

Patogeneze inzulinové rezistence u vybraných endokrinopatií

V. Ďurovcová, M. Kršek, M. Haluzík

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Spojitost mezi centrální (viscerální) obezitou, inzulinovou rezistencí a předčasnou mortalitou na kardiovaskulární onemocnění soustřeďuje pozornost na identifikaci faktorů, které regulují distribuci tuku v organismu. U některých endokrinopatií (zejména Cushingova syndromu a akromegalie) jsou inzulinová rezistence, resp. viscerální obezita jedním z charakteristických rysů nemoci. Náš článek prezentuje aktuální přehled dostupných informací ohledně vzniku inzulinové rezistence u těchto endokrinopatií na různých úrovních, tkáňových a buněčných.

Klíčová slova: inzulinová signální kaskáda – viscerální obezita – kortizol – růstový hormon

Pathogenesis of insulin resistance in different endocrinopathies

Summary: Visceral obesity, insulin resistance and increased cardiovascular morbidity and mortality are strongly related. Development of visceral obesity and regulation of body fat distribution in general are influenced by many factors. This article is a summary of current knowledge about pathogenesis of insulin resistance in different endocrinopathies, particularly in the Cushing's syndrome and acromegaly, as they are both connected with the pathological conditions mentioned above.

Key words: insulin signaling pathway – visceral obesity – cortisol – growth hormone

Úvod

Obezita je úzce spojena s metabolickým syndromem, který zahrnuje inzulinovou rezistenci, hyperglykemii, dyslipidemii, arteriální hypertenzi, prothrombotický a proinflamatorní stav. Nejlepším prediktorem rozvoje těchto onemocnění není ani tak celkový objem tuku v organismu, jako množství viscerálního, tj. omentálního a mezentrického tuku [1]. Tendence k rozvoji viscerální obezity je částečně vysvětlitelná změnami inzulinové senzitivity a působení inzulinu na jednotlivé metabolické pochody.

Inzulinová signalizace metabolických procesů a viscerální obezita

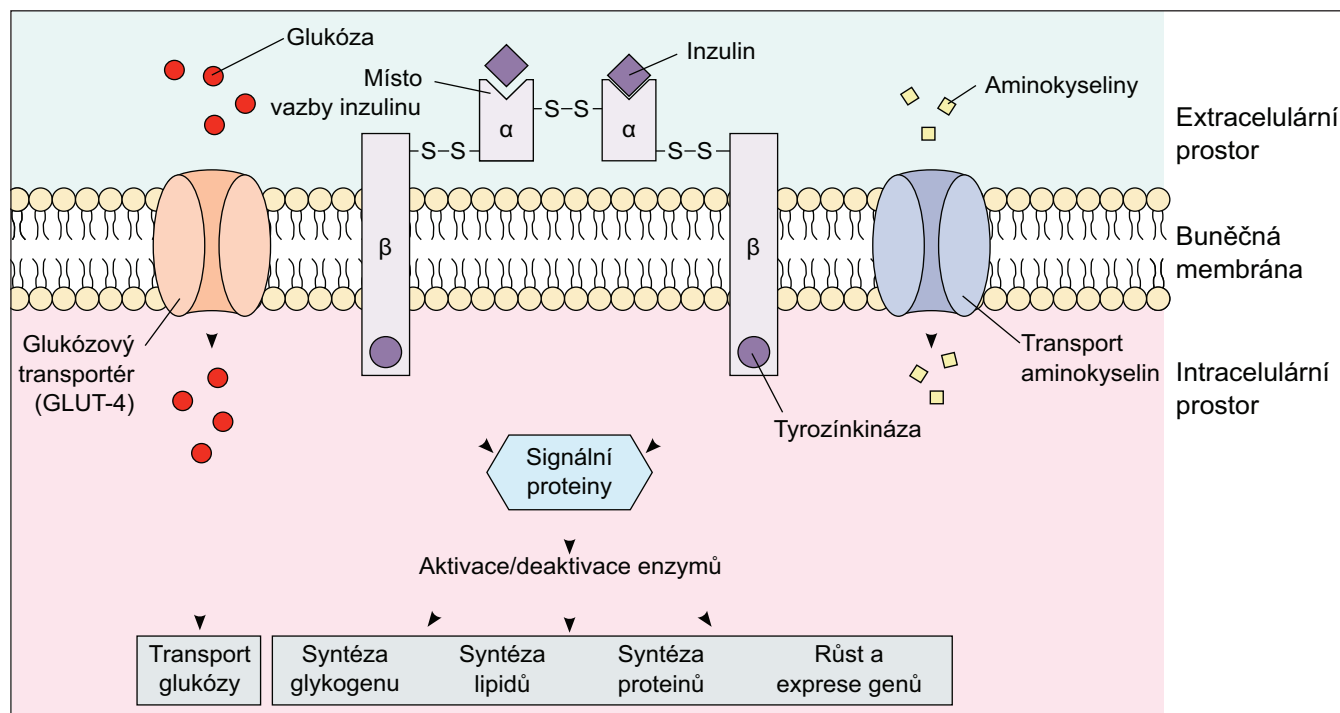
Konformační změny molekuly inzulinového receptoru (IR), vyvolané vazbou ligandu (inzulinu), vedou k aktivaci tyrozinkinázové domény intracytoplazmatické části β -podjednotky

