

Received: 2008.01.21
Accepted: 2008.04.25
Published: 2008.05.27

Otyłość jako choroba zapalna

Obesity as inflammatory disease

Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Barbara Zahorska-Markiewicz

Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Od kilku lat są prowadzone badania dotyczące roli procesu zapalnego w patogenezie otyłości i chorób jej towarzyszących. W wielu badaniach wykazano związek między zwiększoną aktywacją zapalną występującą w otyłości a rozwojem insulinooporności. Istnieje jednak hipoteza zakładająca, że reakcja zapalna w otyłości jest mechanizmem homeostatycznym chroniącym organizm przed osiągnięciem punktu, w którym nadmierne gromadzenie tłuszczu upośledza możliwość poruszania się. Praca stanowi przegląd danych dotyczących występującej w otyłości aktywacji zapalnej oraz udziału wytwarzanych przez tkankę tłuszczową adipokin w rozwoju insulinooporności. Zwrócono również uwagę na podobieństwa funkcjonalne i ekspresji genów występujące między adipocytami i makrofagami.

Słowa kluczowe: otyłość • aktywacja zapalna • insulinooporność

Summary

Studies of the role of immune system activation in the pathogenesis of obesity and its concomitant diseases have been conducted for some years. Numerous recent studies revealed an association between increased immune activation in obesity and the development of insulin resistance. On the other hand there is the hypothesis that immune activation in obesity is a homeostatic mechanism to protect the organism from reaching the point at which the over-accumulation of fat decreases the possibility to move. The aim of the present study was to review the current literature on immune activation in obesity and the participation of adipokines produced by adipose tissue in the development of insulin resistance. Attention is drawn to the similarities in function and gene expression of adipocytes and macrophages.

Key words: obesity • immune activation • insulin resistance

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=858635>

Word count: 3527

Tables: –

Figures: –

References: 90

Adres autorki: dr n. med. Magdalena Olszanecka-Glinianowicz, Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: magols@esculap.pl

WSTĘP

Otyłość jest chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania [53]. Gromadzący się w organizmie nadmiar tkanki tłuszczowej wpływa na cały ustrój, ponieważ komórki tłuszczowe są nie tylko miejscem magazynowania energii, ale wykazują również aktywność auto-, paro- i endokrynną. Wytwarzane w tkance tłuszczowej substancje, tzw. adipokiny biorą udział w rozwoju insulinooporności, która stanowi jeden z głównych patomechanizmów rozwoju chorób towarzyszących otyłości, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, miażdżyca, choroba niedokrwienne serca i cukrzyca typu 2 [61].

Występowanie otyłości i chorób jej towarzyszących w krajach rozwiniętych gwałtownie wzrasta, co jest zarówno przyczyną wzrostu kosztów leczenia, skrócenia aktywności zawodowej, jak i najczęstszą przyczyną zgonów [3].

Ze względu na kliniczną i epidemiologiczną rangę problemu od lat są prowadzone badania dotyczące patogenezы otyłości i chorób jej towarzyszących. Wyniki nowych kierunków badań podkreślają znaczenie procesu zapalnego związanego ze wzrostem aktywności metabolicznej komórek tłuszczowych w rozwoju chorób towarzyszących otyłości.

OTYŁOŚĆ JAKO CHOROBA O PODŁOŻU ZAPALNYM

Pierwsze doniesienia dotyczące powiązań między otyłością i zwiększoną aktywacją zapalną pochodzą z lat 90. ub. w., kiedy najpierw zaobserwowano zwiększoną ekspresję czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) w tkance tłuszczowej otyłych szczurów [68], a następnie także jego zwiększone wytwarzania w tkance tłuszczowej i mięśniowej otyłych ludzi [35,65].

Później zaobserwowano, że aktywność immunologiczną wykazują także inne produkty tkanki tłuszczowej, takie jak interleukina 6 (IL-6) [6], leptyna [23], adiponektyna [8], wisfatyna [28] i rezystyna [44].

W skład tkanki tłuszczowej poza adipocytami wchodzi: tkanka łączna macierzy, tkanka nerwowa, komórki endotelium naczyniowego i komórki immunologiczne [25], które również wykazują aktywność wydzielniczą [23].

Istnieje hipoteza zakładająca, że zwiększona aktywacja zapalna w otyłości jest wynikiem połączenia właściwości adipocytów i makrofagów wchodzących w skład tkanki tłuszczowej oraz ich wzajemnego wpływu na aktywność poprzez uwalnianie lipidów i cytokin prozapalnych [81]. W obu typach komórek występuje duże podobieństwo ekspresji genów. W makrofagach obserwuje się ekspresję większości genów charakterystycznych dla adipocytów, takich jak adipocytowo/makrofagowe FABP (makrofagowe białko wiążące kwasy tłuszczowe aP2) i PPAR γ (receptor aktywujący proliferację peroksydomów- γ) [21]. Z kolei adipocyty wykazują ekspresję wielu białek swoistych dla makrofagów m.in. TNF- α , IL-6 i MMPs (metaloproteinazy macierzy) [19]. Zaobserwowano także podobieństwa funkcjonalne makrofagów i adipocytów. Makrofagi mają zdolność magazynowania lipidów, co prowadzi do powstawania komórek piankowatych. Natomiast adipocy-

ty wykazują zdolność fagocytozy i właściwości bakterio-bójcze, a w odpowiednim środowisku mogą różnicować się do makrofagów [13]. Zarówno ludzkie preadipocyty, jak i szczurze adipocyty wydzielają duże ilości białek zaangażowanych w alternatywny szlak dopełniacza, takich jak adipsyna/czynnik D [84], czynniki C3 i B [15], białko stymulujące acylację (ASP) [16] wraz z białkami kontrolującymi ich ekspresję [57].

Trayhurn i Wood wysunęli hipotezę, że reakcja zapalna w tkance tłuszczowej jest odpowiedzią na niedotlenienie powiększonych adipocytów oddalonych od naczyń. Hipotezę tę potwierdziły wyniki badań doświadczalnych przeprowadzonych na hodowlach mysich i ludzkich adipocytów, które wykazały, że hipoksja może być czynnikiem stymulującym wydzielanie takich adipokin jak IL-6, leptyna i czynnik hamujący migrację makrofagów. Hipoksja pobudzała także odpowiedź zapalną makrofagów w tkance tłuszczowej i hamowała różnicowanie preadipocytów do adipocytów. Jednak hipoksja w tych badaniach była wywołana doświadczalnie, brak jest natomiast badań *in vivo* potwierdzających udział hipoksji w reakcji zapalnej tkanki tłuszczowej [78].

