

Marek Cieślak¹, Michał Cieślak²

¹Gabinet Neurologiczny Marek Cieślak w Toruniu

²Centrum Interwencyjnego Leczenia Udarów Mózgu, Oddział Neurologii, Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy

Rola puryn i cytokin prozapalnych w cukrzycy

Role of purinergic signalling and proinflammatory cytokines in diabetes

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Cieślak M, Cieślak M. Role of purinergic signalling and proinflammatory cytokines in diabetes. Clin Diabetol 2017; 6, 2: 90–100.

DOI: 10.5603/DK.2017.0015.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Receptory purynergiczne P1 i P2 są obecne na komórkach wysp trzustki, wątroby, tkanki tłuszczowej, w układzie krążenia i nerwach trzustki. W następstwie hipoglikemii ATP jest uwalniany z ziarnistości komórek β łącznie z insuliną. Aktywacja przez ATP receptora P2X₃ obecnego na komórkach β powoduje powstanie pozytywnego, autokrynnego sygnału, wpływającego na wydzielanie insuliny. Istotną rolę w patogenezie cukrzycy odgrywa adenozylna i receptory P1, zwłaszcza A₁ i A_{2B}, obecne na komórkach wysp trzustki i tkanki tłuszczowej. Adenozylna oraz agoniści receptora A₁ hamują wydzielanie insuliny, a ponadto adenozylna stymuluje wydzielanie glukagonu. Związki te obniżają stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów oraz obniżają insulinooporność. Adenozylna, aktywując receptory A_{2B}, powoduje wzrost uwalniania IL-6 i innych cytokin, a przez to insulinooporności. W cukrzycy typu 2 i otyłości szkodliwe jest długotrwałe wysokie stężenie IL-6, która powoduje wzrost ekspresji SOCS3. Na komórkach wysp trzustki i naczyń krwionośnych wykazano aktywność enzymów uczestniczących w przemianie nukleotydów. Wśród NTPDaz istotną rolę w cukrzycy przypisuje się NTPDazie3, której aktywność wykazano wyłącznie na komórkach Langerhansa. NTPDaza3 wpływa na wydzielanie insuliny, uczestnicząc w hydrolizie nukleotydów

adeninowych, dlatego inhibitory ektonukleotydaz mogą powodować wzrost wydzielania insuliny. W cukrzycy dochodzi do wzrostu wytwarzania i uwalniania cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α) i interferon- γ (IFN- γ) oraz czynnik pochodzenia trzustkowego PANDER które uszkodzają komórki wysp trzustki, a w cukrzycy typu 2 powodują wzrost insulinooporności. W cukrzycy dochodzi do zachwiania równowagi między ilością cytokin prozapalnych a protekcyjnych. Przypuszcza się, że neutralizacja działania cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny 1 β przez antagonistów receptora IL-1 i/lub przeciwciał przeciw IL-1 β może powodować wygaszenie procesu zapalnego wysp trzustki, a przez to prowadzić do normoglikemii i zmniejszenia insulinooporności.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, typu 2, insulinooporność, sygnalizacja purynergiczna, cytokiny, procesy zapalne

ABSTRACT

Extracellular purines activate P1 adenosine receptors and P2 nucleotide receptors. These receptors are present on the pancreatic islet cells as well as on hepatocytes, adipocytes, pancreatic blood vessels and nerves. ATP is released together with insulin from β -cell granules in response to a rapid decrease in blood glucose levels. The ATP-dependent P2X receptor activation on pancreatic β -cells results in a positive autocrine signal and subsequent insulin secretion. Adenosine, through activation of P1 receptors present on adipocytes and pancreatic islet cells, inhibits the release of insulin.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Cieślak

Gabinet Neurologiczny Marek Cieślak

ul. Kozacka 5A m. 18/19, 87-100 Toruń

e-mail: marcies@autograf.pl

Nadesłano: 23.07.2016

Przyjęto do druku: 29.06.2017

Adenosine activates A2B receptors thereby stimulating production of IL-6 and other cytokines, which increases insulin resistance. Interleukin-6 also plays an important role in diabetes. In type 2 diabetes and obesity, the long-term increase of IL-6 concentration in blood above 5 pg/mL leads to the chronic and permanent increase in expression of SOCS3, contributing to the increase in insulin resistance in cells of the skeletal muscles, liver and adipose tissue. In diabetes there is an increased synthesis and release of pro-inflammatory cytokines, which cause the damage of the pancreatic islet cells, and in type 2 diabetes cause the development of insulin resistance. Ecto-enzymes metabolizing nucleotides are involved in the termination of the nucleotide signalling pathway and play the key role in regulation of extracellular ATP concentration. Ecto-NTPDases in cooperation with 5'-nucleotidase may significantly increase ecto-adenosine concentration. NTPDase3 activity has only been demonstrated on Langerhans cells. NTPDase3 may influence the secretion of insulin by hydrolysing adenine nucleotides. In diabetes the pro-inflammatory cytokines such as interleukin 1 β (IL-1 β), tumour necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ), as well as pancreatic derived factor PANDER are involved in the apoptosis of pancreatic β -cells. This causes disturbance of the balance between pro-inflammatory and protective cytokines. We believe that neutralization of pro-inflammatory cytokines, especially interleukin 1 β , with the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and/or IL-1 β antibodies might cause the reduction of the inflammatory process in pancreas islets, normalize concentration of glucose in blood and decrease the insulin resistance.

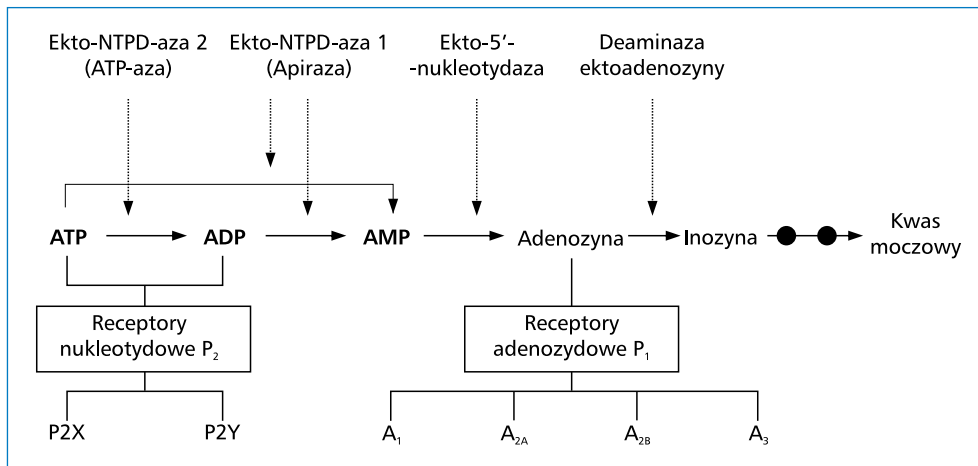
Key words: diabetes mellitus, nucleotides, adenosine, purinergic receptors, ecto-nucleotidases, proinflammatory cytokines

Wstęp

Zaburzenia patofizjologiczne w cukrzycy polegają na nieprawidłowym metabolizmie i transporcie glukozy związanym z nieadekwatnym wydzielaniem insuliny. Zaburzenia te prowadzą do hiperglikemii, powstawania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*) i uwalniania prozapalnych cytokin. W cukrzycy dochodzi do zaburzeń metabolicznych nie tylko trzustki, a także innych narządów, jak: wątroba, mięśnie szkieletowe i tkanka tłuszczowa. Procesy patologiczne obejmują: układ sercowo-naczyniowy, układ moczowy, pokarmowy oraz dochodzi do nieprawidłowego gojenia skóry, zaburzeń seksualnych, osłabienia mięśni. Zwykle w ciągu kilku lat od rozpoznania cukrzycy, a niekiedy przed jej ujawnieniem, dochodzi do wystąpienia powi-

kłań cukrzycy jak mikro- i makroangiopatia, retinopatia i polineuropatia. Cukrzyca typu 1 insulinozależna jest chorobą autoimmunologiczną, która ujawnia się przez działanie czynników środowiskowych, a zwłaszcza infekcji wirusowych u chorych z predyspozycjami genetycznymi [1, 2]. Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy uszkodzeniu ulega około 80% komórek β . W trakcie trwania choroby dochodzi do zmniejszenia ilości komórek wysp trzustki i zaburzeń ich funkcji, a u chorych konieczne jest podawanie egzogennej insuliny. W trakcie trwania choroby różne czynniki, a zwłaszcza cytokiny prozapalne, powodują uszkodzenie i spadek ilości komórek wysp trzustki. W cukrzycy typu 2, zwłaszcza na początku sekrecja insuliny może być prawie prawidłowa, jednakże wyraźnie obecna jest oporność tkanek na insulinę (insulinooporność) [1, 2]. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się zwykle późniejszym początkiem, często z towarzyszącą otyłością, znacznym procesem autozapalnym wysp trzustki, niewielkim procesem zapalnym komórek tłuszczowych oraz narastającą insulinoopornością hepatocytów i komórek mięśni szkieletowych [1, 2]. Uważa się, że sama otyłość powoduje wzrost stężenia cytokin prozapalnych we krwi [3]. Podobnie hiperglikemia sprzyja sekrecji cytokin, co wykazano w hodowli ludzkich komórek śródbłonna [4]. Za zjawisko insulinooporności są odpowiedzialne takie mechanizmy, jak: stres oksydacyjny, stres retikulum endoplazmatycznego, odkładanie się złogów amyloidu w komórkach wysp trzustki, gromadzenie ektopowych lipidów w mięśniach, wątrobie i trzustce, oraz takie procesy, jak lipotoksyczność i glukotoksyczność [3, 5–7]. Stres oksydacyjny i stres retikulum endoplazmatycznego powodują wzrost wytwarzania wewnątrz komórek cytokin prozapalnych, a tym samym indukcję procesów zapalnych [8, 9]. W trakcie choroby do komórek wysp trzustki migrują komórki immunologiczne, na przykład makrofagi, które również są źródłem cytokin prozapalnych.

