

## ХОРМОНИ НА МАСТНАТА ТЪКАН И ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ

*В. Иванов и С. Пашкунова*

ВМА

## HORMONES OF THE ADIPOSE TISSUE AND INSULIN RESISTANCE

*V. Ivanov and S. Pashkunova*

MMA

**Резюме:** Мастната тъкан при човека е огромен енергиен източник. Доскоро се смяташе, че адипоцитите са хормонално зависими, но хормонално неактивни. Днес се знае, че мастната тъкан е хормонално активна и че секретира субстанции, предизвикващи затлъстяване, инсулинова резистентност и нискостепенно възпаление, което е възможно да бъде свързващото звено между захарен диабет тип 2 и атеросклерозата. Тези субстанции са лептин, *TNF- $\alpha$* , адипонектин, резистин и *IL-6*. Установява се положителна корелация между лептиновата и инсулиновата резистентност, както и че резистинът е вероятната връзка между затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност. Днес е почти общоприето, че затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност, които са характерни за захарен диабет тип 2, се представят с високи нива на лептин, резистин, *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  и ниски нива на адипонектин. Това потвърждава хипотезата на Хопкинс, че затлъстяването е в основата на инсулин-резистентния синдром.

**Ключови думи:** мастна тъкан, адипоцити, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2, лептин, резистин, адипонектин, *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, затлъстяване

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Валентин Иванов, Клиника по ендокринология, Военномедицинска академия, ул. „Св. Г. Софийски“ 3, 1606 София

*Summary:* The adipose tissue in human is an enormous source of energy. Until recently, the adipocytes were considered hormonally dependent, but hormonally inactive. Today it is known, that the adipose tissue is hormonally active, and secretes substances that induce obesity, insulin resistance and low-level of inflammation, which could be the binding link between diabetes mellitus type 2 and the atherosclerosis. These substances are leptin, tumor necrosis factor- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), adiponectin, resistin and interleukin-6 (*IL-6*). It was found that there is a positive correlation between leptin and insulin resistance and that resistin is the possible link between obesity and insulin resistance. Today it is almost a common knowledge that the obesity and the related with it insulin resistance, which are characteristic of diabetes mellitus type 2, are represented with high levels of leptin, resistin, *IL-6*, *TNF- $\alpha$*  and low levels of adiponectin. This supports the Hopkins' hypothesis, that the obesity underlies the syndrome of insulin resistance.

*Key words:* adipose tissue, adipocytes, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, leptin, resistin, adiponectin, *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, obesity

*Address for correspondence:* Assoc. Prof. Valentin Ivanov, Clinic of Endocrinology, Military Medical Academy, 3 Sv. G. Sofyiski str., 1606 Sofia

В патогенетичен аспект захарният диабет тип 2 се характеризира с инсулинова резистентност и бета-клетъчна дисфункция, варираща между хипер-, нормо- и хипоинсулинемия. Инсулиновата резистентност представлява лош биологичен ефект на инсулина поради влошено клетъчно действие на хормона.

В патогенетичен аспект инсулиновата резистентност може да се раздели на три основни групи:

- 1) от имунен тип – с наличие на циркулиращи антитела;
- 2) от неимунен тип – поради пре-, пост- и рецепторни аномалии;
- 3) от генетичен тип – при генетични синдроми с инсулинова резистентност, артериална

хипертония, акантозис, затлъстяване, хиперандрогения.

Известно е, че голям процент от диабетно болните втори тип са с наднормено телесно тегло до затлъстяване и с изразена инсулинова резистентност, която, ако не се дължи на генетични фактори, е израз на метаболитни нарушения. Изключително актуална напоследък е ролята на хормоните на мастната тъкан (адипоцитокени) в развитието на инсулинова резистентност. Мастната тъкан при човека е огромен енергиен източник. Тази складирана енергия се освобождава под действието на различни хормонални сигнали. Доскоро се смяташе, че адипоцитите са хормонално зависими, но хормонално неактивни, тоест, че те са пасивно енер-

гийн депо. Днес се знае, че мастната тъкан е хормонално активен ендокринен орган, секретира редица субстанции, предизвикващи затлъстяване, инсулинова резистентност и нискостепенно възпаление, което е възможно да бъде свързващото звено между захарен диабет тип 2 и атеросклерозата [2, 11, 15]. Тези субстанции са лептин, тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-alpha), адипонектин, резистин, интерлевкин-6 (IL-6).