Ostatnio w badaniach doświadczalnych oceniano również możliwy wpływ infekcji na aktywację zapalną zachodzącą w komórkach tłuszczowych. Hodowle ludzkich adipocytów infekowano *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalowirusem, adenowirusami podtyp 2 i 36 i wirusem grypy A, po 48 godzinach w supernatantach zainfekowanych i niezainfekowanych komórek badano stężenie IL-6, TNF- α , adiponektyny i inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (PAI-1). Żaden z czynników infekcyjnych nie wpływał na stężenie TNF- α , natomiast infekcja adenowirusem podtypu 36 i cytomegalowirusem powodowała zwiększenie stężenia IL-6 [10]. Podobnie jak w przypadku poprzedniej hipotezy brak jest dowodów pochodzących z badań klinicznych odnośnie wpływu infekcji wirusowych na reakcję zapalną w tkance tłuszczowej.

W wielu badaniach wykazano związek między zwiększoną aktywacją zapalną występującą w otyłości a rozwojem insulinooporności. Wydaje się jednak, że reakcja zapalna w otyłości jest mechanizmem homeostatycznym chroniącym organizm przed osiągnięciem punktu, w którym nadmierne gromadzenie tłuszczu upośledza możliwość poruszania się. Magazynowanie lipidów i nagromadzenie masy tłuszczowej są wynikiem procesów anabolicznych, stymulowanych przez działanie insuliny. Natomiast w przebiegu procesów zapalnych wywołanych zakażeniem zostają uruchomione procesy kataboliczne, których wynikiem jest uwolnienie lipidów zmagazynowanych w tkance tłuszczowej. Procesy kataboliczne aktywowane przez zapalenie w otyłości mogą być próbą zahamowania dalszego przyrostu masy ciała. Ta hipoteza została potwierdzona w badaniach doświadczalnych, które wykazały, że miejscowe zapalenie i insulinooporność w tkance tłuszczowej u transgenicznych myszy z tłuszczowoswoistym TNF i myszy z uszkodzonymi obwodowymi receptorami TNF, są korzystne metabolicznie (szczupły fenotyp i obwodowa insulino-wrażliwość) [61,85].

Jednym z mechanizmów prowadzących do wzrostu aktywacji zapalnej w otyłości jest stres występujący w siateczce

śródplazmatycznej (ER stres) [38,55]. Zarówno w hodowlach komórkowych, jak i w badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że ten rodzaj stresu jest zwiększony głównie w tkance tłuszczowej, która ulega przebudowie architektonicznej, kiedy dochodzi do zwiększenia syntezy lipidów i białek oraz zaburzeniu równowagi między wewnątrzkomórkowymi składnikami odżywczymi. Zmiany metabolizmu komórki są wynikiem aktywacji NF- κ B (czynnik jądrowy κ B) i pp38 mitogenicznie aktywowanej kinazy białkowej, oraz kinaz JNK (kinazy serynowo-tyrozynowe) i IKK (modulator czynnika jądrowego κ B), co z kolei powoduje zwiększenie ekspresji cyklooksygenazy 2 [35,54]. Natomiast aktywacja NF- κ B stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6 [59].

Drugim mechanizmem aktywującym kaskadę prozapalną jest stres oksydacyjny. Przyczyną wzrostu stresu oksydacyjnego jest zwiększone dostarczanie do tkanki tłuszczowej glukozy, gdzie jest ona wychwytywana przez komórki endotelium naczyń podścieliska, co zwiększa wytwarzanie wolnych rodników (ROS) w endotelium naczyniowym. ROS z kolei powodują uszkodzenie endotelium i aktywują kaskadę prozapalną wewnątrz jego komórek [11]. Uszkodzenie endotelium w tkance tłuszczowej może powodować migrację makrofagów do tkanki tłuszczowej a następnie prowadzić do zaostrzenia lokalnego procesu zapalnego. Zwiększone stężenie glukozy powoduje także wzrost wytwarzania ROS w adipocytach, co pobudza wytwarzanie cytokin prozapalnych przez te komórki [47].

ROLA ZWIĘKSZONEJ AKTYWACJI ZAPALNEJ W ROZWOJU INSULINOOPORNOŚCI

Insulinooporność definiowana jest jako stan zmniejszonej reaktywności na fizjologiczne stężenie krążącej insuliny, prowadzący zarówno do zaburzeń metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek, jak i do zaburzeń mitogenicznego działania insuliny. Ten stan jest jednym z głównych patomechanizmów rozwoju zespołu metabolicznego [46].

Dotychczasowe badania wykazały, że u zdrowych ludzi głównym miejscem stymulowanego przez insulinę wychwytu glukozy są mięśnie szkieletowe, gdzie również prawie 80% wychwyconej glukozy jest magazynowane w postaci glikogenu. U osób chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do upośledzenia wychwytu glukozy przez mięśnie a synteza glikogenu ulega zmniejszeniu o około 50% [71].

W ostatnich kilkunastu latach powstała i rozwinęła się lipotoksyczna teoria rozwoju insulinooporności, która zakłada, że zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych powodują nadmierne gromadzenie się lipidów w mięśniach, wątrobie i komórkach β trzustki. Ektopowe gromadzenie lipidów może być wynikiem działania trzech mechanizmów, takich jak zwiększone wchłanianie i zwiększony wychwyty komórkowy kwasów tłuszczowych (spożywanie wysokotłuszczowych posiłków przez dłuższy czas), zwiększona synteza w zaangażowanych tkankach [zwiększona aktywność lipazy lipoproteinowej w mięśniach i wątrobie lub zwiększona ekspresja SREBP1c (białko wiążące reagujące na sterole spowodowana hiperinsulinemią) i zmniejszone usuwanie kwasów tłuszczowych w procesie oksydacji (nabyte i wrodzone mutacje enzymów mitochondrialnych)] [51,70,88]. Zjawisko to zostało określone

jako „lipotoksyczność”, ponieważ doprowadza do rozwoju insulinooporności w mięśniach i wątrobie oraz do upośledzenia funkcji komórek β trzustki [9].