W 1976 roku zdefiniowano pojęcie receptorów purynergicznych, a 2 lata później podzielono je na receptory P2 aktywowane przez nukleotydy adeninowe (ATP i ADP) i pirymidyny (UTP i UDP) oraz na receptory P1 aktywowane wyłącznie przez adenozyne. Receptory P2 podzielono na jonotropowe receptory P2X i metabotropowe P2Y, natomiast receptory P1 podzielono na A₁, A_{2A}, A_{2B} i A₃. Receptory adenozynowe A₁ i A₃ są zależne od białek G_i i hamują cyklazę adenylnową, natomiast receptory A_{2A} i A_{2B} są zależne od białek G_s i G_o i stymulują powstawanie cyklicznego monofosforanu adenozyne (*cAMP, cyclic adenosine monophosphate*) [1, 2]. Udowodniono obecność 7 podtypów receptorów P2X i 8 podtypów receptorów P2Y [1, 2]. Większość receptorów P2Y jest zależna od białek G_q/G₁₁ i aktywuje



Rycina 1. Metabolizm ektonukleotydów i ektonukleozydów adeninowych oraz typy receptorów purynergiczych

fosfolipazę C- β (PLC- β) z wyjątkiem receptorów P2Y₁₂, P2Y₁₃ i P2Y₁₄, które są zależne od białek G_r, hamują cyklazę adenylanową oraz receptor P2Y₁₁, który jest zależny od białek G_s i G_q [1, 2]. Enzymy, takie jak NTPDazy (*ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolases*) degradują nukleotydy adeninowe (ATP i ADP) do AMP, a następnie AMP ulega przemianie do adenozyne z udziałem 5'-nukleotydu. Adenozyne w obecności deaminazy adenozyne (ADA, *adenosine deaminase*) ulega przemianie do inozyne i/lub w obecności kinazy adenozyne (AKA, *adenosine kinase*) należącej do rodziny rybokinaz (*ribokinase family*) przekształca się na drodze fosforylacji do 5'-AMP. U ludzi i zwierząt na komórkach endokrynych i egzokrynych trzustki oraz naczyniach krwionośnych wykazano aktywność następujących enzymów: NTPDaza1, NTPDaza2, NTPDaza3 oraz 5'-nukleotydu (ryc. 1) [10–12].

W procesach patologicznych przebiegających w cukrzycy uczestniczą puryny i cytokiny. Związki te w cukrzycy typu 2 prowadzą do powstania insulinooporności, która jest głównie odpowiedzialna za progresję choroby. Wśród puryn szczególne znaczenie ma ATP, który, aktywując receptor P2X₃ obecny na komórkach β , powoduje powstanie pozytywnego, autokrynego sygnału, w następstwie czego dochodzi do wydzielania insuliny. Adenozyne przez aktywację receptorów A₁, odmiennie niż ATP, hamuje wydzielanie insuliny, natomiast wraz z ADP i 5'-AMP stymuluje wydzielanie glukagonu. Cytokiny prozapalne — interleukina 1 β (IL-1 β , *interleukin-1 β*), czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) i interferon- γ (IFN- γ , *interferon- γ*) wykazują działanie proapoptyczne na komórki β . Skutkiem ich działania jest obniżenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie ilości komórek β wysp trzustki.

Wpływ ATP i receptorów purynergiczych komórek β na sekrecję insuliny

ATP wpływa na wydzielanie insuliny na drodze mechanizmu wewnątrzkomórkowego oraz pozakomórkowo, aktywując receptory P2 obecne na powierzchni komórek β [13]. Ponieważ wewnątrz komórki ATP powstaje w procesie glikolizy oraz w procesie oksydacyjnego procesu mitochondrialnego, to zaburzenia czynności mitochondriów komórek β powodują zmniejszenie wytwarzania i uwalniania z nich ATP i insuliny. Na poziomie komórki zaburzenia funkcji mitochondriów są w głównej mierze odpowiedzialne za progresję cukrzycy. W proces wydzielania insuliny z komórek β są zaangażowane różne szlaki wewnątrzkomórkowe, na które w pierwszej fazie tego procesu wpływa ATP [14]. ATP powoduje wzrost wydzielania insuliny przez aktywację receptorów P2X i P2Y obecnych na komórkach β , a skutek działania ATP zależny jest od stężenia glukozy we krwi [15–17]. U zwierząt na komórkach β wykazano obecność następujących receptorów P2X: P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₆ i P2X₇ [12, 18–20]. Istnieją sprzeczne doniesienia dotyczące obecności receptorów purynergiczych u ludzi. Dotychczas nie potwierdzono obecności receptorów P2X₁, P2X₂, P2X₄ i P2X₆, które są obecne u szczurów [19, 20]. Obecnie u ludzi nie budzi wątpliwości obecność na komórkach β receptorów: P2X₃ (*immunocytochemistry detected*) [19], P2X₅ [1, 2], P2X₇ [1, 2], P2Y₁₁ (*RT-PCR, Western blot analysis, immunofluorescence detected*) [21], P2Y₁₂ (*RT-PCR, Western blot analysis, immunofluorescence detected*) [21]. Źródłem ATP, poza komórką, jest egzocytoza ATP z ziarnistości komórek β oraz jest on uwalniany z zakończeń nerwów trzustki [17, 22]. W 1975 roku stwierdzono, że ATP i insulina są łącznie wydzielane drogą egzocytozy z ziarnistości komórek β trzustki [23]. Rok

później wykazano, że ATP stymuluje wydzielanie glukagonu i insuliny, a proces ten zależny jest od stężenia glukozy we krwi [24]. Przy wysokim stężeniu glukozy we krwi antagoniści receptorów P2X powodują spadek wydzielania insuliny o 65% [19]. Ziarnistości komórkowe zawierające insulinę zawierają również ATP i ADP, a uwalnianie ich jest regulowane przez aktywację obecnego na komórkach β heterologicznego receptora P2X₂ [25]. Ponadto łącznie z ATP są uwalniane inne cząsteczki, jak: 5-hydroksytryptamina, kwas gamma-aminomasłowy, glutaminy i cynk, które, podobnie jak ATP, mogą autokrynnie wpływać na sekrecję insuliny [19, 20, 25]. U szczurów aktywacja receptorów P2X obecnych na komórkach β trzustki powoduje przejściowy wzrost wydzielania insuliny również przy niskim stężeniu glukozy [17]. W warunkach fizjologicznych receptor P2X₇ nie uczestniczy w metabolizmie komórek β , ponieważ aktywacja tego receptora następuje dopiero przy wysokich stężeniach ATP, powyżej 100 μ M. U ludzi szczególne znaczenie ma receptor P2X₃, którego aktywacja powoduje powstanie pozytywnego, autokrynnego sygnału (autokrynną pętlę sprzężenia zwrotnego) oraz jego amplifikację, w następstwie tego dochodzi do wydzielania insuliny [19]. W odpowiedzi na szybki spadek stężenia glukozy we krwi ATP uwalniany łącznie z insuliną z ziarnistości komórek β aktywuje receptor P2X₃, powodując wewnątrz komórki wzrost stężenia Ca²⁺, a przez to amplifikuje uwalnianie insuliny.

Na komórkach β trzustki są obecne liczne receptory P2Y. Wcześniejsze badania na modelach zwierzęcych nie dały jednoznacznej odpowiedzi, jaka jest rola receptorów P2 w procesie sekrecji insuliny. Dopiero w 2001 roku Fernandez-Alvarez i wsp. w swoich badaniach udowodnili u ludzi, że agoniści receptorów P2 powodują wzrost wydzielania insuliny [26]. W badaniach komórek nowotworowych wyspiaka trzustki (*insulinoma*) wykazano obecność receptorów P2Y, takich jak: P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃ [18]. Obecnie nie poznano skutków aktywacji większości z tych receptorów. Istnieją znaczne różnice ich obecności między różnymi gatunkami zwierząt. Wśród receptorów P2Y u człowieka na komórkach β trzustki wykazano obecność receptorów P2Y₁₁ i P2Y₁₂ [1, 2, 27]. Niektóre doniesienia wskazują, że aktywacja receptorów P2Y przez nukleotydy adeninowe może powodować wzrost bądź spadek wydzielania insuliny w zależności od rodzaju receptora. Jednakże przeważają poglądy, że aktywacja receptorów P2Y nasila indukowane glukozą wydzielanie insuliny. Zwłaszcza aktywacja receptora P2Y₄ stymuluje wydzielanie insuliny niezależnie od stężenia glukozy we krwi [18]. Aktywacja receptorów P2Y₁ i P2Y₆ hamuje wydzielanie insuliny przy jednocześnie wysokim stężeniu glukozy we krwi [28]. Inne doniesienie dotyczące

tych samych receptorów wykazało, że aktywacja receptorów P2Y₁ i P2Y₆ stymuluje wydzielanie insuliny przy stężeniu glukozy powyżej 8 mM [29]. U myszy ADP może hamować wydzielanie insuliny przez aktywację receptora P2Y₁₃ lub indukować ten proces przez aktywację receptora P2Y₁ [30]. Przypuszcza się, że receptor P2Y₁ aktywowany przez ADP odgrywa kluczową rolę w procesie wydzielania insuliny przez komórki β [11, 31]. Wydaje się prawdopodobne, że zastosowanie analogów ATP i ADP spowoduje wzrost wydzielania insuliny, a tym samym spadek glikemii.

Rola adenozyiny i receptorów P1 w cukrzycy

Adenozyina aktywuje cztery podtypy receptorów (A₁, A_{2A}, A_{2B} i A₃) zależnych od białek G [32]. Na komórkach β trzustki wykazano obecność adenozyinowego receptora A₁ i receptora A_{2B}, aczkolwiek rola tych receptorów w sekrecji insuliny jest niejasna [12, 33–37]. Adenozyina hamuje wydzielanie insuliny, natomiast wraz z ADP i 5'-AMP stymuluje wydzielanie glukagonu [38, 39]. Stymulacja wydzielania glukagonu przez adenozyinę oraz brak takiego wpływu na wydzielanie insuliny sugeruje, że komórki β są bardziej wrażliwe na działanie adenozyiny niż komórki β . W badaniach Töpfer i wsp. wykazano, że podanie agonistów receptora A₁ powoduje wzrost wrażliwości tkanek na insulinę oraz spadek stężenia FFA i triglicerydów (TG, *triglycerides*) [40]. Aktywacja receptora A₁ przez selektywnych i nieselektywnych agonistów obniża wydzielanie insuliny [40]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że aktywacja receptorów A₁ powoduje istotne objawy niepożądane (*side-effect*), które wynikają z aktywacji tych receptorów obecnych w sercu i układzie krwionośnym, co znacznie ogranicza zastosowanie agonistów tych receptorów w leczeniu cukrzycy [41]. Działania niepożądane obejmują spadek ciśnienia krwi, zwolnienie czynności serca (*hypotension and bradycardia*), zmniejszenie kurczliwości przedsionków (*atrial contractility*), upośledzenie czynności nerek oraz uwalnianie neurotransmiterów. Aktywacja receptora A₁ obecnego na adipocytach powoduje hamowanie cykazy adenylanowej, obniża stężenie cAMP, hamuje kinazę białkową A (*protein kinase A*), a przez to hamuje lipolizę. W 1972 roku Fain i wsp. stwierdzili, że adenozyina i analogi adenozyiny działają antagonistycznie do katecholamin, które powodują wzrost cAMP, a przez to indukują lipolizę w adipocytach [42]. W 1961 roku Dole wykazał u szczurów, że adenozyina i niektóre jej metabolity hamują przemianę TG do FFA [43]. Wcześniej sugerowały to wyniki badań Schwabe, w których dodanie deaminazy adenozyiny do hodowli komórek tłuszczowych hamowało lipolizę [44, 45]. Dhalla i wsp.

opisali przypuszczalny mechanizm hamowania lipolizy przez adenozyne [41].