receptoru. To vede k autofosforylaci tyrozinových zbytků na několika místech β -podjednotky IR s další aktivací její tyrozinkinázy a fosforylací intermediárních proteinů inzulinové signalizace, jako jsou substráty inzulinového receptoru (IRS) a Shc proteiny (Src Homologous and Collagen like proteiny; Src – onkogen s názvem odvozeným od v-src – viral sarcoma).

Dle současných poznatků obsahuje skupina IRS proteinů u savců 4 členy, a to IRS-1 a IRS-2, které jsou nejprozkoumanější a exprimované téměř ve všech tkáních, IRS-3, který je přítomen pouze v tukové tkáni a B-buňkách pankreatu, a IRS-4, který je exprimovaný v tymu, mozku a ledvinách. Substráty inzulinového receptoru, Shc proteiny a IR s fosforylovanými tyrozinovými zbytky na sebe váží několik proteinů obsahujících Src homologní (SH2) doménu, které zprostředkují další přenos signálů v buňce. Jedním

z SH2 domény obsahujících proteinů je fosfatidylinositol-3-kináza (PI3K). Tento enzym se skládá ze 2 podjednotek – regulační p85 a katalytické p110: navázáním p85 podjednotky na fosforylované IRS proteiny dochází k aktivaci enzymu. PI3K je enzym nezbytný ke spuštění téměř všech inzulinem zprostředkovaných procesů včetně stimulace glukózového transportu, aktivace glykogensyntázy a inhibice jaterní glukoneogeneze [2,3]. Dalším důležitým signálním proteinem je proteinkináza B (PKB), známá též jako Akt/PKB, která je také začleněna do procesu inzulinem-stimulovaného vychytávání glukózy a aktivace glykogensyntázy [2,4,5] (obr. 1).

Inzulinem stimulované vychytávání glukózy z oběhu se děje prostřednictvím translokace tkáňově specifických glukózových transportérů (GLUT 4) z nitrobuněčných skladovacích míst



Obr. 1. Inzulínový receptor. Upraveno podle <http://connection.lww.com/Products/porth7e/Ch43.asp>

Inzulín se váže na α -podjednotky inzulínového receptoru, čímž zvyšuje glukózový transport a způsobuje autofosforylaci β -podjednotek receptoru s následnou indukci jejich tyrozinokinázové aktivity. Díky tyrozinové fosforylaci dochází k aktivaci kaskády intracelulárních signálních proteinů, které zprostředkovávají efekt inzulínu na glukózový, tukový a proteinový metabolismus.