Затлъстяването е многофакторно обусловено заболяване с водеща генетична детерминация с безспорно доказани минимум шест гена, имащи връзка с него. Първият ген обуславя продукцията на протеин със 133 аминокиселини, който предизвиква повишен апетит и полифагия.

Вторият ген, ов/ов (obesitas) генът, кодира продукцията на хормона лептин. Третият ген, който играе важна роля в затлъстяването, е генът, кодиращ TNF-alpha [4].

Лептинът е основният протеин, секретирани от адипоцитите. Наречен е лептин от гръцката дума „leptos“ – слаб. Това е 16 kDa пептиден хормон, съставен от 167 аминокиселини. Лептинът участва в регулацията на телесното тегло и в патофизиологията на затлъстяването, тоест той е метаболитен и невроендокринен хормон. Той участва в глюкозния метаболизъм, в нормалното сексуално развитие и репродуктивните процеси, взаимодейства с оста хипоталамус–хипофиза–надбъбрек, с щитовидната жлеза и растежния хормон [3]. Лептинът осъществява своите метаболитни ефекти след свързване със съответните лептинови рецептори, разположени в хипоталамуса и някои периферни тъкани. В мозъчната тъкан той взаимодейства с почти всички известни невропептиди, като потиска секрецията на невропептид Y, който се освобождава от хипоталамуса и води до повишаване на апетита, хиперфагия с последващо увеличение на мастните депа. Лептинът увеличава експресията на кортикотропин рилийзинг хормона, глюкагоноподобния пептид 1 и пропиомеланокортина [3, 8, 10].

Някои автори разглеждат затлъстяването като състояние на лептинова резистентност. При човека лептиновата резистентност може да се дължи на рецепторен дефект в резултат на мутация в гена на лептиновия рецептор или на полиморфизъм на лептиновия рецептор [10]. Лептинова резистентност може да се развие и поради пострецепторен дефект с невъзможно активиране на невроендокринни медиатори. Липсата на рецептори за лептин в хипоталамуса или тяхната резистентност водят до липса на

чувство за ситост и проява на хиперфагия. Високото ниво на лептина не успява да потисне секрецията на невропептид Y, развива се затлъстяване с инсулинова резистентност и последваща хиперинсулинемия [8, 9, 10]. Налице е положителна корелация между лептинова и инсулинова резистентност.

Генетични проучвания на мастните клетки са довели до откриването на протеин, секретирани от адипоцитите, наречен резистин. Увеличените нива на циркулиращия резистин водят до хипергликемия и инсулинова резистентност [3]. Тиазолидиндионите регулират генната транскрипция чрез свързване с група ядрени рецептори в периферните клетки – рецептори, активирани от пероксизомния пролифератор (PPAR-гамма). Тези рецептори се откриват в голям брой в адипоцитите. Резистинът е в повишени концентрации при болни със затлъстяване и има действие върху глюкозния метаболизъм, обратно на инсулина [12, 13].

Вероятно резистинът е връзката между затлъстяването и инсулиновата резистентност.

Мастната тъкан, лимфоцитите и макрофагите продуцират TNF-alpha, който регулира отлагането на масти в организма. При затлъстели хора производството на TNF-alpha е увеличено, а при намаляване на теглото TNF-alpha се намалява, като паралелно с промяната на TNF-alpha се променя и инсулиновата резистентност. TNF-alpha е пептид, модулиращ инсулиновото действие. Той променя инсулиновите рецептори и нарушава инсулин-рецепторния сигнал чрез инхибиране на фосфорилирането на тирозините молекули в бета-субединицата на инсулиновия рецептор и инсулин-рецепторния субстрат 1, като предизвиква пострецепторен дефект и инсулинова резистентност [3, 14].

Друг цитокин, който има отношение към развитие на инсулинова резистентност, е интерлевкин-6. Той се секретира от адипоцитите, ендотелни клетки, миоцити и ендокринни клетки. При затлъстяване нивото на IL-6 е повишено, като се установява положителна корелация между инсулиновата резистентност и нивата на IL-6. IL-6 увеличава чернодробната секреция на триглицериди и намалява активността на липопротеин липазата в мастната тъкан, което предполага увеличение на свободните мастни киселини и е предпоставка за възникване или засилване на инсулиновата резистентност [11].