Randle i wsp. [60] wykazali, że kwasy tłuszczowe są substratami konkurującymi z glukozą w cyklu oksydacyjnym w mięśniu sercowym i przeponie szczurów. Dlatego badacze ci wysunęli hipotezę, że wzrost oksydacji kwasów tłuszczowych w otyłości może być odpowiedzialny za rozwój insulinooporności. Zwiększona oksydacja wolnych kwasów tłuszczowych jest przyczyną zwiększenia w mitochondriach stosunku acetylokoenzymu A do koenzymu A i NADH (zredukowany fosforan dinukleotydu nikotyno-adeninowego) do NAD⁺ (dinukleotyd nikotynamidoadeninowy), co z kolei prowadzi do inaktywacji dehydrogenazy pirogrońskiej oraz wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cytrynianów powodującego zahamowanie gromadzenia fosfofruktokinazy i glukozy-6-fosfatazy. Ponieważ glukozy-6-fosfataza hamuje aktywność heksokinazy zwiększa się wewnątrzkomórkowe stężenie glukozy, a to doprowadza do zmniejszenia jej wychwytu [20,60].

Nie można wykluczyć, że kwasy tłuszczowe wywierają również bezpośredni wpływ na aktywność insulino-wrażliwego transportera glukozy 4 (GLUT4), lub że mogą zmieniać regulowany przez insulinę ruch GLUT4 między przedziałem wewnątrzkomórkowym a błoną komórkową. Późniejsze badania przeprowadzone u szczurów i ludzi wykazały, że upośledzony transport glukozy może być wynikiem fosforylacji seryny substratu 1 receptora insulinowego (IRS-1) [66,83].

Rozwój badań dotyczących aktywacji zapalnej w otyłości pozwolił na uzupełnienie lipotosycznej teorii rozwoju insulinooporności.

Fizjologicznie insulina działa na reagujące na nią komórki poprzez swoiste receptory. Pobudzenie receptora insulinowego powoduje jego fosforylację oraz fosforylację licznych substratów, tzw. rodziny substratów receptora insulinowego (IRS), co inicjuje kaskadę sygnału insulinowego [83]. Zwiększona aktywność zapalna zaburza odpowiedź komórek na insulinę głównie na tym poziomie. Badania doświadczalne *in vitro* wykazały, że ekspozycja komórek na zwiększone stężenie TNF- α lub wolnych kwasów tłuszczowych powoduje wzmożoną fosforylację cząsteczki seryny substratu insulinowego 1 [1]. Ta reakcja powoduje zahamowanie fosforylacji tyrozyny IRS-1 i zmniejszenie zdolności IRS-1 do łączenia się z receptorem insulinowym [2,89].

Aktywowana przez czynniki zapalne grupa kinaz serynowo/tyrozynowych przyczyniająca się do zahamowania sygnału insuliny obejmuje JNK, IKK i PCK- θ (kinaza białkowa- θ) [34].

JNK to 3 kinazy serynowo/tyrozynowe (JNK1, JNK2, JNK3) należące do rodziny MAPK (mitogenicznie aktywowana kinaza białkowa) [30]. Aktywacja JNK przez cytokiny i kwasy tłuszczowe powoduje fosforylację Ser307 w IRS-1, co upośledza działanie insuliny [2,54]. Badania doświadczalne na mysim modelu otyłości zarówno genetycznej, jak i indukowanej nadmiernym dowozem energii wykazały zwiększoną aktywność JNK w wątrobie, mię-

śniach i tkance tłuszczowej. Stwierdzono również, że brak JNK1 zapobiega rozwojowi insulinooporności i cukrzycy typu 2 [30]. Badania przeprowadzone niedawno na mysim modelu otyłości wykazały, że chemiczne lub genetyczne zablokowanie aktywności JNK powoduje normalizację metabolizmu glukozy [36].

IKK β podobnie jak pozostałe kinazy serynowo/tyrozynowe może powodować insulinooporność przez zwiększenie fosforylacji seryny w IRS-1, ale główne jej działanie obejmuje zahamowanie fosforylacji inhibitora NF- κ B. Dochodzi do wzrostu aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α i IL-6 [11,58]. Wydaje się, że aktywacja tej kinazy odgrywa głównie rolę w rozwoju insulinooporności na poziomie wątroby [12,62].

Aktywacja PCK- θ powoduje zwiększone pozakomórkowe stężenie metabolitów kwasów tłuszczowych. Ta kinaza powoduje również wzrost fosforylacji Ser307 w IRS-1, a dodatkowo upośledza działanie insuliny przez zwiększenie aktywności JNK i IKK β [5].

Poza szlakiem kinaz serynowo/tyrozynowych w indukowanej przez czynniki zapalne insulinooporności uczestniczy grupa enzymów należących do rodziny supresorów sygnału cytokinowego (SOSC-1, -3 i -6). Aktywacja SOCS przez cytokiny prozapalne powoduje upośledzenie fosforylacji tyrozyny w IRS-1 i IRS-2 oraz przyspieszenie proteosomalnej degradacji IRS-1 i IRS-2 [64,80].

Kolejnym możliwym szlakiem biorącym udział w rozwoju insulinooporności indukowanej przez wzrost aktywacji zapalnej jest aktywacja indukowalnej syntazy tlenu azotu (iNOS), która prowadzi do nadmiernego wytwarzania tlenu azotu. Nadmierne wytwarzanie NO może się przyczyniać do rozwoju insulinooporności w mięśniach i upośledzenia funkcjonowania komórek wysp trzustkowych [59].