Przypuszcza się, że hamowanie lipolizy w adipocytach odbywa się pośrednio przez aktywację receptora A_1 . W następstwie tego dochodzi do inhibicji cykazy adenylanowej, a następnie obniżenia stężenia cAMP. Z kolei spadek stężenia cAMP hamuje kinazę białkową A (PKA, *protein kinase A*), a enzym ten wywiera hamujący wpływ na lipazy, takie jak: lipazę adipokinetyczną (HSL, *hormone-sensitive lipase*) i adipocytową lipazę triacyloglicerolową (ATGL, *adipose triglyceride lipase*). Proces ten bezpośrednio prowadzi do zahamowania przemiany TG do FFA [41]. Przypuszcza się, że farmakologiczne hamowanie lipolizy w celu obniżenia we krwi stężenia FFA może być skutecznym sposobem leczenia insulinooporności w cukrzycy typu 2. Dipirydamol (*dipyridamole*) — lek stosowany w chorobach sercowo-naczyniowych hamuje wychwyt zwrotny adenozyne, jak również obniża we krwi stężenie glukozy, FFA i TG [46]. W celu poszukiwania potencjalnych leków antylipotycznych są prowadzone badania różnych agonistów receptora A_1 , a niektóre z tych związków są rozważane do badań klinicznych. Wśród agonistów receptora A_1 , które były badane w przeszłości lub są badane obecnie, należy wymienić: SDZ WAG-994 (*N-cyclohexyl-2'-O-methyladenosine*), GR79236 (*N[(1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl]-adenosine*) oraz inne, jak ARA i CVT-3619 [41]. Związki te hamują lipolizę w adipocytach, skutecznie obniżają stężenie we krwi wolnych kwasów tłuszczowych i glukozy.

W tkance tłuszczowej powstają związki prozapalne, takie jak: interleukina-6 (IL-6, *interleukine-6*), białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) i inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), które powodują wzrost oporności tkanek na insulinę [47, 48]. Adenozyne, aktywując receptory A_{2B} , przyczynia się do wzrostu insulinooporności przez wpływ na wytwarzanie IL-6 i innych cytokin. W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że aktywacja receptora A_{2B} powoduje w surowicy krwi wzrost stężenia IL-6 [49, 50]. Niespodziewanie, wyniki badań sugerują, że IL-6 może zarówno uczestniczyć w powstaniu oporności na insulinę, jak i poprawiać wrażliwość tkanek na insulinę [51, 52]. W cukrzycy typu 2 aktywacja kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *5'AMP-activated protein kinase*) i zaangażowanie takich cząsteczek, jak leptyna, SOCS3 i SOCS1 (*Suppressor of Cytokine Signaling*) wpływa na wzrost insulinooporności odpowiedzialnej za progresję choroby [52–54]. Długotrwałe, podwyższone stężenie IL-6 powoduje wzrost ekspresji białka SOCS3 i SOCS1, co przyczynia się do wzrostu oporności na insulinę w mięśniach szkieletowych, wątrobie i tkance tłuszczowej.

W warunkach fizjologicznych, na przykład po wysiłku fizycznym, stężenie IL-6 we krwi znacznie wzrasta, a następnie w krótkim czasie wraca do stężenia podstawowego. Taki nagły i krótkotrwały wzrost stężenia IL-6 nie powoduje wzrostu ekspresji SOCS3, natomiast powoduje wzrost wrażliwości tkanek na insulinę [52]. Zatem zjawiskiem pożądanym jest krótkotrwały wzrost stężenia IL-6 dla utrzymania prawidłowej wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę, na przykład przez umiarkowany wysiłek fizyczny [52]. W przeciwieństwie do tego długotrwały wzrost stężenia IL-6, który występuje w cukrzycy typu 2 i otyłości, prowadzi do przewlekłego i trwałego wzrostu ekspresji SOCS3 [52].

Ponieważ receptory adenozynowe A_{2B} są zaangażowane w aktywację makrofagów, przypuszcza się, że ich aktywacja wpływa na proces zapalny tkanki tłuszczowej i powstanie insulinooporności. Niedawno opublikowane wyniki badań Csóka i wsp. wykazały, że u myszy transgenicznych (*knockout mice* $A_{2B}R^{-/-}$), pozbawionych receptora A_{2B} ($A_{2B}AR$), makrofagi aktywowane na drodze alternatywnej nie posiadają niektórych czynników transkrypcyjnych, jak CCAAT (*enhancer binding protein β , interferon regulatory factor 4*) i *peroxisome proliferator-activated receptor β*) [48]. Ponadto w badaniach *in vitro* wykazano, że aktywacja receptorów A_{2B} hamuje szkodliwe procesy zapalne i metaboliczne makrofagów, w których biorą udział wolne kwasy tłuszczowe. Adenozyne, aktywując receptory A_{2B} , przyczynia się do wzrostu insulinooporności przez wpływ na wytwarzanie IL-6 i innych cytokin. Aktywacja receptorów A_{2B} skutkuje wzrostem stężenia IL-6 w surowicy. Przypuszcza się, że u chorych z cukrzycą zastosowanie antagonistów receptorów adenozynowych oraz degradacja adenozyne z udziałem deaminazy adenozyne może zmniejszyć insulinooporność mięśni szkieletowych [55, 56]. Wyniki badań Figler i wsp. sugerują, że blokada receptorów A_{2B} może się stać skutecznym sposobem w walce z insulinoopornością przez osłabienie wytwarzania glukozy przez wątrobę (HGP, *hepatic glucose production*) oraz przez obniżenie wytwarzania IL-6 i innych cytokin [57].

Adenozyne w przestrzeni pozakomórkowej wpływa na transport glukozy do komórek mięśni poprzecznych, w komórkach mięśnia serca i adipocytach zwiększa stymulowany przez insulinę transport glukozy do wnętrza komórek. Przemiana adenozyne do inozyny przy udziale deaminazy adenozyne lub blokowanie działania adenozyne przy użyciu antagonistów receptorów adenozynowych (CPDPX, *8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine*) powoduje w mięśniach szkieletowych spadek aktywności stymulowanego przez insulinę transportu glukozy [58]. Proces ten może być spowodowany redukcją liczby transporterów GLUT4 (*glucose*

transporters) na powierzchni komórek i/lub spadkiem aktywności tych transporterów w dokomórkowym transporcie glukozy. Zmniejszenie ilości transporterów glukozy na powierzchni komórek ściśle odpowiada za obniżenie skuteczności insuliny w transporcie glukozy do komórek mięśni szkieletowych i adipocytów, co przyczynia się do rozwoju oporności na insulinę [58, 59]. Wyniki badań Han i wsp. wskazują, że adenozyne wpływa na transport glukozy stymulowany przez skurcz mięśni (*contraction-stimulated*) i/lub stymulowany przez insulinę (*insulin-stimulated*) [58].

Funkcja ektoenzymów w cukrzycy i ich potencjalna rola terapeutyczna

Na komórkach wysp trzustki, pęcherzykowych i przewodowych, a także na naczyniach krwionośnych wykazano aktywność enzymów uczestniczących w przemianie nukleotydów. NTPDazy obecne na powierzchni tych komórek odgrywają zasadniczą rolę w przemianie nukleotydów. Dotychczas sklonowano cztery E-NTPDazy obecne na błonie cytoplazmatycznej różniące się lokalizacją i właściwościami: NTPDaza1 (apiraza/CD39), NTPDaza2, NTPDaza3 i NTPDaza8 [60, 61]. U ludzi stwierdzono aktywność NTPDazy1 na komórkach pęcherzykowych (*acinar cells*), naczyń krwionośnych oraz naczyń włosowatych wewnątrz wysp trzustki. Aktywność NTPDazy2 wykazano na komórkach pęcherzykowych, na komórkach otaczających wyspy trzustki oraz na naczyniach włosowatych. Aktywność NTPDazy3 wykazano wyłącznie na komórkach Langerhansa trzustki. Wysoką aktywność NTPDazy wykazano na płytkach krwi chorych na cukrzycę typu 2 [62]. Nie wykazano aktywności 5'-nukleotydyazy na komórkach wysp trzustki, a aktywność taką wykazano jedynie na naczyniach włosowatych wysp Langerhansa [11, 63]. NTPDaza1 hydrolizuje zarówno ATP, jak i ADP, NTPDaza2 hydrolizuje ADP, a NTPDaza3 posiada pośredni profil działania (hydrolizy) [61]. Hydroliza ATP i ADP powoduje powstanie AMP, który z udziałem 5'-nukleotydyazy ulega przemianie do adenozyne.

Uczestnictwo NTPDazy1 w wydzielaniu insuliny potwierdzają wyniki badań, w których podanie inhibitora apirazy — ARL67156 — spowodowało wzrost sekrecji insuliny [64–66]. Zatem apiraza obniża wydzielanie insuliny zarówno przez udział w degradacji pozakomórkowego ATP i ADP, jak i łącznie z 5'-nukleotydyzą bierze udział w wytworzeniu adenozyne, która przez aktywację receptorów P1 prawdopodobnie nieznacznie hamuje wydzielanie insuliny. Zaskakujące doniesienia Jacques-Silva i wsp. sugerują, że przemiana adenozyne do inozyny z udziałem deaminazy adenozyne pozostaje bez wpływu na efekt działania apirazy, a w konsekwen-

cji na wydzielanie insuliny. Wyniki te potwierdzono, stosując antagonistę receptora P1 — CGS15943 [19, 20].