do plazmatické membrány, a to především v tukové tkáni a kosterním svalstvu. Omentální adipocyty vykazují ve srovnání se subkutánním tukem 2krát vyšší inzulínem stimulované vychytávání glukózy z krve, a to díky vyššímu obsahu IRS 1, Akt/PKB a GLUT 4. Dá se tedy předpokládat, že vyšší příjem glukózy buňkou a následná lipogeneze s využitím glykolýzou vzniklého acetyl-koenzymu A vede k preferenčnímu hromadění triacylglycerolů ve viscerálním tuku. Výzkumy ale ukazují, že de novo syntéza volných mastných kyselin (VMK) z glukózy je v lidské tukové tkáni minimální a jen nepatrně stimulovaná i při vysokém kalorickém nebo glukózovém příjmu, jelikož absolutně převažuje vychytávání a esterifikace VMK z plazmatických lipoproteinů. Na druhou stranu zvýšená utilizace glukózy ve viscerálním tuku je doprovázena sníženou lipidovou oxidací a tak hromaděním triacylglycerolů v adipocytech [6].

Negativní metabolický efekt viscerální tukové tkáně

Podkožní i viscerální tuk jsou metabolicky vysoce aktivní tkáně s pestrým spektrem secernovaných produktů, podléhající komplexním hormonálním i jiným regulacím (tab. 1 a 2). Jednou z důležitých funkcí tukové tkáně je skladování triacylglycerolů, které jsou zdrojem energie v případech lačnění nebo zvýšené energetické potřeby v organismu. Skladování, resp. použití této energie je regulované různými hormony, např. právě inzulínem a katecholaminy. Katecholaminy se váží na α - a/nebo β -adrenergní receptory na povrchu buněk. Stimulací β -receptorů dochází prostřednictvím elevace cAMP (cyklického adenosinmonofosfátu) a proteinkinázy A k aktivaci hormon-senzitivní lipázy (HSL). HSL hydrolyzuje triacylglyceroly na glycerol a VMK, které mohou být následně využity v energetickém metabolismu jiných tkání. Dle některých hypotéz uvolňuje

viscerální tuková tkáň větší množství VMK než subkutánní tuková tkáň, a to díky vyšší lipolytické aktivitě – většímu množství β -adrenergních receptorů a nižší senzitivitě k antilipolytickému účinku inzulínu. Nadbytek viscerální tukové tkáně tedy potencionálně vede k větší dodávce VMK do jater portálním oběhem, což zhoršuje clearance a účinek inzulínu a zvyšuje výdej glukózy a lipoproteinů s velmi nízkou densitou (VLDL) z jater [6].

Hyperkortizolismus a inzulínová rezistence

Glukokortikoidy (GK) hrají jednu z klíčových rolí v regulaci metabolismu, funkce a distribuce tukové tkáně. S tím souvisí také fakt, že u pacientů s Cushingovým syndromem (onemocnění charakterizované systémovým nadbytkem GK vznikajícím na podkladě adrenálních, pituitárních, méně často i jiných tumorů) nebo pacientů na glukokortikoidní terapii se rozvíjí poměrně

výrazná inzulínová rezistence a viscerální obezita [7,8].

GK jsou hormony syntetizované v kůře nadledvin pod kontrolou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikální osy (HPA). U lidí je hlavním glukokortikoidem kortizol. Negativní vliv GK na parametry metabolického syndromu je dán jejich působením v rámci regulací metabolismu lipidů a glukózy. Negativní vliv na kardiovaskulární systém je zprostředkovaný také přítomností receptorů GK (GKR), i mineralokortikoidů (MKR) v srdečním svalu, cévních stěnách, nebo přítomností GKR v zánětlivých buňkách invadujících endotel, např. makrofázích [8].

Ovlivnění sérových koncentrací lipidů je způsobeno stimulací lipolýzy tukových zásob se zvýšenou dodávkou VMK do jater, stimulací činnosti HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktázy), klíčového enzymu syntézy cholesterolu, či snížením hladin lipoproteinové lipázy (LPL), enzymu štěpícího lipidy v lipoproteinech, zejména chylomikronech a VLDL s následnou hypertriglyceridemií. GK zároveň stimulují diferenciaci preadipocytů na adipocyty, což může vést k nárůstu objemu tukové tkáně. Hyperglykemizující účinek GK je způsoben zvýšením nitrobněčné koncentrace enzymů (stimulací jejich transkripce) a substrátů pro glukoneogenezi (aminokyselin z proteolýzy, glycerolu z lipolýzy), což vede ke zvýšené produkci glukózy játry. V pankreatu vedou GK působením na β -buňky k inhibici inzulínové sekrece, na úrovni kosterních svalů a tukové tkáně zhoršují vychytávání glukózy z oběhu (inhibicí translokace glukózových transportérů) a jejího využití [9–12]. Hypertenzní účinek GK je dán jejich částečným mineralokortikoidním účinkem s retencí sodíku a chloridů, ale také přímým vlivem na tonus cév [8,11,12]. Za zmínku stojí i schopnost GK modifikovat zánětlivé, proliferativní a remodelační odezvy cév na poškození [8].