Адипонектинът е специфично секретирани от мастната тъкан протеин, чиито плазмени нива са сигнификантно по-ниски при затлъстяване и инсулинова резистентност. Основният ефект на

адипонектина е в подобряване биологичния ефект на инсулина в черния дроб и потискане на чернодробната глюконеогенеза. Ниските концентрации на адипонектин предполагат инсулинова резистентност и атерогенен липиден профил. Нивата на адипонектина се увеличават при прилагането на тиазолидиндиони [2]. Възможно е това да е основният механизъм в ефекта им като инсулинови очувствители. При лица от бялата раса е установена негативна корелация между адипонектин, затлъстяване, инсулинов ефект и инсулинова резистентност. Подобна корелация не се наблюдава при афроамериканци [1].

Адипонектиновият ген се експресира само в мастната тъкан. Инсулинът стимулира експресията на адипонектиновия ген и секрецията на адипонектин, която зависи от ядрените PPAR-гама рецептори. Рядко срещаните доминантни мутации на гена за PPAR-гама рецепторите обуславят ниско или дори нулево ниво на адипонектин [5, 6, 7].

Предиабетното състояние като нарушен глюкозен толеранс също се съчетава с по-ниски стойности на адипонектин, особено при лица със затлъстяване. Високите нива на адипонектин детерминират значително намален риск от появата на захарен диабет тип 2 при здрави лица. Адипонектинът има изразено антиатерогенно действие поради това, че:

- 1) подобрява липидния профил – повишава HDL холестерола и понижава триглицеридите;
- 2) потиска възпалителните процеси в съдовата стена, намалявайки нивата на IL-6, TNF- $\alpha$  и C-реактивен протеин;
- 3) намалява експресията на адхезионни молекули;
- 4) блокира превръщането на моноцитите в пенести клетки [1].

В заключение може да се направи изводът, че изказаната от проф. Рено констатация: “начално затлъстяване е равно на рецепторен дефект, обуславящ инсулинова резистентност, а напреднало затлъстяване предполага пострецепторен дефект и инсулинова резистентност”, има своите безспорни доказателства. Затлъстяването и свързаната с него инсулинова резистентност, които са характерни за захарен диа-

бет тип 2, се характеризират с високи нива на лептин, резистин, IL-6, TNF- $\alpha$  и ниски нива на адипонектин. Тоест тези хормоноподобни пептиди детерминират тотално или парциално връзката между затлъстяване и инсулинова резистентност при болни със захарен диабет тип 2 и потвърждават хипотезата на Хопкинс, че затлъстяването е в основата на инсулин-резистентния синдром [2].

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ко е в, Д. Адипонектин – новият метаболитен регулатор в семейството на адипоцита. – *Ендокринология*, 2004, № 1, 22-30.
2. Ка мен о в а, П. и Д. Кое в. Характеристика на метаболитния синдром при пациенти със захарен диабет тип 2. – *Ендокринология*, 2004, № 3, 162-168.
3. М и л ч е в а, Б. и М. Орбецова. Мастната тъкан – ендокринен орган. – *Ендокринология*, 2004, № 2, 60-70.
4. S ch r e y e r, S. A. et al. Obesity and diabetes TNF – receptor deficient mice. – *J. Clin. Invest.*, **102**, 1998, 402-411.
5. A b b a s i, F. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. – *Diabetes*, **53**, 2004, № 3, 585-590.
6. A r i t a, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin in obesity. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **257**, 1999, 79-83.
7. F a s s h a u e r, M. et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **290**, 2002, 1084-1089.
8. P a r k, K. G. et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. – *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **63**, 2004, № 2, 135-142.
9. R y a n, A. S. et al. Plasma Adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity. – *Diabetes Care*, **26**, 2003, № 8, 2383-2388.
10. S a a d, M. F. et al. Physiological insuliniemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes*, **47**, 1998, 544-549.
11. S h a r m a, A. M. et V. T. Chetty. Obesity, hypertension and insulin resistance. – *Acta Diabetol.*, **42**, 2005, S3-S8.
12. S t e p p a n, C. M. et M. A. Lazar. Resistin and obesity associated insulin resistance. – *Trends Endocrinol. Metab.*, **13**, 2002, 18-23.
13. V i l a r r a s a, N. et al. Distribution and determinants of adiponectin, resistin and ghrelin in a randomly selected healthy population. – *Clin. Endocrinol.*, **63**, 2005, № 3, 329-335.
14. W e y e r, C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 2001, 1930-1935.
15. W h i t e h e a d, J. P. et al. Adiponectin – a key adipokine in metabolic syndrome. – *Diabetes Obes. Metab.*, **8**, 2006, № 3, 264-280.

Постъпил – 28 април 2010 г.