

Magdalena Szopa

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Adiponektyna, leptyna a wskaźniki insulinooporności

Adiponectin, leptin and indexes of insulin resistance

STRESZCZENIE

Insulinooporność jest główną przyczyną nietolerancji glukozy i rozwoju cukrzycy typu 2, przyczynia się również do progresji miażdżycy. Ocena insulinooporności jest zatem niezwykle istotna przy rozpoczynaniu odpowiedniego leczenia. Istnieje kilka wskaźników insulinooporności. Wśród nich należy wymienić wartość M ocenianą przy zastosowaniu klamry metabolicznej, która jest techniką kosztowną i dość skomplikowaną do przeprowadzenia. Innym często używanym wskaźnikiem jest HOMA-IR, który również ma pewne ograniczenia. Istnieje więc pilna potrzeba wyznaczenia bardziej właściwego parametru w ocenie insulinooporności. W niniejszej pracy omówiono adiponektynę, leptynę, A/L, wskaźnik leptyna/adiponektyna (L/A), HOMA-AD jako niedawno zaproponowane wskaźniki oceny insulinooporności. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 44–47)

Słowa kluczowe: insulinooporność, cukrzyca typu 2, adiponektyna, leptyna, HOMA-AD

ABSTRACT

Insulin resistance is the principal cause of glucose intolerance and type 2 diabetes and induces progression of atherosclerosis. It is justified to evaluate the extend of insulin resistance for introducing the proper treatment. Several techniques are used to measure

it. Among them M (euglycemic, hyperinsulinemic clamp) — value which is complicated and expensive. Another one is HOMA-IR, which has also some limitations. Therefore a more accurate index is necessary for determining insulin resistance. In this review we discuss the evaluation of adiponectin, leptin and A/L, L/A, HOMA-AD as recently proposed indexes for determining insulin resistance. (Diabet. Prakt. 2008; 9: 44–47)

Key words: Insulin resistance, diabetes mellitus type 2, adiponectin, leptin, HOMA-AD

Obserwowana zmiana stylu życia współczesnych społeczeństw, która polega głównie na zmniejszeniu aktywności fizycznej i zwiększeniu konsumpcji wysokoenergetycznych produktów spożywczych, istotnie przyczynia się do akumulacji tkanki tłuszczowej, co doprowadza do otyłości — głównego czynnika ryzyka takich schorzeń, jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, miażdżycy. Schorzenia te często diagnozuje się razem i obejmuje nazwą zespołu metabolicznego.

Pomimo wciąż trwającej dyskusji na temat powiązań pomiędzy schorzeniami wchodzącymi w skład zespołu metabolicznego wydaje się prawdopodobne, że insulinooporność jest etiopatogenetycznym spoiwem łączącym otyłość z rozwojem cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii czy schorzeń sercowo-naczyniowych.

Ocena insulinooporności jest zatem niezwykle ważna, by w odpowiednim momencie wdrożyć — obok modyfikacji stylu życia — także farmakoterapię zwiększającą insulinooporność.

Metodą uznaną za referencyjną w pomiarze insulinooporności jest klamra euglikemiczno-hyper-

Adres do korespondencji: dr med. Magdalena Szopa
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
e-mail: magda.szopa@gmail.pl
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 1, 44–47
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 14.01.2008

Przyjęto do druku: 30.01.2008

sulinowa. Badanie to jest jednak czasochłonne i skomplikowane, gdyż wymaga wielu infuzji insuliny i glukozy oraz licznych pomiarów stężenia glukozy we krwi przez około 3 godziny. Innym uznanym wskaźnikiem insulinooporności jest model homeostazy oporności na insulinę (HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*), uwzględniający glikemię i insulinemię na czczo. W porównaniu z klamrą euglikemiczno-hiperinsulinową jest oznaczeniem łatwo dostępnym i niezwykle użytecznym w badaniach epidemiologicznych [1, 2]. Jego kliniczne zastosowanie również wiąże się jednak z ograniczeniami. Za jego pomocą nie można bowiem oceniać insulinooporności u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) [3, 4]. Wskaźnika HOMA-IR nie powinno się też stosować u chorych na cukrzycę ze stosunkowo łagodną hiperglikemią na czczo [5]. Hiperglikemia *per se* poprzez wpływ na działanie insuliny i/lub funkcję komórek beta zaburza homeostazę glukozy, co nazywane jest glukotoksycznością [6]. Oprócz insulinooporności indukowanej hiperglikemią opisuje się też wtórną insulinooporność związaną z aktywnością szlaku heksozaminowego lub nadmierną akumulacją produktów metabolizmu glukozy, takich jak diacyloglicerol [7, 8]. Mechanizmy te przyczyniają się do pewnej nieadekwatności, zafałszowania wyniku w ocenie insulinooporności uzyskanego za pomocą HOMA-IR.