Význam glukokortikoidů v patogenezi lidské obezity zůstává nejasný, je-

Tab. 1. Příklady receptorů exprimovaných v tukové tkáni; upraveno podle [40].

receptory tradičních endokrinních hormonů

- inzulínový receptor
- glukagonový receptor
- receptor pro růstový hormon
- receptor pro TSH (thyroid-stimulating hormone)
- gastrin/cholecystokinin-B-receptor
- glukagon-like peptid 1 receptor
- angiotenzin II-receptory, typ 1 a 2

receptory pro nukleárně působící hormony

- glukokortikoidní receptor
- receptor pro vitamin D
- receptor pro tyreoidální hormony
- receptor pro androgeny
- receptor pro estrogeny
- receptor pro progesteron

cytokinové receptory

- leptinový receptor
- interleukin (IL)-6 receptor
- tumor necrosis factor alpha (TNF α) receptor

katecholaminové receptory

- β_1 , β_2 , β_3 receptor
- α_1 , α_2 receptor

likož u většiny obézních nejsou jejich cirkulující hladiny zvýšené [13]. I když v rámci některých studií byla prokázána korelace mezi hladinou glukokortikoidů v krvi a symptomy metabolického syndromu i v normálním rozmezí hodnot kortizolu [14]. Výsledek působení glukokortikoidů na cílové tkáně však nezávisí pouze na jejich hladinách v krvi, ale i na jejich intracelulárních koncentracích [1,15]. Ty jsou v úzké souvislosti s metabolismem kortizolu.

11- β -hydroxysteroid-dehydrogenáza (11- β -HSD) a inzulínová rezistence

Metabolismus kortizolu je komplexní, tkáňově dependentní proces, jehož hlavní součástí je konverze aktivního kortizolu na inaktivní kortizon, respektive přeměna inaktivního kortizonu na kortizol, katalyzované enzymem 11- β -hydroxysteroiddehydrogenázou

Tab. 2. Příklady adipocyty secernovaných proteinů s endokrinními funkcemi; upraveno podle [40].

cytokiny a cytokinům podobné proteiny leptin

- interleukin (IL)-6
- tumor necrosis factor α (TNF α)

další proteiny imunitního systému

- monocyte chemotactic protein (MCP)-1

proteiny fibrinolytického systému

- plasminogen activator inhibitor (PAI)-1
- tkáňový faktor

komplement a s komplementem související proteiny

- adipsin (komplementový faktor D)
- komplementový faktor B
- acylation stimulating protein (ASP)
- adiponektin

lipidy a proteiny lipidového metabolismu nebo transportu

- lipoproteinová lipáza (LPL)
- cholesterol ester transfer protein (CETP)
- apolipoprotein E
- neesterifikované VMK

enzymy steroidního metabolismu

- cytochrome P450-dependentní aromatáza
- 17 β -hydroxysteroiddehydrogenáza (17 β HSD)
- 11 β -hydroxysteroiddehydrogenáza 1 (11 β HSD1)