Aktywność NTPDazy3 u ludzi wykazano wyłącznie na komórkach wysp Langerhansa trzustki: α , β , δ i komórkach PP [11, 67]. Obecność NTPDazy3 na komórkach β sugeruje, że enzym ten może wpływać na wydzielanie insuliny, uczestnicząc w hydrolizie nukleotydów adeninowych, a przez to wpływa na aktywację receptorów P2. Badania na zwierzętach potwierdzają, że proces ten jest możliwy [11]. W badaniach Jacques-Silva przeprowadzonych u ludzi wykazano, że inhibitor ektonukleotydyz — ARL 67156 — powoduje wyraźny wzrost wydzielania insuliny przy jednocześnie niskim stężeniu glukozy we krwi [19, 20]. W badaniach doświadczalnych użyto przeciwciał monoklonalnych jako specyficznego inhibitora ludzkiej NTPDazy3 [68].

Prawdopodobnie obniżenie aktywności ekto-5'-nukleotydyazy powinno spowodować wzrost stężenia adenozyne poza komórką, co może wpływać na sekrecję insuliny [69]. Podstawowe, mikromolarne stężenie adenozyne w izolowanych wyspach trzustki jest wystarczające do stymulacji wydzielania glukagonu i hamowania wydzielania insuliny przez aktywację receptora A₁ [14, 70].

Rola cytokin w zaburzeniach czynności komórek β

Mechanizm zaburzeń komórek wysp trzustki jest odmienny w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. W cukrzycy typu 1 dochodzi do spadku wytwarzania insuliny w następstwie postępującego uszkodzenia komórek β spowodowanego apoptozą autoimmunologiczną, a w proces ten są zaangażowane cytokiny prozapalne [71, 72]. W cukrzycy typu 2 postępującym zaburzeniom czynności komórek β oraz postępującemu spadkowi ilości tych komórek towarzyszy wzrost stężenia we krwi cytokin, chemokin i FFA oraz przewlekła hiperglikemia [72, 73]. W cukrzycy typu 2 tkanka tłuszczowa uwalnia wolne kwasy tłuszczowe, hormony oraz cytokiny. Z kolei wolne kwasy tłuszczowe również przyczyniają się do wzrostu uwalniania cytokin, takich jak: IL-1 β , IL-6 i IL-8 [73]. Przewlekłe narażenie komórek β na te związki powoduje nadmierne wytwarzanie i uwalnianie wolnych rodników (*reactive oxygen species*) i aktywację kaspaz. Procesy te wpływają na hamowanie wydzielania insuliny i sprzyjają apoptozie komórek β trzustki [72].

Udział cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1 β , TNF- α i IFN- γ jest dobrze poznany w cukrzycy typu 1 [72, 74]. Podwyższone stężenie tych cytokin stwierdzano zarówno we krwi, jak i w samych komórkach wysp Langerhansa. W cukrzycy dochodzi do infiltracji wysp trzustki przez niektóre komórki immunologiczne,

jak limfocyty i makrofagi, które również są źródłem prozapalnych cytokin [72, 74, 75]. Ponadto istotnym źródłem cytokin jest tkanka tłuszczowa. Cytokiny wytwarzane i uwalniane z tkanki tłuszczowej określa się terminem adipocytokiny [72, 76]. Związki te dzieli się na cytokiny specyficzne dla adipocytów, takie jak: leptyna, resistyna, adiponektyna, wisfatyna i omentyna, oraz na cytokiny niespecyficzne, jak: IL-1 β , IL-6, TNF- α [72, 76, 77]. Niedawno wykryto na komórkach wysp trzustki obecność białka podobnego w swej budowie do cytokin, zwanego czynnikiem pochodzenia trzustkowego (PANDER, *PANcreatic DERived factor*), który, jak przypuszcza się, bierze udział w apoptozie komórek β [78, 79]. Wśród wydzielanych cytokin są związki o działaniu proapoptycznym i prozapalnym, jak: IL-1 β , TNF- α , IFN- γ i resistyna, które ponadto hamują wydzielanie insuliny, jak również cytokiny o działaniu protekcyjnym na komórki β , jak adiponektyna i wisfatyna [79]. Zatem w przebiegu cukrzycy równowaga między ilością cytokin prozapalnych i protekcyjnych zostaje zaburzona na niekorzyść cytokin protekcyjnych przez wzrost powstawania i wydzielania cytokin prozapalnych.

Interleukina-1 β

Interleukina-1 β to jedna z najważniejszych cytokin prozapalnych i proapoptycznych, która jest odpowiedzialna za zaburzenia czynności komórek β i ściśle jest związana zwłaszcza z patogenezą cukrzycy typu 2. Na aktywność IL-1 β wpływa kaspaza 1, która jest uwalniana z adipocytów przez wolne kwasy tłuszczowe [73]. Skutkiem działania IL-1 β na komórki β jest obniżenie wydzielania insuliny oraz zmniejszenie ilości komórek β wysp trzustki [80]. Uważa się, że istnieje ścisły związek między procesami zapalnymi a powstaniem oporności tkanek na insulinę, co w przyszłości wpływa na rozwój cukrzycy typu 2 [3, 7, 81–83]. Procesy autozapalne wysp trzustki wywołuje nie tylko IL-1 β , jak również sama glukoza, wolne kwasy tłuszczowe i leptyna [80].

Interleukina-1 β w komórkach β trzustki wpływa na dwa szlaki metaboliczne. Z jednej strony aktywuje kinazy aktywowane mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), w tym kinazę aktywowaną zewnątrzkomórkowo (ERK, *extracellular signal-regulated kinase*), a z drugiej strony wpływa na jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (NF- κ B, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) [84]. NF- κ B jest kompleksem białkowym działającym jako czynnik transkrypcyjny i występuje niemal we wszystkich komórkach biorących udział w odpowiedzi komórki na bodźce, takie jak: stres, cytokiny, wolne rodniki czy antygeny. Oba szlaki są konieczne dla ekspresji genu kodującego indukowaną syntazę tlenku azotu (iNOS, *inducible nitric oxide synthase*), która obok IL-1 β uczestniczy w procesie śmierci komórek β [84]. Długo-

trwała aktywacja NF- κ B powoduje trwały spadek ekspresji specyficznych dla komórek β białek, jak: insulina, transporter glukozy GLUT-2 (GLUT-2, *glucose transporter 2*), gen czynnika transkrypcyjnego 1 — PDX-1 (PDX-1, *pancreatic and duodenal homeobox 1*), co współistnieje ze wzrostem aktywności iNOS [72]. Syntaza tlenku azotu jest enzymem uczestniczącym w reakcji syntezy tlenku azotu (II) z reszty azotowej aminokwasu L-argininy w obecności NADPH i tlenu cząsteczkowego. Enzym ten jest obecny na komórkach układu odpornościowego i komórkach układu sercowo-naczyniowego. Związki, jak: sulforafan, ekstrakt *Radix clematidis*, guggulsteron i inne, chronią komórki β przed apoptozą indukowaną przez cytokiny (IL-1 β , IFN- γ) przez hamowanie aktywacji NF- κ B i ekspresji iNOS [85–87].

U ludzi podanie antagonisty receptora IL-1 (IL-1Ra) hamuje ekspresję czynników prozapalnych, w uwalnianiu których pośredniczą wolne kwasy tłuszczowe [73]. Przypuszcza się, że podanie antagonisty receptora IL-1 β lub przeciwciał neutralizujących IL-1 β może osłabić procesy zapalne wysp trzustki, a przez to zmniejszyć zaburzenia wytwarzania i wydzielania insuliny [73, 80, 82, 83].

Innym możliwym mechanizmem indukcji apoptozy komórek β trzustki przez IL-1 β i IFN- γ jest uszkodzenie retikulum endoplazmatycznego (ER, *endoplasmic reticulum*) przez wpływ na pompę Ca²⁺ [88]. W badaniach Maedler i wsp. wykazano, że inkubacja przez 20 godzin ludzkich komórek wysp trzustki w środowisku wysokiego stężenia glukozy powoduje znaczny wzrost wytwarzania IL-1 β przez komórki β [89]. Obserwacje te sugerują udział IL-1 β w procesie glikotoksyczności komórek β .

Nadzieję na powstanie nowego sposobu leczenia cukrzycy typu 2 dają wyniki badań Osborn i wsp., którzy podali u zwierząt przeciwciała przeciw IL-1 β [90]. Po 13 tygodniach podawania przeciwciał przeciw IL-1 β stwierdzono redukcję hemoglobiny glikowanej, obniżenie stężenia proinsuliny w surowicy krwi, obniżenie stężenia insuliny oraz zmniejszenie wielkości wysp trzustki [90]. Neutralizacja IL-1 β spowodowała ponadto znaczne zmniejszenie stężenia w surowicy amyloidu A (*amyloid A*, SAA), który można uznać jako wykładnik procesów zapalnych trzustki [90].

Innym potencjalnym sposobem leczenia chorych na cukrzycę jest podanie antagonisty receptora IL-1 [75, 91–93]. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie antagonisty receptora IL-1 u zwierząt obniża *in vitro* uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin [75]. Wyniki badań *in vivo* wykazały, że podanie takiego antagonisty zmniejszyło hiperglikemię, obniżyło wskaźnik proinsulina/insulina i poprawiło wrażliwość tkanek na insulinę [75]. Ponadto stwierdzono zmniejszenie wydzielania prozapalnych chemokin i cytokin,

na przykład IL-1 β , IL-6, TNF- α [75]. Również u chorych na cukrzycę typu 2 podanie rekombinowanego antagonisty receptora IL-1 — anakinra — spowodowało znaczące obniżenie hemoglobiny glikowanej, stężenia glukozy na czczo, obniżenia wskaźnika proinsulina/insulina oraz stężenia we krwi IL-6 [82, 91]. Jednakże insulinooporność tkanek pozostawała niezmienną [91].