Badania ostatnich lat nad tkanką tłuszczową wskazują, że substancje uwalniane przez nią (tzw. adipokiny) w istotny sposób są związane z regulacją metabolizmu energetycznego i insulinoopornością. Szczególne zainteresowanie w tym zakresie wzbudzą opisana w 1994 roku leptyna i kilka lat później adiponektyna [9, 10].

Wykazano, że stężenie leptyny jest wyższe u osób otyłych i proporcjonalne do stopnia zaawansowania otyłości [9]. Stwierdzenie dodatniej korelacji pomiędzy insulinoopornością i stężeniem leptyny skłoniło do wykorzystania jej stężenia jako markera w diagnostyce otyłości i schorzeń z nią związanych [11, 12].

Wpływ adiponektyny i leptyny na metabolizm jest odmienny: adiponektyna zwiększa insulinooporność, a leptyna niejako „informuje” o statusie odżywienia i ilości tkanki tłuszczowej centra nerwowe regulujące apetyt i wydatkowanie energii [13]. Stężenie adiponektyny obniża się, a leptyny wzrasta wraz z postępem insulinooporności [14, 15]. Ponadto, stężenia adiponektyny i leptyny przeciwnie korelują z innymi parametrami (wskaźnikiem masy

ciała, triglicerydami, cholesterolem frakcji HDL, aktywnością lipazy lipoproteinowej).

Wykazano, że stężenie leptyny obniża się podczas klamry metabolicznej (euglikemiczno-hiperinsulinowej), a nie zmienia się podczas doustnego testu obciążenia glukozą. Na tej podstawie stwierdzono, że czas trwania hiperglikemii jest czynnikiem determinującym stężenie leptyny we krwi. Wobec tego utrzymująca się dłużej hiperglikemia może zmniejszać supresję apetytu poprzez obniżenie stężenia leptyny [16].

Opisano również związek, zarówno leptyny, jak i adiponektyny, z regulacją procesu zapalnego. Wykazano, że adiponektyna zmniejsza adhezję monocytów do komórek śródbłonna (poprzez zahamowanie ekspresji molekuł adhezyjnych, w tym VCAM-1, ICAM-1, P-selektyny) oraz chroni przed stresem oksydacyjnym [17, 18]. Leptyna natomiast promuje proliferację naczyń oraz kalcyfikację i wzrost stresu oksydacyjnego [17]. Wykazano także związek pomiędzy markerem stanu zapalnego, stężeniem białka C-reaktywnego i omawianymi adipokinami: dla adiponektyny jest to korelacja ujemna, a dla leptyny dodatnia [19–21].

Mechanizmy, w jakich obwodowo działają leptyna i adiponektyna, nie zostały dokładnie poznane. Obie te adipokiny obwodowo zwiększają oksydację kwasów tłuszczowych przez kinazę zależną od AMP (AMPK, *AMP activated kinase*). Jest to enzym, poprzez który insulinooporność (zmniejszając glukoneogenezę w wątrobie i zwiększając wychwytywanie glukozy) działa najprawdopodobniej metformina [22].