Wydaje się, że aktywacja zapalnych szlaków sygnałowych może być bezpośrednio zaangażowana w fosforylację seryny IRS-1 wewnątrz insulinozawrażliwych komórek, takich jak hepatocyty i miocyty i w ten sposób indukuje w nich rozwój insulinooporności. Jednak infiltracja komórek zapalnych wewnątrz tkanki tłuszczowej może powodować zmiany metabolizmu lipidów w adipocytach, m.in. TNF- α nasila proces lipolizy, co przyczynia się do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Również zwiększone wytwarzanie TNF- α , IL-6, leptyny i rezystyny oraz zmniejszone wytwarzanie adiponektyny przez adipocyty otyłych osób może wpływać na metaboliczną aktywność tkanek zaangażowanych w metabolizm glukozy; dodatkowo TNF- α i IL-6 zwiększają aktywność indukowalnej syntazy tlenu azotu i tym szlakiem mogą wpływać na rozwój insulinooporności [82].

Wiele obwodowych działań adipokin odbywa się przez aktywację NF- κ B, fosforylację i późniejszą dezaktywację podjednostki β , podjednostki inhibitorowej podjednostki I- κ -B kinazy (IKK- β) [54]. Ten zmodyfikowany fragment łączy się w cytoplazmie z NF- κ B i ulega selektywnej degradacji uwalniając aktywny NF- κ B, który jest zdolny do przejścia do jądra i wiązania się z celowanymi genami, co z kolei inicjuje proces transkrypcji. Właśnie przez ten szlak

TNF- α stymuluje transkrypcję cytokin i molekuł adhezyjnych w tkankach obwodowych. Natomiast adiponektyna hamuje sygnał NF- κ B indukowany przez TNF- α [77].

Jak już wspomniano zwiększona aktywacja zapalna występująca w otyłości powoduje także wzrost stresu oksydacyjnego, który uczestniczy w patogenezie nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i cukrzycy typu 2. Adipokiny stymulując aktywację NF- κ B powodują wzrost wytwarzania NO [16], który jest substratem do tworzenia wolnych rodników (ROS). ROSs prawdopodobnie uczestniczą w rozwoju insulinooporności i upośledzają sekrecję insuliny. ROSs są również prekursorem tworzenia utlenianych lipoprotein o małej gęstości (oxLDLs), uczestniczących w uszkodzeniu miażdżycowym. Poza tym oxLDLs zwiększają aktywność NF- κ B i dodatkowo zwiększają wytwarzanie ROSs [14,22,45].

ADIPOCYTOKINY – OGNIWO WIĄŻĄCE OTYŁOŚĆ I INSULINOOPORNOŚĆ

Adiponektyna

Adiponektyna ze względu na swoją strukturę należy do rodziny Iq dopełniacza. Ekspresja mRNA adiponektyny jest ograniczona do tkanki tłuszczowej a jego ekspresja i wytwarzanie adiponektyny zmniejszają się w otyłości [36,86].

Zwiększające wrażliwość na insulinę działanie adiponektyny opisały w 2001 r. trzy niezależne grupy badaczy [4,43,86].

Scherer i wsp. [79] zaobserwowali, że gwałtowne zwiększenie stężenia adiponektyny w krążeniu powoduje przejściowe obniżenie podstawowego stężenia glukozy, przez zahamowanie ekspresji wątrobowych enzymów biorących udział w procesie glukoneogenezy i zmniejszenie tempa endogennego wytwarzania glukozy. Natomiast Fruebis i wsp. [26] wykazali, że produkty proteolitycznego rozpadu adiponektyny zwiększają oksydację wolnych kwasów tłuszczowych w mięśniach. Później badacze z grupy Scherera opisać również, że u transgenicznym myszy z delecją kolagenowej domeny adiponektyny występuje 3-krotnie większe stężenie krążącej adiponektyny, zwiększające aktywność lipazy lipoproteinowej i usuwanie lipidów oraz poprawiające powodowaną przez insulinę supresję endogennego wytwarzania glukozy [18].

Działanie adiponektyny zwiększające wrażliwości komórek na działanie insuliny, odbywa się za pośrednictwem kilku mechanizmów, takich jak:

- redukcja tkankowej zawartości triglicerydów w mięśniach szkieletowych, przez zwiększenie ekspresji CD36 (cząsteczki zaangażowanej w transport kwasów tłuszczowych), oksydazy koenzymu A (biorącej udział w spalaniu kwasów tłuszczowych) i białka rozprzegającego błony mitochondrialnej 2 (biorącego udział w wydatkowaniu energii),
- aktywacja PPAR- α , co zwiększa spalanie wolnych kwasów tłuszczowych i zużycie energii [7],
- aktywacja kinazy adenylozynomonofosforanu (AMP), co z kolei powoduje wzrost aktywności aktywowanej przez AMP kinazy białkowej (AMPK), która stymuluje β -oksydację, wychwyt glukozy, wytwarzanie mle-

czanów i fosforylację karboksylazy acetylo-koenzymu A (ACC) w mięśniach szkieletowych, a w wątrobie przyczynia się do zmniejszenia aktywności enzymów zaangażowanych w proces glukoneogenezy [35,45].

Adiponektyna wywiera swoje działania przez 2 receptory AdipoR1 umiejscowione w mięśniach szkieletowych i AdipoR2 znajdujące się w wątrobie. Receptory adiponektyny są także umiejscowione w komórkach β wysp trzustkowych, gdzie poziom ich ekspresji jest regulowany przez wolne kwasy tłuszczowe. Obydwa receptory adiponektyny są integralnymi białkami błonowymi i mogą mieć postać homo- i heteromultimerów. AdipoR1 jest receptorem globalnej części adiponektyny a AdipoR2 receptorem całej cząsteczki adiponektyny [87].

Ekspresja AdipoR1 i AdipoR2 w mięśniach szkieletowych i wątrobie zwiększa się podczas głodzenia. Wydaje się natomiast, że insulina może zmniejszać ekspresję obu receptorów adiponektyny. Również otyłość zmniejsza poziom ekspresji AdipoR1/R2, przez co zmniejsza wrażliwość na działanie adiponektyny, a w konsekwencji powoduje rozwój insulinooporności [48].

Leptyna

Leptyna jest białkiem o masie cząsteczkowej 16 kDa, produktem genu *ob* odgrywającym główną rolę w regulacji masy ciała. Jest wytwarzana głównie przez zróżnicowane adipocyty, ale w niewielkich ilościach również w innych tkankach, takich jak komórki dna żołądka, mięśnie szkieletowe, wątroba i łożysko [17].