renin-angiotenzin system (RAS) proteiny

- angiotenzinogen

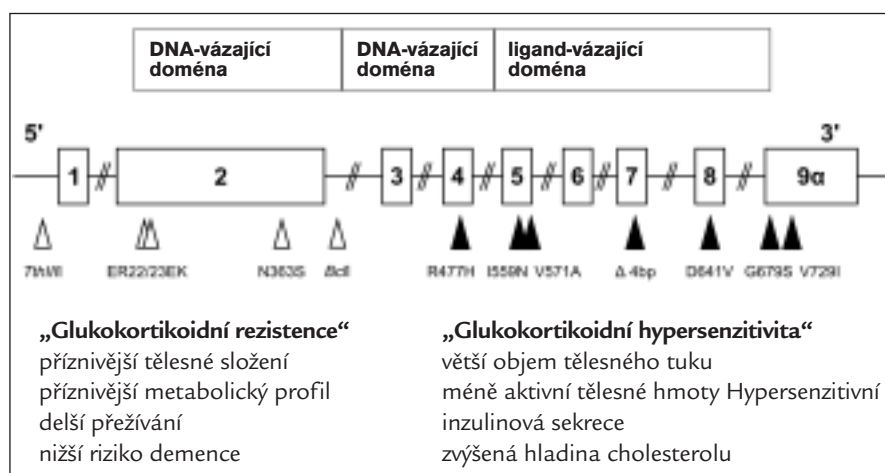
jiné proteiny

- rezistin

(11- β -HSD). V současné době jsou známy 2 izoformy tohoto enzymu.

11- β -HSD1 byla izolována původně z jater, ale je exprimována i v tukové tkáni, svaích, gonádách, kostech a očních tkáních. Působí in vivo jako reduktáza měnící inaktivní kortizon na aktivní kortizol a zároveň urychluje účinek kortizolu v tkáních.

Naproti tomu **11- β -HSD2** je exprimována v tkáních s vysokým obsahem mineralokortikoidních receptorů (MKR) – ledvinách, tlustém střevě



Obr. 2. Gen glukokortikoidního receptoru (GKR) a jeho polymorfismů; upraveno podle [18].

Bílými šipkami jsou označeny polymorfismy, které mění senzitivitu GKR a jsou asociovány se změnami v tělesném složení (viz text pod obrázkem). Polymorfismus TthIII není funkční sám o sobě, pouze v kombinaci s ER22/23EK, kdy má, obdobně jako ER22/23EK, pozitivní metabolické účinky. Černými šipkami jsou označeny mutace genu, které způsobují syndrom kortizolové rezistence, která není slučitelná se životem.

a slinných žlázách, kde má protektivní účinek na MKR vůči přesycení kortizolem [11,15–17].

V případě metabolického syndromu jsou zvýšené intracelulární koncentrace kortizolu v tukové tkáni a kosterních svalech. Tento jev je důsledkem zvýšené exprese 11- β -HSD1 v tukových depech obézních jedinců.

Důležitost tohoto enzymu v patogenezi metabolického syndromu dokazují i pokusy, ve kterých u 11- β -HSD1 knockout myši nedošlo k vývoji viscerální obezity ani při krmení potravou s vysokým obsahem tuků. Naopak u myši se zvýšenou aktivitou enzymu na hladiny srovnatelné s hladinami u obézních lidí se rozvinula obezita s inzulinovou a leptinovou rezistencí, dyslipidemií a arteriální hypertenzí [1,11,16]. Syntetické selektivní 11- β -HSD1 inhibitory byly testovány na myších modelech diabetes mellitus 2. typu s obezitou a byly zjištěny jejich pozitivní vlivy na glukózovou toleranci, se schopností upravit i těžkou hyperglykémii. Nadto i antidiabetické preparáty typu PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) agonistů a LXR α (liver X receptor- α) ago-

nistů významně redukovat transkripci 11- β -HSD1 a její enzymatickou aktivitu, což rovněž naznačuje, že suprese 11- β -HSD1 v tukové tkáni může být jedním z mechanismů, kterým tyto léky dosahují své příznivé metabolické účinky [1].

Výsledky klinických studií jsou ale v relativním rozporu s daným pozorováním, jelikož prokázaly celkovou inhibici a ne stimulaci 11- β -HSD1 u obezity. Redukované hladiny 11- β -HSD1 mRNA (messenger ribonucleic acid) v nepřímé úměře k narůstajícímu BMI (body mass index) byly nalezeny v tukových biopsiích jak subkutánního, tak i omentálního tuku. Předpokládá se ale spíše protektivní než patogenetický význam tohoto pozorování, kdy pokles aktivity 11- β -HSD1 způsobující redukci diferenciace adipocytů a jaterní glukoneogeneze má vést ke snížení negativních dopadů obezity na glukózovou toleranci [15].