Aby wykorzystać wykazane w wielu badaniach zależności pomiędzy stanem metabolicznym organizmu a stężeniem leptyny i adiponektyny, po raz pierwszy u małp Rhesus zaproponowano zastosowanie wskaźnika leptyna/adiponektyna (L/A) jako markera identyfikującego otyłość [23]. W kolejnych badaniach przeprowadzonych wśród ludzi wykazano, że L/A jest bardziej użytecznym wskaźnikiem insulinooporności niż oznaczane oddzielnie stężenia adiponektyny i leptyny [24, 25]. Co istotne, udowodniono, że jest to bardziej wrażliwy wskaźnik insulinooporności w porównaniu z HOMA-IR u chorych na cukrzycę typu 2 z podwyższoną wartością glikemii na czczo [27], a także u osób bez hiperglikemii [26]. Udowodniono korelację pomiędzy L/A i procentem tkanki tłuszczowej, a także grubością fałdów skórnych u dzieci [28] oraz markerem zaawansowania miażdżycy — wskaźnikiem IMT (*intima media thickness*) oznaczającym grubość śródbłonna i błony

Tabela 1. Zestawienie badań klinicznych wykorzystujących wskaźniki A/L lub L/A

Badana populacja	Związek A/L lub L/A z:	Źródło
A/L		
74 kobiety z zespołem policystycznych jajników (Grecja)	IR, stan zapalny	[30]
411 osób bez hiperglikemii (Japonia)	IR	[26]
220 chorych na cukrzycę typu 2 (Japonia)	IR	[27]
131 osób HIV pozytywnych leczonych za pomocą HAART (Francja)	IR	[32]
L/A		
110 zdrowych mężczyzn (Włochy)	IMT	[29]
139 chorych na cukrzycę typu 2 (Japonia)	Skuteczność leków zwiększających insulinouwrażliwość	[16]
35 starszych zdrowych osób (Japonia)	IMT	[34]
100 kobiet ze świeżo rozpoznany rakiem piersi, 100 osób z grupy kontrolnej (Tajwan)	Agresywność nowotworu	[31]
Dzieci otyłe, nieotyłe (USA)	Otyłość	[28]

IR (*insulin resistance*) — insulinooporność; grubość śródbłonna i błony mięśniowej tętnicy szyjnej (IMT, intimal plus medial thickness) — marker zaawansowania miażdżycy; HAART (*highly active antiretroviral therapy*) — wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa

mięśniowej tętnicy szyjnej u zdrowych mężczyzn [29]. Wykazano również, że A/L jest dobrym markerem insulinooporności i stanu zapalnego u kobiet z zespołem policystycznych jajników [30]. W badaniu przeprowadzonym wśród kobiet z rakiem piersi stwierdzono korelację pomiędzy zaawansowaniem postaci raka i L/A [31]. Wykazano także, że A/L ma dużą wartość predykcyjną dotyczącą insulinowrażliwości i ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z HIV (jest to grupa osób, u których ze względu na stosowane leczenie dochodzi do wzrostu insulinooporności) [33]. Na podstawie uzyskiwanych wyników coraz częściej proponuje się oznaczanie wskaźnika A/L w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a także efektywności leków zwiększających insulinowrażliwość [16]. Badania kliniczne wykorzystujące wskaźniki L/A i A/L zebrano w tabeli 1.

W niedawno przeprowadzonym w populacji japońskiej badaniu zaproponowano nowy wskaźnik insulinooporności, który nazwano HOMA-AD (uwzględnia on stosunek iloczynu glikemii i insulinemii na czczo do adiponektynemii na czczo). Wykazano, że lepiej koreluje on z insulinoopornością mierzoną za pomocą klamry niż HOMA-IR, i to zarówno w grupie osób chorujących, jak i niechorujących na cukrzycę typu 2 [33].

W analizie przeprowadzonej w populacji Polki południowej potwierdzono zasadność stosowania wskaźników L/A, A/L w badaniu kliniczno-kontrolnym obejmującym chorych na cukrzycę typu 2 i grupę kontrolną. U pacjentów z rozpoznany zespół metaboliczny wykazano ponadto znamiennej korelację pomiędzy jednym z polimorfizmów genu adi-

ponektyny (+ 45 T > G) i wskaźnikiem L/A [Szopa i wsp., praca w trakcie przygotowania do druku].