Badania doświadczalne przeprowadzone na mysich adipocytach wykazały, że leptyna może działać auto- i parakrynnie w metabolizmie tkanki tłuszczowej, poprzez stymulację lipolizy wewnątrzkomórkowych triglicerydów oraz zmniejszanie ekspresji genu karboksylazy acetylo koenzymu A (ACC). Wydaje się, że w innych tkankach leptyna hamuje lipogenezę i stymuluje oksydację kwasów tłuszczowych, przez wiązanie się ze swoimi receptorami i aktywację szlaku Jak/Stat lub przez bezpośrednią stymulację 5'-AMP aktywowanej kinazy białkowej (AMPK), której fosforylacja hamuje aktywność ACC i lipogenezę. W wątrobie, wyspach trzustkowych i w tkance tłuszczowej leptyna może hamować lipogenezę także przez zmniejszanie ekspresji elementu reagującego na sterole białka wiążącego 1c (SREBP-1c) [27].

Leptyna wpływa również na wytwarzanie i działanie insuliny. Wykazano obecność funkcjonalnych receptorów leptynowych w komórkach β wysp trzustkowych [79]. Wydaje się, że działanie leptyny obniżające wytwarzanie insuliny odbywa się właśnie przez te receptory, poprzez wpływ na szlak fosforylolipazy C (PLC)/kinazy białkowej C (PKC). Działanie leptyny na ten szlak odbywa się na kilku poziomach, takich jak obniżanie wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} i aktywację ATP-zależnych kanałów K^+ [25,39], swoiste hamowanie sekrecji insuliny pośredniczonej przez PLC, redukcję PKC mediatora zależnego od jonów wapnia w drugiej fazie szlaku sygnałowego PLC [39]. Insulinosupresyjne działanie leptyny może być także częściowo spowodowane aktywacją fosfodiesterazy 3B, powodującą obniżenie poziomu cAMP i zmniejsze-

niem sekrecji insuliny stymulowanej przez GLP-1 (głukagonopodobny peptyd 1) [40]. Opisano także bezpośrednie działanie leptyny na transkrypcję genu insuliny z 50% redukcją mRNA preproinsuliny [32].

Zaobserwowano także, że w ludzkich hepatocytach, leptyna działa antagonistycznie w stosunku do insuliny, przez hamowanie indukowanej insuliną fosforylacji tyrozyny substratu 1 receptora insulinowego (IRS-1) i wzrost ekspresji karboksykinazy PEP [16] oraz zmniejszenie ekspresji glukokinazy, co prowadzi do wzrostu tempa glukoneogenezy i obniżenia tempa glikogenolizy [63]. W wyniku działania dużych stężeń leptyna może indukować wątrobą insulinooporność.

Badania dotyczące wpływu leptyny na insulinooporność w ludzkiej tkance tłuszczowej i mięśniowej przyniosły sprzeczne wyniki. Jedne wykazały, że leptyna może się przyczyniać do rozwoju insulinooporności tkanek obwodowych, ale w innych nie zaobserwowano jej udziału w tym zaburzeniu [14,90].

Rezystyna

Rezystyna jest hormonem peptydowym, którego synteza indukowana jest podczas adipogenezy. Istnieją sugestie, że u ludzi rezystyna hamuje różnicowanie adipocytów [50]. Głównym źródłem rezystyny u ludzi są monocyty i makrofagi krwi obwodowej, a u szczurów adipocyty. Wydaje się, że jest to przykład kolejnego funkcjonalnego podobieństwa między adipocytami i makrofagami [56].

Steppan i wsp. [74] w badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazali antagonistyczne działanie rezystyny w stosunku do insuliny w metabolizmie glukozy. Ci sami autorzy wykazali również, że dootrzewnowe podanie rezystyny podnosi stężenie w surowicy glukozy i insuliny, a upośledza hipoglikemiczną odpowiedź na podanie insuliny. Natomiast podanie otyłym myszom przeciwciał przeciwrezystynowych obniżało stężenie glukozy i poprawiało ich wrażliwość na insulinę [75].

Lehrke i wsp. [44] zaobserwowali, że w ludzkich makrofagach do pobudzenia wytwarzania rezystyny jest konieczna kaskada zapalna z wydzielaniem TNF- α i IL-6. Niedawne badania wykazały jednak, że rezystyna może stymulować wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak TNF- α , IL-6 i -12 przez szlak NF- κ B [72].

Interleukina 6

Interleukina 6 jest glikozylowanym białkiem o masie cząsteczkowej 22–27 kDa, członkiem rodziny cytokin obejmującej czynnik hamujący białaczkę, IL-11, czynnik neutropowy (CNTF), onkostatynę M (OSM) i kardiotropinę 1 (CT-1) [28]. Jest zarówno cytokiną pro- jak i antyzapalną, ale działa głównie jako czynnik parakryny i endokryny, a efekty jej działania zależą od miejsca jej wytwarzania i uwalniania oraz od jej stężenia w surowicy [6].

IL-6 bierze bezpośredni udział w rozwoju insulinooporności przez wpływ na sygnał insuliny w hepatocytach. To działanie jest indukowane przez supresor sygnału cytokinowego 3 (SCOS-3), który hamuje zależną od insuliny auto-

fosforylację receptora insulinowego. W hepatocytach IL-6 wiąże się z wysoce zróżnicowanymi swoistymi receptorami, które przekazują sygnał przez błonę komórkową przez receptor gp130 kinazy tyrozynowej. Połączenie IL-6 z jej receptorem na powierzchni komórek, powoduje dimeryzację receptora gp130 kinazy tyrozynowej, co z kolei aktywuje cytoplazmatyczne kinazy Janus (JAKs), z późniejszą fosforylacją transducera sygnału i aktywatora transkrypcji 3 (STAT3). Fosforylowana STAT3 ulega dimeryzacji i translokacji z cytoplazmy do jądra komórkowego, gdzie STAT3 aktywuje transkrypcję licznych genów. Poza tym dimeryzacja gp130 powoduje także aktywację kinazy-3 fosfatydyloinozytolu (PI-3 kinazy) i kaskady aktywowanych mitogenicznie kinaz białkowych [33,52,67,68].

Czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α)

Czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α) – występuje w dwóch postaciach: błonowej o masie cząsteczkowej 26 kDa i rozpuszczalnej o masie cząsteczkowej 17 kDa. Postać rozpuszczalna jest produktem proteolitycznego rozpadu postaci błonowej (mTNF- α), w którym uczestniczy enzym konwertujący TNF- α .

TNF- α w tkance tłuszczowej zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej, dehydrogenazy glicerolo-3-fosfatazy (GPDH), karboksylazy acetylo-koenzymu A i syntazy kwasów tłuszczowych, co obniża zdolność tkanki tłuszczowej do przyjmowania i estryfikacji kwasów tłuszczowych z krążących lipoprotein [58].

Drugim potencjalnym mechanizmem, przez który TNF- α może wpływać na metabolizm tkanki tłuszczowej jest stymulacja lipolizy, poprzez zwiększanie aktywności hormonalnie zależnej lipazy, co powoduje wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i zmniejszenia utylizacji glukozy. Lipolityczne działanie TNF- α może być jednym z mechanizmów przyczyniających się do rozwoju insulinooporności [31].

Istnieją dowody wskazujące, że TNF- α jest bardzo ważnym połączeniem patofizjologii otyłości i insulinooporności. Wykazano, że TNF- α hamuje sygnał insuliny w ludzkich adipocytach *in vitro* [49]. TNF- α działa co najmniej w dwóch miejscach łańcucha sygnału insuliny, tj. na poziomie receptora i na poziomie postreceptorowym.

Na poziomie receptorowym TNF- α blokuje sygnał insuliny hamując autofosforylację kinazy tyrozynowej receptora insulinowego oraz indukując fosforylację seryny IRS-1, który po tej modyfikacji może działać jako inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej IR *in vitro* [42].

Postreceptorowy wpływ TNF- α na rozwój insulinooporności u gryzoni odbywa się przez hamowanie ekspresji genu *GLUT4*. W ludzkich adipocytach w odróżnieniu od ko-

mórek tłuszczowych gryzoni TNF- α indukuje gwałtowne hamowanie sygnału insuliny na poziomie kinazy 3 fosfatydyloinozytolu oraz modulowanie sygnału receptora insulinowego przez aktywację fosfatazy fosfotyrozynowej. Ostateczne działanie TNF- α może wynikać z kompleksowej równowagi między kinazą a fosfatazą, natomiast zmniejszenie ekspresji genu *GLUT4* wydaje się szlakiem alternatywnym [73].

TNF- α może również bezpośrednio wpływać na komórki β wysp trzustkowych, które prowadzi do hamowania stymulowanej glukozą sekrecji insuliny oraz transkrypcji preproinsuliny. To działanie TNF- α jest raczej późną zmianą w rozwoju insulinooporności [49].

Jeszcze innym mechanizmem udziału TNF- α w rozwoju insulinooporności i zaburzeń lipidowych towarzyszących otyłości jest hamowanie ekspresji i sekrecji adiponektyny, prawdopodobnie przez stymulację wytwarzania IL-6, która również zmniejsza sekrecję adiponektyny [42,73].

TNF- α może również uczestniczyć w rozwoju insulinooporności poprzez udział w indukcji stresu oksydacyjnego, zwiększając aktywność iNOS, co powoduje wzrost wytwarzania NO.

Sugita i wsp. [76] w badaniach przeprowadzonych na hodowlach komórek mięśni szkieletowych wykazali, że ich ekspozycja na donory NO lub iNOS zmniejsza ekspresję białka IRS-1 bez zmiany poziomu mRNA. Działanie donorów NO na ekspresję IRS-1 jest niezależne od cGMP (cykliczny guanozynomonofosforan), PI3K (kinaza 3 fosfatydyloinozytolu), mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa) oraz JNK/SAPK (aktywowana stresem kinaza białkowa) i przejawia się towarzyszącym stresem oksydacyjnym. Dlatego sugerują, że stres oksydacyjny związany z otyłością przynajmniej częściowo może być przyczyną rozwoju lub nasilenia się insulinooporności przez zwiększenie degradacji IRS-1 zależnej od iNOS.

Wolne rodniki wytwarzane przez iNOS mogą również powodować wzrost aktywności czynnika jądrowego NF- κ B [40], którego rolę w rozwoju insulinooporności opisano powyżej.

W podsumowaniu należy podkreślić, że rozwój badań dotyczących zapalnej patogenezy otyłości i insulinooporności ma szczególne znaczenie z kilku powodów. Insulinooporność leży u podstaw patogenetycznych chorób zaliczanych do zespołu metabolicznego, które obecnie w społeczeństwach rozwiniętych są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. Nowe dane stwarzają potencjalne możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Czynniki zapalne odgrywające rolę w patogenezie insulinooporności są czynnikami modyfikowalnymi, podlegającymi wpływowi stosowanej terapii, a w przyszłości mogą być jej celem.

PIŚMIENICTWO

[1] Aguirre V., Uchida T., Yenush L., Davis R., White M.F.: The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). J. Biol. Chem., 2000; 275: 9047-9054

[2] Aguirre V., Werner E.D., Giraud J., Lee Y.H., Shoelson S.E., White M.F.: Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. J. Biol. Chem., 2002; 277: 1531-1537