Czynnik martwicy nowotworów- α i interferon- γ

Mechanizm działania TNF- α i IFN- γ w apoptozie komórek wysp Langerhansa nie jest w pełni znany [94]. Wiadomo, że TNF- α i IFN- γ indukują apoptozę komórek β i wykazują w tym zakresie działanie synergistyczne przez aktywację kanałów wapniowych Ca²⁺, co prowadzi do dysfunkcji mitochondriów i aktywacji kaspaz [95]. W procesie śmierci komórek β z udziałem tych cytokin pośredniczy czynnik transkrypcyjny 1 (IRF-1, *interferon regulatory factor 1*). Inhibitor apoptozy sprzężony z chromosomem X (XIAP, *X chromosome-linked inhibitor of apoptosis*) jako białko antyapoptyczne chroni komórki β przed szkodliwym wpływem TNF- α i IFN- γ [72].

We krwi u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono podwyższone stężenie TNF- α [71, 96]. U zwierząt wykazano, że wytwarzanie przez adipocyty TNF- α prowadzi do indukcji procesów zapalnych, co stanowi w cukrzycy typu 2 podstawę patogenezę insulinooporności [8, 97]. Steinberg i wsp. wykazali, że TNF- α przez aktywację receptora TNF (TNFR) na komórkach mięśni szkieletowych obniża aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez 5'AMP przez wzrost aktywności białkowej fosfatazy 2C (PP2C, *protein phosphatase 2C*), co może być jedną z przyczyn insulinooporności [97]. Proces ten z kolei *in vitro* i *in vivo* obniża fosforylację karboksylazy acetylo-CoA (ACC, *acetyl-CoA carboxylase*), a następnie powoduje hamowanie oksydacji kwasów tłuszczowych, wzrost gromadzenia w mięśniach szkieletowych diacyloglicerolu (DAG, *diacylglycerol*), oraz jest przyczyną narastania insulinooporności [97]. Wzrost stężenia TNF- α współlistnieje zwłaszcza z otyłością. Metformina, lek stosowany w leczeniu cukrzycy, w sposób pośredni powoduje wzrost aktywności AMPK, co skutkuje większym wychwytem glukozy przez komórki mięśni szkieletowych oraz wzrostem utleniania kwasów tłuszczowych w mitochondriach. Interferon- γ powoduje wzrost ekspresji czynnika pochodzenia trzustkowego, co dowodzi, że ta cytokina również uczestniczy w patogenezie cukrzycy i przyczynia się do śmierci komórek β [98].

Interleukina-6

Rola IL-6 w indukcji procesów zapalnych jest niejednoznaczna. Istnieją doniesienia o jej działaniu prozapalnym i protekcyjnym. Wykazano, że stężenie

IL-6 we krwi jest podwyższone u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 [71, 99, 100]. U osób zdrowych stężenie we krwi IL-6 jest niższe niż 5 pg/ml [99]. Różne komórki są zdolne do wytwarzania i uwalniania IL-6, aczkolwiek komórki tkanki tłuszczowej są odpowiedzialne za uwalnianie około 10–35% obecnego we krwi obwodowej stężenia IL-6. Komórki immunologiczne, a zwłaszcza makrofagi, które są obecne w tkance tłuszczowej, są odpowiedzialne za uwalnianie większości IL-6, jak również TNF- α i IL-1 β [101]. Cytokina ta odgrywa ważną rolę w regulacji równowagi pomiędzy interleukiną-17 (IL-17) uczestniczącą w powstawaniu komórek Th17 a limfocytami regulatorowymi T (*regulatory T cells*, Treg) [102]. Ryba-Stanisławowska i wsp. potwierdzili w swoich badaniach udział IL-6 w regulacji równowagi pomiędzy komórkami Th17 a komórkami regulatorowymi (Treg) we krwi obwodowej chorych na cukrzycę typu 1, czemu towarzyszy podwyższone stężenie IL-6 w surowicy krwi [103]. Wzrost stężenia we krwi IL-6 współlistnieje ze wzrostem stężenia glukozy u chorych na cukrzycę typu 2. Zwłaszcza nagła hiperglikemia powoduje wzrost stężenia tej cytokiny we krwi [6]. Ponieważ oscylacyjna hiperglikemia jest bardziej toksyczna dla śródbłonna naczyń niż ciągła, to przypuszcza się, że wysokie stężenie IL-6 może być czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy tętnic [6]. Efekt długotrwałej hiperglikemii jest pomnażany przez stany oscylacyjnego wzrostu glikemii i amplifikowany przez stan nietolerancji glukozy (*impaired glucose tolerance status*). Antyoksydant — glutation — chroni przed wzrostem stężenia cytokin w surowicy indukowanym hiperglikemią [6]. Może to wskazywać, że hiperglikemia jest istotną przyczyną stresu oksydacyjnego w cukrzycy.

Czynnik pochodzenia trzustkowego

Czynnik pochodzenia trzustkowego (PANDER) uważany za cytokinę jest obecny w pęcherzykach wydzielniczych trzustki [104]. U ludzi PANDER w zależności od stężenia jest zaangażowany w apoptozę komórek α i β [78, 79]. Przypuszcza się, że na ekspresję PANDER wpływają insulinooporność i hiperglikemia [79]. Przewlekła ekspozycja komórek β na nasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas palmitynowy (PA, *palmitic acid*), prowadzi do ich apoptozy przez aktywację szlaków metabolicznych zależnych od kinazy JNK (*c-Jun N-terminal kinases*) [104]. Długotrwała ekspozycja komórek wysp trzustki na kwas palmitynowy powoduje wzrost ekspresji czynnika pochodzenia trzustkowego, znaczący wzrost fosforylacji kinazy JNK oraz aktywację kaspazy 3 [104]. W badaniach Xiang i wsp. wykazano, że po podaniu specyficznego inhibitora kinazy JNK (SP600125) wystąpiło obniżenie ekspresji

czynnika pochodzenia trzustkowego indukowanego kwasem palmitynowym [104]. Niedawno wykazano u ludzi ekspresję czynnika pochodzenia trzustkowego na komórkach wątroby [79]. Wiązanie się PANDER z błoną komórkową komórek wątroby indukuje insulinooporność i wzrost glukoneogenezy [79]. Inaktywacja wątrobowego PANDER u myszy znacząco zmniejszyła stłuszczenie wątroby, insulinooporność i hiperglikemię [79]. Nieznany jest związek wydzielania tej cytokiny z sygnalizacją purynergiczną.

Podsumowanie

W cukrzycy dochodzi do zaburzeń metabolicznych nie tylko trzustki, ale także innych narządów — wątroby, mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Kluczowym zaburzeniem patofizjologicznym jest nieprawidłowy metabolizm i transport glukozy związany z nieadekwatnym wydzielaniem insuliny. Prowadzi to do wzrostu stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia), powstawania FFA i uwalniania prozapalnych cytokin. Procesy te z udziałem puryn i cytokin prozapalnych w cukrzycy typu 2 prowadzą do powstania insulinooporności, która jest głównie odpowiedzialna za progresję choroby. Receptory purynergiczne P1 i P2 są obecne na komórkach wysp trzustki, wątroby, tkanki tłuszczowej oraz w układzie krążenia i nerwach trzustki. U ludzi na komórkach β szczególne znaczenie odgrywa receptor P2X₃, którego aktywacja przez ATP powoduje powstanie pozytywnego, autokrynnego sygnału, w następstwie czego dochodzi do wydzielania insuliny [19, 20]. ATP w odpowiedzi na szybki spadek stężenia glukozy we krwi jest uwalniany z ziarnistości komórek β łącznie z insuliną. Obecnie w cukrzycy nie poznano skutków aktywacji innych receptorów P2X, a zwłaszcza receptorów P2Y. Istotną rolę w patogenezie cukrzycy odgrywa adenozyne i receptory P1 (A₁ i A_{2B}), których obecność stwierdzono na komórkach tkanki tłuszczowej oraz wysp trzustki. Wiadomo, że adenozyne hamuje wydzielanie insuliny, natomiast stymuluje uwalnianie glukagonu, co dowodzi, że komórki α są bardziej wrażliwe na działanie adenozyne niż komórki β . W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że podanie agonistów receptora A₁ powoduje normalizację stężenia glukozy we krwi, spadek stężenia FFA i TG oraz wzrost wrażliwości tkanek na insulinę [40]. Adenozyne przez aktywację receptora A₁ hamuje lipolizę w adipocytach oraz zmniejsza uwalnianie FFA. Dlatego przypuszcza się, że adenozyne bądź jej analogi mogą się stać w przyszłości lekami stosowanymi w dyslipidemii i insulinooporności. Niestety, większość analogów adenozyne posiada istotne działania niepożądane (*side-effect*), które wynikają z aktywacji receptorów A₁ obecnych w sercu i układzie krwionośnym, z których

najpoważniejsze to spadek ciśnienia krwi i zwolnienie czynności serca (*hypotension and bradykardia*), co ogranicza ich zastosowanie w leczeniu. Adenozyne, aktywując receptory A_{2B} przez wzrost wytwarzania IL-6 i innych cytokin, przyczynia się do wzrostu insulinooporności. Receptory adenozyne A_{2B} są zaangażowane w aktywację makrofagów, co wpływa na proces zapalny tkanki tłuszczowej i rozwój insulinooporności. Adenozyne wpływa na transport glukozy stymulowany przez skurcz mięśni i/lub stymulowany przez insulinę. Odbywa się to przez zmniejszenie ilości transporterów glukozy (GLUT4) na powierzchni komórek, co powoduje obniżenie skuteczności insuliny w transporcie glukozy do komórek mięśni szkieletowych i adipocytów i przyczynia się do rozwoju oporności na insulinę. Przypuszcza się, że związki wpływające na aktywność takich enzymów, jak deaminaza adenozyne i kinaza adenozyne, oraz antagoniści receptora A_{2B} mogą się okazać skutecznymi lekami zwiększającymi wrażliwość tkanek na insulinę. Na komórkach wysp trzustki, a także na naczyniach krwionośnych wykazano aktywność enzymów uczestniczących w przemianie nukleotydów. Wśród NTPDaz najistotniejszą rolę przypisuje się NTPDazie3, której aktywność wykazano wyłącznie na komórkach wysp Langerhansa. Enzym ten może wpływać na wydzielanie insuliny, uczestnicząc w hydrolizie nukleotydów adeninowych. W badaniach doświadczalnych wykazano, że inhibitor ektonukleotyduz — ARL 67156 — powoduje wyraźny wzrost wydzielania insuliny przy jednocześnie niskim stężeniu glukozy we krwi. Przypuszcza się, że podobny skutek można uzyskać, stosując przeciwciała monoklonalne jako specyficzne inhibitory ludzkiej NTPDazy3. Aktywności 5'-nukleotyduzy nie wykazano na komórkach wysp trzustki, a jedynie na naczyniach włosowatych wysp Langerhansa i nieznany jest wpływ tego enzymu na wydzielanie insuliny.