Postęp w badaniach naukowych, poświęconych diagnostyce i prewencji schorzeń związanych z insulinoopornością, jest ukierunkowany na poszukiwanie kolejnych bardziej czułych, ale też bardziej specyficznych markerów insulinooporności. Ważne, aby wyniki tych badań poprzez implementację do praktyki lekarskiej przyczyniły się do jak najwcześniejszego rozpoznania stanów wymagających intensyfikacji zmiany stylu życia i modyfikacji leczenia farmakologicznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Turner R.C., Holman R.R., Matthews D., Hockaday T.D., Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979; 28: 1086–1096.
2. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.
3. Ferrara C.M., Goldberg A.P. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001; 24: 245–249.
4. Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H. i wsp. Neither homeostasis model assessment nor quantitative insulin sensitivity check index can predict insulin resistance in elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87: 5332–5335.
5. Inoue M., Maehata E., Yano M., Taniyama M., Suzuki S. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 281–286.

6. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo R.A. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610–630.
7. Lee T.S., Saltsman K.A., Ohashi H., King G.L. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 5141–5145.
8. Berti L., Mosthaf L., Kroder G. i wsp. Glucose-induced translocation of protein kinase C isoforms in rat-1 fibroblasts is paralleled by inhibition of the insulin receptor tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 3381–3386.
9. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
10. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 26746–26749.
11. Considine R.V., Caro J.F. Leptin in humans: current progress and future directions. *Clin. Chem.* 1996; 42: 843–844.
12. Shimomura I., Hammer R.E., Ikemoto S., Brown M.S., Goldstein J.L. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999; 401: 73–76.
13. Baskin D.G., Blevins J.E., Schwartz M.W. How the brain regulates food intake and body weight: the role of leptin. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14 (supl. 6): 1417–1429.
14. Brabant G., Nave H., Mayr B., Behrend M., van Harmelen V., Arner P. Secretion of free and protein-bound leptin from subcutaneous adipose tissue of lean and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3966–3970.
15. Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T. i wsp. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 3815–3819.
16. Oda N., Imamura S., Fujita T. i wsp. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism* 2008; 57: 268–273.
17. Kougias P., Chai H., Lin P.H., Yao Q., Lumsden A.B., Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J. Surg. Res.* 2005; 126: 121–129.
18. Nakanishi S., Yamane K., Kamei N., Nojima H., Okubo M., Kohno N. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism* 2005; 54: 194–199.
19. Bulló M., García-Lorda P., Megias I., Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes. Res.* 2003; 11: 525–531.
20. Bahceci M., Gokalp D., Bahceci S., Tuzcu A., Atmaca S., Arkan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J. Endocrinol. Invest.* 2007; 30: 210–214.
21. Yan E., Chen S., Hong K. i wsp. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference. *Metab. Syn. Rel. Disord.* 2008; 6: 64–73.
22. Zhou G., Myers R., Li Y. i wsp. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1167–1174.
23. Chen Y., Ogawa H., Narita H., Ohtoh K., Yoshida T., Yoshikawa Y. Ratio of leptin to adiponectin as an obesity index of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Exp. Anim.* 2003; 52: 137–143.
24. Satoh N., Naruse M., Usui T. i wsp. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 2488–2490.
25. Kotani K., Sakane N., Saiga K., Kurozawa Y. Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness. *Diabetologia* 2005; 48: 2684–2686.
26. Inoue M., Yano M., Yamakado M., Maehata E., Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* 2006; 55: 1248–1254.
27. Inoue M., Maehata E., Yano M., Taniyama M., Suzuki S. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 281–286.
28. Diamond F.B. Jr, Cuthbertson D., Hanna S., Eichler D. Correlates of adiponectin and the leptin/adiponectin ratio in obese and non-obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2004; 17: 1069–1075.
29. Norata G.D., Raselli S., Grigore L. i wsp. Leptin: adiponectin ratio is an independent predictor of intima-media thickness of the common carotid artery. *Stroke* 2007; 38: 2844–2846.
30. Xita N., Papassotiropoulos I., Georgiou I., Vounatsou M., Margeli A., Tsatsoulis A. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. *Metabolism* 2007; 56: 766–771.
31. Chen D.C., Chung Y.F., Yeh Y.T. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006; 237: 109–114.
32. Vigouroux C., Maachi M., Nguyen T.H. Serum adipocytokines are related to lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1503–1511.
33. Matsuhisa M., Yamasaki Y., Emoto M. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77: 151–154.
34. Narita K., Murata T., Hamada T. i wsp. Associations between trait anxiety, insulin resistance, and atherosclerosis in the elderly: a pilot cross-sectional study. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 305–312.