- [3] Andreyeva T., Sturm R., Ringel J.S.: Moderate and severe obesity have large differences in health care costs. *Obes. Res.*, 2004; 12: 1936–1943
- [4] Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M., Maeda K., Miyagawa J., Hotta K., Shimomura I., Nakamura T., Miyaoka K., Kuriyama H., Nishida M., Yamashita S., Okubo K., Matsubara K., Muraguchi M., Ohmoto Y., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 257: 79–83
- [5] Arkan M.C., Hevener A.L., Greten F.R., Maeda S., Li Z.W., Long J.M., Wynshaw-Boris A., Poli G., Olefsky J., Karin M.: IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.*, 2005; 11: 191–198
- [6] Bataille R., Klein B.: C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans *in vivo*. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 982–984
- [7] Berg A.H., Combs T.P., Du X., Brownlee M., Scherer P.E.: The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.*, 2001; 7: 947–953
- [8] Berg A.H., Combs T.P., Scherer P.E.: ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 84–89
- [9] Boden G., Shulman G.I.: Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002; 32(Suppl. 3): 14–23
- [10] Bouwman J.J., Visseren F.L., Bouter K.P., Diepersloot R.J.: Infection-induced inflammatory response of adipocytes *in vitro*. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2008; (w druku)
- [11] Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001; 414: 813–820
- [12] Cai D., Yuan M., Frantz D.F., Melendez P.A., Hansen L., Lee J., Shoelson S.E.: Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat. Med.*, 2005; 11: 183–190
- [13] Charrière G., Cousin B., Arnaud E., André M., Bacou F., Penicaud L., Casteilla L.: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 9850–9855
- [14] Chen N.G., Azhar S., Abbasi F., Carantoni M., Reaven G.M.: The relationship between plasma glucose and insulin responses to oral glucose, LDL oxidation, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in healthy volunteers. *Atherosclerosis*, 2000; 152: 203–208
- [15] Choy L.N., Rosen B.S., Spiegelman B.M.: Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 12736–12741
- [16] Cianflone K., Masłowska M.: Differentiation-induced production of ASP in human adipocytes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1995; 25: 817–825
- [17] Cohen B., Novick D., Rubinstein M.: Modulation of insulin activities by leptin. *Science*, 1996; 274: 1185–1188
- [18] Combs T.P., Berg A.H., Obici S., Scherer P.E., Rossetti I.: Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1875–1881
- [19] Cousin B., Munoz O., Andre M., Fontanilles A.M., Dani C., Cousin J.L., Laharrague P., Casteilla L., Pénicaud L.: A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J.*, 1999; 13: 305–312
- [20] Dresner A., Laurent D., Marcucci M., Griffin M.E., Dufour S., Cline G.W., Slezak L.A., Andersen D.K., Hundal R.S., Rothman D.L., Petersen K.F., Shulman G.I.: Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 253–259
- [21] Erbay E., Cao H., Hotamisligil G.S.: Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2007; 9: 222–229
- [22] Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M.: Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002; 23: 599–622
- [23] Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W.: 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: 2273–2282
- [24] Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M., Keogh J.M., Lawrence E., Agwu C., Sanna V., Jebb S.A., Perna F., Fontana S., Lechler R.I., DePaoli A.M., O'Rahilly S.: Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.*, 2002; 110: 1093–1103
- [25] Frayn K.N., Karpe F., Fielding B.A., Macdonald I.A., Coppack S.W.: Integrative physiology of human adipose tissue. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27: 875–888
- [26] Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R., Yen F.T., Bihani B.E., Lodish H.F.: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 2005–2010
- [27] Frühbeck G., Aguado M., Martínez J.A.: *In vitro* lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 240: 590–594
- [28] Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramatsu R., Matsuzawa Y., Shimomura I.: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426–430
- [29] Gadien R.A., Patterson P.H.: Leukemia inhibitory factor, interleukin 6, and other cytokines using the GP130 transducing receptor: roles in inflammation and injury. *Stem Cells*, 1999; 17: 127–137
- [30] Gao Z., Zhang X., Zuberi A., Hwang D., Quon M.J., Lefevre M., Ye J.: Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol. Endocrinol.*, 2004; 18: 2024–2034
- [31] Green A., Dobias S.B., Walters D.J., Brasier A.R.: Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormone sensitive lipase. *Endocrinology*, 1994; 134: 2581–2588
- [32] Harvey J., McKenna F., Herson P.S., Spanswick D., Ashford M.L.: Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J. Physiol.*, 1997; 504: 527–535
- [33] Hirano T., Nakajima K., Hibi M.: Signaling mechanisms through gp130: a model of the cytokine system. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1997; 8: 241–252
- [34] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Görgün C.Z., Uysal K.T., Maeda K., Karin M., Hotamisligil G.S.: A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, 2002; 420: 333–336
- [35] Hotamisligil G.S.: Inflammatory pathways and insulin action. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27(Suppl.3): S53–S55
- [36] Hotamisligil G.S.: Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and type 2 diabetes. *Novartis Fund. Symp.*, 2007; 286: 86–94
- [37] Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M.: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1995; 95: 2409–2415
- [38] Hung J.H., Su I.J., Lei H.Y., Wang H.C., Lin W.C., Chang W.T., Huang W., Chang W.C., Chang Y.S., Chen C.C., Lai M.D.: Endoplasmic reticulum stress stimulates the expression of cyclooxygenase-2 through activation of NF- κ B and pp38 mitogen-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 46384–46392
- [39] Kieffer T.J., Heller R.S., Habener J.F.: Leptin receptors expressed on pancreatic β -cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996; 224: 522–527
- [40] Kieffer T.J., Heller R.S., Leech C.A., Holz G.G., Habener J.F.: Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic β -cells. *Diabetes*, 1997; 46: 1087–1093
- [41] Kim Y.M., Lee B.S., Yi K.Y., Paik S.G.: Upstream NF- κ B site is required for the maximal expression of mouse inducible nitric oxide synthase gene in interferon- γ plus lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 236: 655–660
- [42] Kroder G., Bossenmaier B., Kellerer M., Capp E., Stoyanov B., Mühlhölfer A., Berti L., Horikoshi H., Ullrich A., Häring H.: Tumor necrosis factor- α - and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 1471–1477
- [43] Kulkarni R.N., Wang Z.L., Wang R.M., Hurley J.D., Smith D.M., Ghatti M.A., Withers D.J., Gardiner J.V., Bailey C.J., Bloom S.R.: Leptin rapidly suppresses insulin release from insulinoma cells, rat and human islets and, *in vivo*, in mice. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2729–2736
- [44] Lehrke M., Reilly M.P., Millington S.C., Iqbal N., Rader D.J., Lazar M.A.: An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med.*, 2004; 1: 161–168