W cukrzycy wzrasta wytwarzanie i uwalnianie cytokin prozapalnych, co powoduje wzrost ich stężenia we krwi, jak również w wyspach trzustki. Powoduje to zachwianie równowagi między ilością cytokin prozapalnych i protekcyjnych. Cytokiny prozapalne, jak IL-1 β , TNF- α i IFN- γ , jak również PANDER są zaangażowane w apoptozę komórek β trzustki. Źródłem cytokin prozapalnych są makrofagi migrujące do komórek wysp trzustki oraz adipocyty tkanki tłuszczowej. Interleukina-1 β jest cytokiną o najsilniejszym działaniu proapoptycznym i prozapalnym. Wewnątrz komórek β aktywuje kinazy aktywowane mitogenami (MAPK), w tym kinazę aktywowaną zewnątrzkomórkowo (ERK) oraz wpływa na jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (NF- κ B). Przypuszcza się, że hamowanie aktywności NF- κ B i ekspresji iNOS może się okazać skutecznym sposobem ochrony komórek β trzustki przed apoptozą wywołaną

przez IL-1 β i inne cytokiny. Związki, takie jak: sulforafan, ekstrakt *Radix clematidis*, guggulsteron i inne, chronią komórki β przed apoptozą indukowaną przez cytokiny (IL-1 β , IFN- γ) drogą hamowania aktywacji NF- κ B i ekspresji iNOS. Nadzieję na powstanie nowego sposobu leczenia cukrzycy typu 2 jest podanie przeciwciał przeciw IL-1 β oraz antagoniści receptora IL-1, co może osłabić procesy zapalne wysp trzustki [82]. Prawdopodobnie inaktywacja czynnika pochodzenia trzustkowego u chorych na cukrzycę może zmniejszyć stłuszczenie wątroby, insulinooporność i obniżyć hiperglikemię. Czynniki martwicy nowotworów- α i IFN- γ , działając synergistycznie, indukują apoptozę komórek β . Obniżenie stężenia tych cytokin powinno skutkować wygaszeniem procesów zapalnych, normalizacją stężenia glukozy we krwi i obniżeniem insulinooporności. W cukrzycy typu 2 i otyłości szkodliwe jest zwłaszcza długotrwałe, wysokie stężenie IL-6, co prowadzi do przewlekłego i trwałego wzrostu ekspresji SOCS3. Z terapeutycznego punktu widzenia wskazane jest utrzymanie we krwi stężenia IL-6 poniżej 5 pg/ml [99].

PIŚMIENNICTWO

- Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling and diabetes. *Purinergic Signal*. 2013; 9(3): 307–324, doi: [10.1007/s11302-013-9359-2](https://doi.org/10.1007/s11302-013-9359-2), indexed in Pubmed: [23546842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546842/).
- Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs. *Purinergic Signal*. 2013; 9(3): 307–324, doi: [10.1007/s11302-013-9359-2](https://doi.org/10.1007/s11302-013-9359-2), indexed in Pubmed: [23546842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23546842/).
- Memon AA, Sundquist J, Wang X, et al. The association between cytokines and insulin sensitivity in Iraqi immigrants and native Swedes. *BMJ Open*. 2013; 3(11): e003473, doi: [10.1136/bmjopen-2013-003473](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003473), indexed in Pubmed: [24293202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293202/).
- Asakawa H, Miyagawa J, Hanafusa T, et al. High glucose and hyperosmolarity increase secretion of interleukin-1 beta in cultured human aortic endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 1997; 11(3): 176–179, indexed in Pubmed: [9174899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9174899/).
- Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. *Diabetes*. 2002; 51 Suppl 3: S455–S461, indexed in Pubmed: [12475790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12475790/).
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002; 106(16): 2067–2072, indexed in Pubmed: [12379575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12379575/).
- Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 Suppl 3: S16–S21, indexed in Pubmed: [15561905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561905/).
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091): 87–91, indexed in Pubmed: [7678183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7678183/).
- Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 Suppl 2: S73–S78, indexed in Pubmed: [16306344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16306344/).
- Böcx P. Fate of ATP in secretory granules: Phosphohydrolase studies in pancreatic vascular bed. *Archives of Histology and Cytology*. 1989; 52(Suppl): 85–90, doi: [10.1679/aohc.52.suppl.85](https://doi.org/10.1679/aohc.52.suppl.85).
- Lavoie EG, Fausther M, Kauffenstein G, et al. Identification of the ectonucleotidases expressed in mouse, rat, and human Langerhans islets: potential role of NTPDase3 in insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; 299(4): E647–E656, doi: [10.1152/ajpendo.00126.2010](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00126.2010), indexed in Pubmed: [20682839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682839/).
- Burnstock G, Novak I. Purinergic signalling in the pancreas in health and disease. *J Endocrinol*. 2012; 213(2): 123–141, doi: [10.1530/JOE-11-0434](https://doi.org/10.1530/JOE-11-0434), indexed in Pubmed: [22396456](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22396456/).
- Wang C, Geng B, Cui Q, et al. Intracellular and extracellular adenosine triphosphate in regulation of insulin secretion from pancreatic β cells (β). *J Diabetes*. 2014; 6(2): 113–119, doi: [10.1111/1753-0407.12098](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12098), indexed in Pubmed: [24134160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24134160/).
- Chapal J, Loubatières-Mariani MM, Petit P, et al. Evidence for an A2-subtype adenosine receptor on pancreatic glucagon secreting cells. *Br J Pharmacol*. 1985; 86(3): 565–569, indexed in Pubmed: [2998522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2998522/).
- Rodrigue-Candela JL, Martin-Hernandez D, Castilla-Cortazar T. Stimulation of insulin secretion in vitro by adenosine triphosphate. *Nature*. 1963; 197: 1304, indexed in Pubmed: [13974649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13974649/).
- Squires PE, James RF, London NJ, et al. ATP-induced intracellular Ca²⁺ signals in isolated human insulin-secreting cells. *Pflugers Arch*. 1994; 427(1–2): 181–183, indexed in Pubmed: [8058469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8058469/).
- Petit P, Lajoix AD, Gross R. P2 purinergic signalling in the pancreatic beta-cell: control of insulin secretion and pharmacology. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 37(2): 67–75, doi: [10.1016/j.ejps.2009.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.01.007), indexed in Pubmed: [19429412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19429412/).
- Santini E, Cuccato S, Madec S, et al. Extracellular adenosine 5'-triphosphate modulates insulin secretion via functionally active purinergic receptors of X and Y subtype. *Endocrinology*. 2009; 150(6): 2596–2602, doi: [10.1210/en.2008-1486](https://doi.org/10.1210/en.2008-1486), indexed in Pubmed: [19196799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196799/).
- Jacques-Silva MC, Cabrera O, Makeeva N, et al. Endogenously released ATP serves as a positive autocrine feedback loop for the human pancreatic beta cell. *Purinergic Signal*. 2008; 4: S49.
- Jacques-Silva MC, Correa-Medina M, Cabrera O, et al. ATP-gated P2X3 receptors constitute a positive autocrine signal for insulin release in the human pancreatic beta cell. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(14): 6465–6470, doi: [10.1073/pnas.0908935107](https://doi.org/10.1073/pnas.0908935107), indexed in Pubmed: [20308565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20308565/).
- Lugo-Garcia L, Nadal B, Gomis R, et al. Human pancreatic islets express the purinergic P2Y11 and P2Y12 receptors. *Horm Metab Res*. 2008; 40(11): 827–830, doi: [10.1055/s-0028-1082050](https://doi.org/10.1055/s-0028-1082050), indexed in Pubmed: [18726826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726826/).
- Tahani HM. The purinergic nerve hypothesis and insulin secretion. *Z Ernährungswiss*. 1979; 18(2): 128–138, indexed in Pubmed: [43035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/43035/).
- Leitner JW, Sussman KE, Vatter AE, et al. Adenine nucleotides in the secretory granule fraction of rat islets. *Endocrinology*. 1975; 96(3): 662–677, doi: [10.1210/endo-96-3-662](https://doi.org/10.1210/endo-96-3-662), indexed in Pubmed: [163731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/163731/).
- Loubatières-Mariani MM, Loubatières AL, Chapal J, et al. [Adenosine triphosphate (ATP) and glucose. Action on insulin and glucagon secretion]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1976; 170(4): 833–836, indexed in Pubmed: [137051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/137051/).
- Karanauskaite J, Hoppa MB, Braun M, et al. Quantal ATP release in rat beta-cells by exocytosis of insulin-containing LDCVs. *Pflugers Arch*. 2009; 458(2): 389–401, doi: [10.1007/s00424-008-0610-6](https://doi.org/10.1007/s00424-008-0610-6), indexed in Pubmed: [19018564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19018564/).
- Fernandez-Alvarez J, Hillaire-Buys D, Loubatières-Mariani MM, et al. P2 receptor agonists stimulate insulin release from human pancreatic islets. *Pancreas*. 2001; 22(1): 69–71, indexed in Pubmed: [11138974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11138974/).
- Stam NJ, Klomp J, Van de Heuvel N, et al. Molecular cloning and characterization of a novel orphan receptor (P2P) expressed in human pancreas that shows high structural homology to the P2U purinoceptor. *FEBS Lett*. 1996; 384(3): 260–264, indexed in Pubmed: [8617367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8617367/).
- Ohtani M, Suzuki JI, Jacobson KA, et al. Evidence for the possible involvement of the P2Y(6) receptor in Ca (2+) mobilization and insulin secretion in mouse pancreatic islets. *Purinergic Signal*.