Výzkumy na humánních i potkaních subjektech ukazují, že vliv glukokortikoidů se v souvislosti s inzulinovou rezistencí projevuje téměř výlučně ve viscerálním, ne v subkutánním tuku. 24hodinové podávání dexametazonu

v různých dávkách vedlo k inhibici jak bazálního, tak i inzulinem stimulovaného vychytávání glukózy omentárními adipocyty. Došlo totiž ke snížení exprese inzulinových signálních proteinů IRS1 a PKB s následnou nedostatečnou translokací GLUT 4. Avšak ani jeden ze zmíněných jevů nebyl prokázán v subkutánním tuku [6]. Tyto procesy jsou významným vodítkem k pochopení úzké souvislosti GK s inzulinovou signální kaskádou a tak i s potencionálním rozvojem inzulinové rezistence.

Glukokortikoidní receptor a inzulinová rezistence

Glukokortikoidní receptor (GKR) patří do velké rodiny nukleárních receptorů, které se nacházejí v cytoplasmě buňky a působí jako transkripční faktory regulující genovou expresi. Po navázání GK na receptor dochází ke konformační změně GKR s odpojením od velkého komplexu proteinů, ze kterých je nejdůležitější tzv. protein tepelného šoku 90. GK-GKR komplex se následně přesouvá do jádra, kde může účinkovat několika způsoby. Jednak se může navázat na GK-responzivní elementy cílového genu s následnou iniciací jeho transkripce, nebo může pozitivně i negativně regulovat transkripci genů prostřednictvím interproteinových interakcí [18]. Takto je stimulována, resp. inhibována exprese enzymů zapojených do metabolických pochodů regulovaných GK.

Zajímavým pozorováním v souvislosti s GKR je fakt, že senzitivita k působení GK měřená pomocí dexame-tazonového supresního testu mezi jednotlivými, jinak zdravými jedinci, značně kolísá. Za jedno z možných vysvětlení tohoto pozorování se považuje existence polymorfismů v genu kódujícím GKR [8,18].

Polymorfismy jsou definovány jako běžné variace DNA vyskytující se v normální populaci s frekvencí vyšší než 1 %. Existují minimálně 3 polymorfismy GKR, které jsou spojovány s alterovanou citlivostí GKR k půso-

