
33. Hotamisligil G.S. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 2409–2415.
34. Saghizadeh M. The expression of TNF- α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1111–1116.
35. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87–91.
36. Uysal K., Wiesbrock S., Marino M., Hotamisligil G. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389: 610–614.
37. Hotamisligil G., Arner P., Caro J., Atkinson R., Spiegelman B. Increased adipose expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95, 2409–2415.
38. Bullo-Bonet M., Garcia-Lorca P., Lopez-Soriano F., Argiles J., Salas-Salvado J. Tumor necrosis factor, a key role in obesity? *FEBS Letters* 1999; 451: 215–219.

39. Aggarwal B., Natarajan K. Tumor necrosis factor: developments during the last decade. *Eur. Cytokin. Netw.* 1996; 7: 93–124.
40. Tsigos C., Kyrou I., Chala E. i wsp. Circulating Tumor Necrosis Factor Alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism* 1999; 48: 1332–1335.
41. Bogdański P., Pupek-Musialik D., Łuczak M., Bryl W., Jabłeczka A. Czynniki martwicy nowotworów w procesie indukcji insulinooporności u osób z otyłością prostą. *Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna* 2002; 2: 449–454.
42. Dzieńcis-Strączkowska S., Staczkowski M., Szelachowska M., Stępień A., Kowalska I., Kinalska I. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003; 26: 875–880.
43. Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992; 130: 43–52.
44. Liu L., Spelleken M., Rohrig K., Hauner H., Eckel J. Tumor necrosis factor-alpha acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes* 1998; 47: 515–522.
45. Hotamisligil G., Murray D., Choy L., Spiegelman B. TNF-alpha inhibits signaling from insulin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91: 4854–4858.
46. Hotamisligil G., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M., Spiegelman B. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–668.
47. Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. Effects of engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881–885.
48. De Paoli-Roach A.A., Suzuki Y., Lanner C. i wsp. Glycose PPIG. *Diabetes* 1999; 48: 25.
49. Dresner A. Effects of free fatty acid on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 253–259.
50. Pan D.A. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 983–988.
51. Oakes N.D. Diet-induced muscle insulin resistance is ameliorated by acute dietary lipid withdrawal or a single bout of exercise: parallel relationship between insulin stimulation of glucose uptake and suppression of long-chain fatty acyl-CoA. *Diabetes* 1997; 46: 2022–2028.
52. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. i wsp. High blood pressure and insulin resistance: influence of ethnic background. *Eur. J. Clin. Invest.* 1991; 21: 280–287.
53. Friedman J., Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–770.
54. Tartaglia L., Dembski M., Weng X. i wsp. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263.
55. Considine R.V. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 292–295.
56. Fruhbeck G., Salvador J. Relation between leptin and the regulation of glucose metabolism. *Diabetol.* 2000; 43: 3–12.
57. Heymsfield S.B. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. A randomised, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568–1575.
58. Bastard J.P. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3338–3342.
59. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
60. Nagaev I., Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2001; 561–564.
61. Scherer P.E. i wsp. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 267.
62. Kubota N. i wsp. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 25863–25866.
63. Weyer C. i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1930.
64. Yamauchi T. i wsp. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001; 7: 941.
65. Fruebis J. i wsp. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *PNAS* 2001; 98: 2005.
66. Weyer C., Funahashi T., Tanakas i wsp. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes. Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endoc. and Metab.* 2001; 86: 1930–1935.