- 2008; 4(4): 365–375, doi: [10.1007/s11302-008-9122-2](https://doi.org/10.1007/s11302-008-9122-2), indexed in Pubmed: [18784987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18784987/).
29. Parandeh F, Abaraviciene SM, Amisten S, et al. Uridine diphosphate (UDP) stimulates insulin secretion by activation of P2Y6 receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370(3): 499–503, doi: [10.1016/j.bbrc.2008.03.119](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.03.119), indexed in Pubmed: [18387359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18387359/).
 30. Amisten S, Meidute-Abaraviciene S, Tan C, et al. ADP mediates inhibition of insulin secretion by activation of P2Y13 receptors in mice. *Diabetologia*. 2010; 53(9): 1927–1934, doi: [10.1007/s00125-010-1807-8](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1807-8), indexed in Pubmed: [20526761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526761/).
 31. Léon C, Freund M, Latchoumanin O, et al. The P2Y(1) receptor is involved in the maintenance of glucose homeostasis and in insulin secretion in mice. *Purinergic Signal*. 2005; 1(2): 145–151, doi: [10.1007/s11302-005-6209-x](https://doi.org/10.1007/s11302-005-6209-x), indexed in Pubmed: [18404499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404499/).
 32. Fredholm BB, Ujzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors — an update. *Pharmacol Rev*. 2011; 63(1): 1–34, doi: [10.1124/pr.110.003285](https://doi.org/10.1124/pr.110.003285), indexed in Pubmed: [21303899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21303899/).
 33. Rüsing D, Müller CE, Verspohl EJ. The impact of adenosine and A2B receptors on glucose homeostasis. *J Pharm Pharmacol*. 2006; 58(12): 1639–1645, doi: [10.1211/jpp.58.12.0011](https://doi.org/10.1211/jpp.58.12.0011), indexed in Pubmed: [17331328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17331328/).
 34. Johansson SM, Salehi A, Sandström ME, et al. A1 receptor deficiency causes increased insulin and glucagon secretion in mice. *Biochem Pharmacol*. 2007; 74(11): 1628–1635, doi: [10.1016/j.bcp.2007.08.006](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.006), indexed in Pubmed: [17869224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869224/).
 35. Tudurí E, Filiputti E, Carneiro EM, et al. Inhibition of Ca²⁺ signaling and glucagon secretion in mouse pancreatic alpha-cells by extracellular ATP and purinergic receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294(5): E952–E960, doi: [10.1152/ajpendo.00641.2007](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00641.2007), indexed in Pubmed: [18349114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349114/).
 36. Salehi A, Parandeh F, Fredholm BB, et al. Absence of adenosine A1 receptors unmasks pulses of insulin release and prolongs those of glucagon and somatostatin. *Life Sci*. 2009; 85(11-12): 470–476, doi: [10.1016/j.lfs.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.08.001), indexed in Pubmed: [19682463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19682463/).
 37. Yang GK, Fredholm BB, Kieffer TJ, et al. Improved blood glucose disposal and altered insulin secretion patterns in adenosine A(1) receptor knockout mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303(2): E180–E190, doi: [10.1152/ajpendo.00050.2012](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00050.2012), indexed in Pubmed: [22550063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22550063/).
 38. Weir G, Knowlton S, Martin D. Nucleotide and Nucleoside Stimulation of Glucagon Secretion. *Endocrinology*. 1975; 97(4): 932–936, doi: [10.1210/endo-97-4-932](https://doi.org/10.1210/endo-97-4-932).
 39. Ismail NA, El Denshary EE, Montague W. Adenosine and the regulation of insulin secretion by isolated rat islets of Langerhans. *Biochem J*. 1977; 164(2): 409–413, indexed in Pubmed: [328013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/328013/).
 40. Töpfer M, Burbiel CE, Müller CE, et al. Modulation of insulin release by adenosine A1 receptor agonists and antagonists in INS-1 cells: the possible contribution of 86Rb⁺ efflux and 45Ca²⁺ uptake. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26(8): 833–843, doi: [10.1002/cbf.1514](https://doi.org/10.1002/cbf.1514), indexed in Pubmed: [18979526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18979526/).
 41. Dhalla AK, Chisholm JW, Reaven GM, et al. A1 adenosine receptor: role in diabetes and obesity. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(193): 271–295, doi: [10.1007/978-3-540-89615-9_9](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_9), indexed in Pubmed: [19639285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19639285/).
 42. Fain JN, Pointer RH, Ward WF. Effects of adenosine nucleosides on adenylate cyclase, phosphodiesterase, cyclic adenosine monophosphate accumulation, and lipolysis in fat cells. *J Biol Chem*. 1972; 247(21): 6866–6872, indexed in Pubmed: [4343159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4343159/).
 43. DOLE VP. Effect of nucleic acid metabolites on lipolysis in adipose tissue. *J Biol Chem*. 1961; 236: 3125–3130, indexed in Pubmed: [13886990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13886990/).
 44. Schwabe U, Ebert R, Erbler HC. Adenosine release from isolated fat cells and its significance for the effects of hormones on cyclic 3',5'-AMP levels and lipolysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1973; 276(2): 133–148, indexed in Pubmed: [4351791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4351791/).
 45. Schwabe U, Ebert R. Stimulation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate accumulation and lipolysis in fat cells by adenosine deaminase. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1974; 282(1): 33–44, indexed in Pubmed: [4365633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4365633/).
 46. Cheng JT, Chi TC, Liu IM. Activation of adenosine A1 receptors by drugs to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Auton Neurosci*. 2000; 83(3): 127–133, doi: [10.1016/S0165-1838\(00\)00106-5](https://doi.org/10.1016/S0165-1838(00)00106-5), indexed in Pubmed: [11593763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11593763/).
 47. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, et al. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes*. 2004; 53(2): 336–346, indexed in Pubmed: [14747283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747283/).
 48. Csoka B, Koscsó B, Toro G, et al. A2B Adenosine Receptors Prevent Insulin Resistance by Inhibiting Adipose Tissue Inflammation via Maintaining Alternative Macrophage Activation. *Diabetes*. 2013; 63(3): 850–866, doi: [10.2337/db13-0573](https://doi.org/10.2337/db13-0573).
 49. Linden J. New insights into the regulation of inflammation by adenosine. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1835–1837, doi: [10.1172/JCI29125](https://doi.org/10.1172/JCI29125), indexed in Pubmed: [16823484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823484/).
 50. Ryzhov S, Zaynagetdinov R, Goldstein AE, et al. Effect of A2B adenosine receptor gene ablation on proinflammatory adenosine signaling in mast cells. *J Immunol*. 2008; 180(11): 7212–7220, indexed in Pubmed: [18490720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490720/).
 51. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, de Alvaro C, et al. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*. 2008; 57(12): 3211–3221, doi: [10.2337/db07-1062](https://doi.org/10.2337/db07-1062), indexed in Pubmed: [18796617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18796617/).
 52. Sarvas JL, Khaper N, Lees SJ. The IL-6 Paradox: Context Dependent Interplay of SOCS3 and AMPK. *J Diabetes Metab*. 2013; Suppl 13, doi: [10.4172/2155-6156.S13-003](https://doi.org/10.4172/2155-6156.S13-003), indexed in Pubmed: [24244888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244888/).
 53. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2004; 24(12): 5434–5446, doi: [10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004](https://doi.org/10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004), indexed in Pubmed: [15169905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169905/).
 54. Sochocka M. Rozpoznawanie patogenów przez wrodzony system odporności. *Postępy Hig Med Dow*. 2008; 62: 676–687.
 55. Challis RA, Budohoski L, McManus B, et al. Effects of an adenosine-receptor antagonist on insulin-resistance in soleus muscle from obese Zucker rats. *Biochem J*. 1984; 221(3): 915–917, indexed in Pubmed: [6383352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6383352/).
 56. Budohoski L, Challis RA, Cooney GJ, et al. Reversal of dietary-induced insulin resistance in muscle of the rat by adenosine deaminase and an adenosine-receptor antagonist. *Biochem J*. 1984; 224(1): 327–330, indexed in Pubmed: [6391473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6391473/).
 57. Figler RA, Wang G, Srinivasan S, et al. Links between insulin resistance, adenosine A2B receptors, and inflammatory markers in mice and humans. *Diabetes*. 2011; 60(2): 669–679, doi: [10.2337/db10-1070](https://doi.org/10.2337/db10-1070), indexed in Pubmed: [21270276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21270276/).
 58. Han DH, Hansen PA, Nolte LA, et al. Removal of adenosine decreases the responsiveness of muscle glucose transport to insulin and contractions. *Diabetes*. 1998; 47(11): 1671–1675, indexed in Pubmed: [9792534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9792534/).
 59. Kuroda M, Honnor RC, Cushman SW, et al. Regulation of insulin-stimulated glucose transport in the isolated rat adipocyte. cAMP-independent effects of lipolytic and antilipolytic agents. *J Biol Chem*. 1987; 262(1): 245–253, indexed in Pubmed: [3025204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3025204/).
 60. Robson SC, Sévigny J, Zimmermann H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. *Purinergic Signal*. 2006; 2(2): 409–430, doi: [10.1007/s11302-006-9003-5](https://doi.org/10.1007/s11302-006-9003-5), indexed in Pubmed: [18404480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18404480/).
 61. Chia JSJ, McRae JL, Cowan PJ, et al. The CD39-adenosinergic axis in the pathogenesis of immune and nonimmune diabetes. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 320495, doi: [10.1155/2012/320495](https://doi.org/10.1155/2012/320495), indexed in Pubmed: [23118504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118504/).
 62. Lunkes GI, Lunkes D, Stefanello F, et al. Enzymes that hydrolyze adenosine nucleotides in diabetes and associated pathologies. *Thromb Res*. 2003; 109(4): 189–194, indexed in Pubmed: [12757773](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12757773/).
 63. Kittel A, Garrido M, Varga G. Localization of NTPDase1/CD39 in normal and transformed human pancreas. *J Histochem Cytochem*.