- [45] Libby P., Ridker P.M., Maseri A.: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002; 105: 1135–1143
- [46] Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R., Foley J.E., Ravussin E., Knowler W.C., Bennett P.H., Bogardus C.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1988–1992
- [47] Lin Y., Berg A.H., Iyengar P., Lam T.K., Giacca A., Combs T.P., Rajala M.W., Du X., Rollman B., Li W., Hawkins M., Barzilai N., Rhodes C.J., Fantus I.G., Brownlee M., Scherer P.E.: The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 4617–4626
- [48] Lindsay R.S., Funahashi T., Hanson R.L., Matsuzawa Y., Tanaka S., Tataranni P.A., Knowler W.C., Krakoff J.: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002; 360: 57–58
- [49] Liu L.S., Spelleken M., Röhrig K., Hauner H., Eckel J.: Tumor necrosis factor- α acutely inhibits insulin signaling in human adipocytes: implication of the p80 tumor necrosis factor receptor. *Diabetes*, 1998; 47: 515–522
- [50] McTernan C.L., McTernan P.G., Harte A.L., Levick P.L., Barnett A.H., Kumar S.: Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*, 2002; 359: 46–47
- [51] Michikawa Y., Mazzucchelli F., Bresolin N., Scarlato G., Attardi G.: Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science*, 1999; 286: 774–779
- [52] Mooney R.A., Senn J., Cameron S., Inamdar N., Boivin L.M., Shang Y., Furlanetto R.W.: Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25889–25893
- [53] Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO, Geneva 1998
- [54] Ouchi N., Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., Kuriyama H., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y.: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, 2000; 102: 1296–1301
- [55] Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H., Iwakoshi N.N., Ozdelen E., Tuncman G., Görgün C., Glimcher L.H., Hotamisligil G.S.: Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, 2004; 306: 457–461
- [56] Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A.: Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 300: 472–476
- [57] Peake P.W., O'Grady S., Pussell B.A., Charlesworth J.A.: Detection and quantification of the control proteins of the alternative pathway of complement in 3T3-L1 adipocytes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1997; 27: 922–927
- [58] Peraldi P., Hotamisligil G.S., Buurman W.A., White M.F., Spiegelman B.M.: Tumor necrosis factor (TNF)- α inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 13018–13022
- [59] Perseghin G., Petersen K., Shulman G.I.: Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27(Suppl.3): S6–S11
- [60] Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963; 1: 785–789
- [61] Reaven G., Abbasi F., McLaughlin T.: Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent. Prog. Horm. Res.*, 2004; 59: 207–223
- [62] Röhl M., Pasparakis M., Baudler S., Baumgartl J., Gautam D., Huth M., De Lorenzi R., Krone W., Rajewsky K., Brünig J.C.: Conditional disruption of I κ B kinase 2 fails to prevent obesity-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 474–481
- [63] Rossetti L., Massillon D., Barzilai N., Vuguin P., Chen W., Hawkins M., Wu J., Wang J.: Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and *in vivo* insulin action. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 27758–27763
- [64] Rui L., Yuan M., Frantz D., Shoelson S., White M.F.: SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 42394–42398
- [65] Saghizadeh M., Ong J.M., Garvey W.T., Henry R.R., Kern P.A.: The expression of TNF α by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 1111–1116
- [66] Saltiel A.R., Pessin J.E.: Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol.*, 2002; 12: 65–71
- [67] Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Mooney R.A.: Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*, 2002; 51: 3391–3399
- [68] Senn J.J., Klover P.J., Nowak I.A., Zimmers T.A., Koniaris L.G., Furlanetto R.W., Mooney R.A.: Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 13740–13746
- [69] Sethi J.K., Hotamisligil G.S.: The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1999; 10: 19–29
- [70] Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.E., Bashmakov Y., Brown M.S., Goldstein J.L.: Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol. Cell*, 2000; 6: 77–86
- [71] Shulman G.I., Rothman D.L., Jue T., Stein P., DeFronzo R.A., Shulman R.G.: Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 223–228
- [72] Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Ehtesham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1092–1101
- [73] Stephens J.M., Lee J., Pilch P.F.: Tumor necrosis factor- α induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 971–976
- [74] Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409: 307–312
- [75] Steppan C.M., Lazar M.A.: Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 18–23
- [76] Sugita H., Fujimoto M., Yasukawa T., Shimizu N., Sugita M., Yasuhara S., Martyn J.A., Kaneki M.: Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 14203–14211
- [77] Tomas E., Tsao T.S., Saha A.K., Murrey H.E., Zhang C.C., Itani S.I., Lodish H.F., Ruderman N.B.: Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 16309–16313
- [78] Trayhurn P., Wang B., Wood I.S.: Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br. J. Nutr.*, 2008; 99: (w druku)
- [79] Trujillo M.E., Scherer P.E.: Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J. Intern. Med.*, 2005; 257: 167–175
- [80] Ueki K., Kondo T., Kahn C.R.: 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: 5434–5446
- [81] Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112: 1785–1788
- [82] Wellen K.E., Hotamisligil G.S.: Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1111–1119
- [83] White M.F.: The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia*, 1997; 40(Suppl.2): S2–S17
- [84] White R.T., Damm D., Hancock N., Rosen B.S., Lowell B.B., Usher P., Flier J.S., Spiegelman B.M.: Human adiponectin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J. Biol. Chem.*, 1992; 267: 9210–9213
- [85] Xu H., Hirosumi J., Uysal K.T., Guler A.D., Hotamisligil G.S.: Exclusive action of transmembrane TNF α in adipose tissue leads to reduced adipose mass and local but not systemic insulin resistance. *Endocrinology*, 2002; 143: 1502–1511
- [86] Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S., Yamashita S., Noda M., Kita S., Ueki K., Eto K., Akanuma Y., Froguel P., Foufelle F., Ferre P., Carling D., Kimura S., Nagai R., Kahn B.B., Kadowaki T.: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 2002; 8: 1288–1295

- [87] Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T.: Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 2461–2468
- [88] Yu C., Chen Y., Cline G.W., Zhang D., Zong H., Wang Y., Bergeron R., Kim J.K., Cushman S.W., Cooney G.J., Atcheson B., White M.F., Kraegen E.W., Shulman G.I.: Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 50230–50236
- [89] Zick Y.: Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2003; 27(Suppl.3): S56–S60
- [90] Zierath J.R., Frevert E.U., Ryder J.W., Berggren P.O., Kahn B.B.: Evidence against a direct effect of leptin on glucose transport in skeletal muscle and adipocytes. *Diabetes*, 1998; 47: 1–4