- 2002; 50(4): 549–556, doi: [10.1177/002215540205000412](https://doi.org/10.1177/002215540205000412), indexed in Pubmed: [11897808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11897808/).
64. Crack BE, Pollard CE, Beukers MW, et al. Pharmacological and biochemical analysis of FPL 67156, a novel, selective inhibitor of ecto-ATPase. *Br J Pharmacol*. 1995; 114(2): 475–481, indexed in Pubmed: [7533620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7533620/).
 65. Westfall TD, Kennedy C, Sneddon P. The ecto-ATPase inhibitor ARL 67156 enhances parasympathetic neurotransmission in the guinea-pig urinary bladder. *Eur J Pharmacol*. 1997; 329(2-3): 169–173, indexed in Pubmed: [9226410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9226410/).
 66. Lévesque SA, Lavoie EG, Lecka J, et al. Specificity of the ecto-ATPase inhibitor ARL 67156 on human and mouse ectonucleotidases. *Br J Pharmacol*. 2007; 152(1): 141–150, doi: [10.1038/sj.bjp.0707361](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707361), indexed in Pubmed: [17603550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17603550/).
 67. Künzli BM, Berberat PO, Giese T, et al. Upregulation of CD39/NTPDases and P2 receptors in human pancreatic disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292(1): G223–G230, doi: [10.1152/ajpgi.00259.2006](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00259.2006), indexed in Pubmed: [16920697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920697/).
 68. Munkonda MN, Pelletier J, Ivanenkov VV, et al. Characterization of a monoclonal antibody as the first specific inhibitor of human NTP diphosphohydrolase-3: partial characterization of the inhibitory epitope and potential applications. *FEBS J*. 2009; 276(2): 479–496, doi: [10.1111/j.1742-4658.2008.06797.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06797.x), indexed in Pubmed: [19120451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120451/).
 69. Thompson LF, Eltzschig HK, Ibla JC, et al. Crucial role for ecto-5'-nucleotidase (CD73) in vascular leakage during hypoxia. *J Exp Med*. 2004; 200(11): 1395–1405, doi: [10.1084/jem.20040915](https://doi.org/10.1084/jem.20040915), indexed in Pubmed: [15583013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15583013/).
 70. Verspohl EJ, Johannwille B, Waheed A, et al. Effect of purinergic agonists and antagonists on insulin secretion from INS-1 cells (insulinoma cell line) and rat pancreatic islets. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(6): 562–568, indexed in Pubmed: [12117305](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12117305/).
 71. Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, et al. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci*. 2000; 67(3): 291–300, indexed in Pubmed: [10983873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10983873/).
 72. Wang C, Guan Y, Yang J. Cytokines in the Progression of Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2010; 2010: 515136, doi: [10.1155/2010/515136](https://doi.org/10.1155/2010/515136), indexed in Pubmed: [21113299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21113299/).
 73. Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology*. 2009; 150(12): 5218–5229, doi: [10.1210/en.2009-0543](https://doi.org/10.1210/en.2009-0543), indexed in Pubmed: [19819943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19819943/).
 74. Kawasaki E, Abiru N, Eguchi K. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of beta cell damage. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66 Suppl 1: S27–S32, doi: [10.1016/j.diabres.2003.09.015](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2003.09.015), indexed in Pubmed: [15563975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15563975/).
 75. Ehses JA, Lacraz G, Giroix MH, et al. IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(33): 13998–14003, doi: [10.1073/pnas.0810087106](https://doi.org/10.1073/pnas.0810087106), indexed in Pubmed: [19666548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19666548/).
 76. Ahima R. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity*. 2006; 14(5): 242–249, doi: [10.1038/oby.2006.317](https://doi.org/10.1038/oby.2006.317).
 77. Bassols J, Ortega FJ, Moreno-Navarrete JM, et al. Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes. *J Cell Biochem*. 2009; 107(6): 1107–1117, doi: [10.1002/jcb.22208](https://doi.org/10.1002/jcb.22208), indexed in Pubmed: [19492335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19492335/).
 78. Yang J, Gao Z, Robert CE, et al. Structure-function studies of PANDER, an islet specific cytokine inducing cell death of insulin-secreting beta cells. *Biochemistry*. 2005; 44(34): 11342–11352, doi: [10.1021/bi0503908](https://doi.org/10.1021/bi0503908), indexed in Pubmed: [16114871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16114871/).
 79. Wang C, Burkhardt BR, Guan Y, et al. Role of pancreatic-derived factor in type 2 diabetes: evidence from pancreatic β cells and liver. *Nutr Rev*. 2012; 70(2): 100–106, doi: [10.1111/j.1753-4887.2011.00457.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00457.x), indexed in Pubmed: [22300596](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300596/).
 80. Dinarello CA, Donath MY, Mandrup-Poulsen T. Role of IL-1 β in type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17(4): 314–321, doi: [10.1097/MED.0b013e32833bf6dc](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32833bf6dc), indexed in Pubmed: [20588114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20588114/).
 81. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006; 116(7): 1793–1801, doi: [10.1172/JCI29069](https://doi.org/10.1172/JCI29069), indexed in Pubmed: [16823477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823477/).
 82. Donath MY, Mandrup-Poulsen T. The use of interleukin-1-receptor antagonists in the treatment of diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4(5): 240–241, doi: [10.1038/ncpen-dmet0783](https://doi.org/10.1038/ncpen-dmet0783), indexed in Pubmed: [18317479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18317479/).
 83. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, et al. Cytokine production by islets in health and diabetes: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21(5): 261–267, doi: [10.1016/j.tem.2009.12.010](https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.010), indexed in Pubmed: [20096598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096598/).
 84. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. [Interleukin-1 receptor antagonist-treatment of patients with type 2 diabetes]. *Ugeskr Laeger*. 2007; 169(45): 3868–3871, indexed in Pubmed: [18031661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18031661/).
 85. Kim EK, Song MY, Hwang TO, et al. Radix clematidis extract protects against cytokine- and streptozotocin-induced beta-cell damage by suppressing the NF-kappaB pathway. *Int J Mol Med*. 2008; 22(3): 349–356, indexed in Pubmed: [18698494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18698494/).
 86. Lv Na, Song MY, Kim EK, et al. Guggulsterone, a plant sterol, inhibits NF-kappaB activation and protects pancreatic beta cells from cytokine toxicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 289(1-2): 49–59, doi: [10.1016/j.mce.2008.02.001](https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.001), indexed in Pubmed: [18343024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18343024/).
 87. Song MY, Kim EK, Moon WS, et al. Sulforaphane protects against cytokine- and streptozotocin-induced beta-cell damage by suppressing the NF-kappaB pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 235(1): 57–67, doi: [10.1016/j.taap.2008.11.007](https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.11.007), indexed in Pubmed: [19071154](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19071154/).
 88. Eizirik DL, Miani M, Cardozo AK. Signalling danger: endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in pancreatic islet inflammation. *Diabetologia*. 2013; 56(2): 234–241, doi: [10.1007/s00125-012-2762-3](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2762-3), indexed in Pubmed: [23132339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132339/).
 89. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002; 110(6): 851–860, doi: [10.1172/JCI15318](https://doi.org/10.1172/JCI15318), indexed in Pubmed: [12235117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12235117/).
 90. Osborn O, Brownell SE, Sanchez-Alavez M, et al. Treatment with an Interleukin 1 beta antibody improves glycemic control in diet-induced obesity. *Cytokine*. 2008; 44(1): 141–148, doi: [10.1016/j.cyto.2008.07.004](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.004), indexed in Pubmed: [18723371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723371/).
 91. Larsen L, Størling J, Darville M, et al. Extracellular signal-regulated kinase is essential for interleukin-1-induced and nuclear factor kappaB-mediated gene expression in insulin-producing INS-1E cells. *Diabetologia*. 2005; 48(12): 2582–2590, doi: [10.1007/s00125-005-0039-9](https://doi.org/10.1007/s00125-005-0039-9), indexed in Pubmed: [16283237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16283237/).
 92. Lacraz G, Giroix MH, Kassis N, et al. Islet endothelial activation and oxidative stress gene expression is reduced by IL-1Ra treatment in the type 2 diabetic GK rat. *PLoS One*. 2009; 4(9): e6963, doi: [10.1371/journal.pone.0006963](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006963), indexed in Pubmed: [19742300](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19742300/).
 93. Klueh U, Antar O, Qiao Yi, et al. Role of interleukin-1/interleukin-1 receptor antagonist family of cytokines in long-term continuous glucose monitoring in vivo. *J Diabetes Sci Technol*. 2013; 7(6): 1538–1546, doi: [10.1177/193229681300700614](https://doi.org/10.1177/193229681300700614), indexed in Pubmed: [24351180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351180/).
 94. Movahedi B, Van de Castele M, Caluwé N, et al. Human pancreatic duct cells can produce tumour necrosis factor-alpha that damages neighbouring beta cells and activates dendritic cells. *Diabetologia*. 2004; 47(6): 998–1008, doi: [10.1007/s00125-004-1426-3](https://doi.org/10.1007/s00125-004-1426-3), indexed in Pubmed: [15184981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15184981/).
 95. Chang I, Cho N, Kim S, et al. Role of calcium in pancreatic islet cell death by IFN-gamma/TNF-alpha. *J Immunol*. 2004; 172(11): 7008–7014, indexed in Pubmed: [15153522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153522/).
 96. Chen H, Ren An, Hu S, et al. The significance of tumor necrosis factor-alpha in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 75(3): 327–332, doi: [10.1016/j.diabres.2006.07.001](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.001), indexed in Pubmed: [16930761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16930761/).

97. Steinberg GR, Michell BJ, van Denderen BJW, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metab.* 2006; 4(6): 465–474, doi: [10.1016/j.cmet.2006.11.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.11.005), indexed in Pubmed: [17141630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141630/).
98. Xu W, Gao Z, Wu J, et al. Interferon-gamma-induced regulation of the pancreatic derived cytokine FAM3B in islets and insulin-secreting betaTC3 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 240(1-2): 74–81, doi: [10.1016/j.mce.2005.05.010](https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.05.010), indexed in Pubmed: [16006032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006032/).
99. Kado S, Nagase T, Nagata N. Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 1999; 36(1-2): 67–72, indexed in Pubmed: [10436255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10436255/).
100. Mirza S, Hossain M, Mathews C, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine.* 2012; 57(1): 136–142, doi: [10.1016/j.cyto.2011.09.029](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.029), indexed in Pubmed: [22035595](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035595/).
101. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145(5): 2273–2282, doi: [10.1210/en.2003-1336](https://doi.org/10.1210/en.2003-1336), indexed in Pubmed: [14726444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726444/).
102. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.* 2010; 40(7): 1830–1835, doi: [10.1002/eji.201040391](https://doi.org/10.1002/eji.201040391), indexed in Pubmed: [20583029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20583029/).
103. Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwska J, et al. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 205284, doi: [10.1155/2013/205284](https://doi.org/10.1155/2013/205284), indexed in Pubmed: [23533301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23533301/).
104. Xiang JN, Chen DL, Yang LY. Effect of PANDER in β TC6-cell lipoapoptosis and the protective role of exendin-4. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 421(4): 701–706, doi: [10.1016/j.bbrc.2012.04.065](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.04.065), indexed in Pubmed: [22542939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542939/).