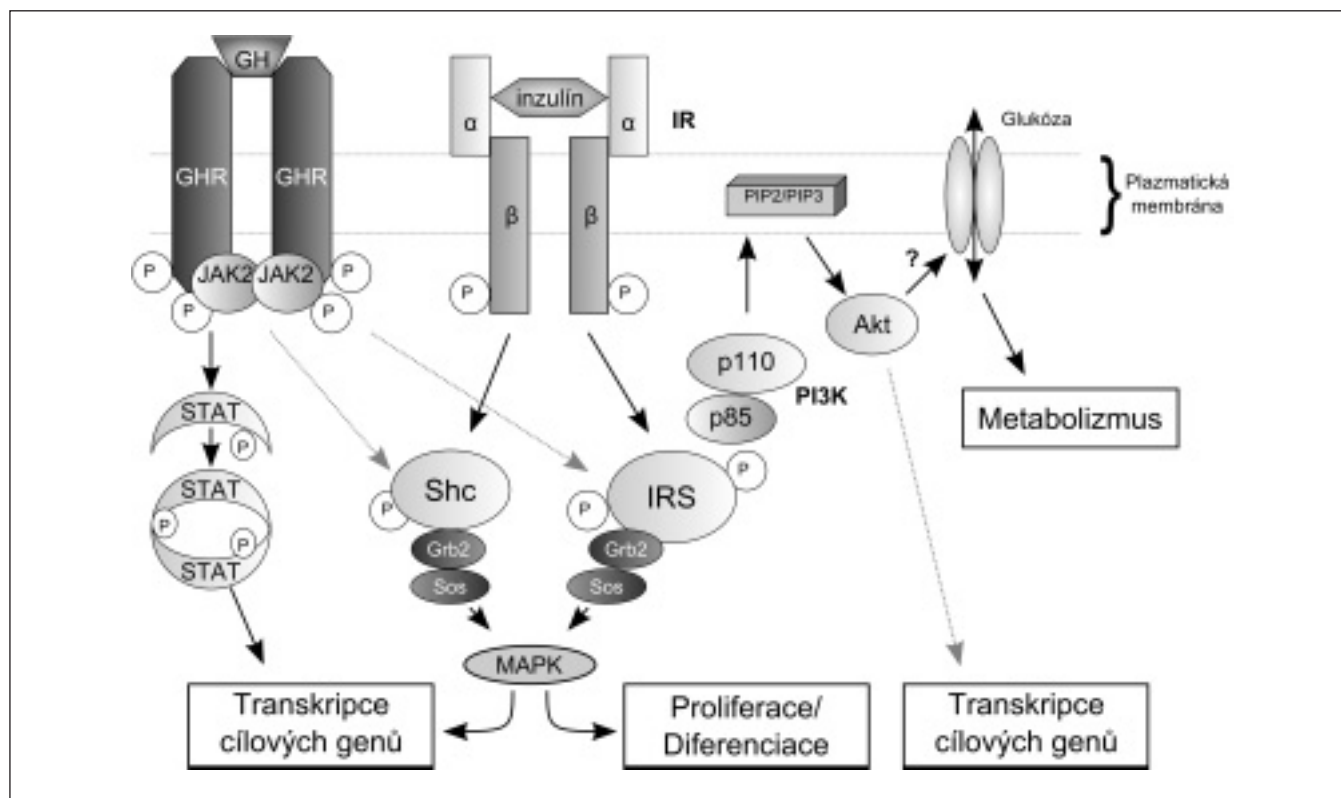


Schéma. Konvergence mezi signálními kaskádami inzulínu a růstového hormonu (GH); upraveno podle [4].

Inzulínový receptor (IR) fosforyluje tzv. substráty inzulínového receptoru (IRS), které se následně váží na SH2 domény na p85α regulační podjednotce fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Tím dochází ke spuštění lipidů-metabolizujícího účinku katalytické p110 podjednotky PI3K. Lipidové produkty aktivace PI3K (PIP2 a PIP3) zabezpečují přesun proteinkinázy B (Akt) do plasmatické membrány. Spojení Grb2/Sos s tyrosin-fosforylovanými IRS a Shc aktivuje p21ras a MAP (mitogen activated protein) kinázovou kaskádu. GH indukovaná dimerizace receptoru GH (GHR) vede k aktivaci non-receptorové tyrosinkinázy Janus2 (JAK2) a k fosforylaci několika cytosolických proteinů, včetně Shc a IRS proteinů. Signální konvergence (zobrazené tečkovanými čarami) mezi oběma hormony jsou považované za signifikantní v patogenezi pro- a antiinzulinových účinků GH.

bení GK a změnami v tělesném složení a metabolismu.

Polymorfismus N363S je asociovaný se zvýšenou citlivostí ke GK, zvýšenou inzulínovou odezvou na podání dexametazonu, s tendencí k nižší kostní denzitě a zvýšenému BMI. Dále je u něj prokázána asociace s koronární aterosklerózou, nezávisle na přítomnosti obezity, ale také se zvýšenou hladinou celkového cholesterolu, triacylglycerolů a sníženou hodnotou HDL-cholesterolu [8,18,19]. Další polymorfismus, označovaný jako **polymorfismus délky BclI restričního fragmentu**, je rovněž spojený se zvýšenou citlivostí GKR k působení GK. U osob ve středním věku je asociovaný se zvýšenou kumulací abdominálního tuku a u osob ve věku vyšším spíše s nižším BMI, s ten-

dencí k nižšímu obsahu tukuprosté tělesné hmoty [8,18]. Přítomnost tohoto polymorfismu predisponuje k hyperinzulinemii, viscerální obezitě, arteriální hypertenzi a hypersenzitivitě hipokampu ke GK [8,20]. Třetí polymorfismus vzniká v důsledku 2 propojených mutací nukleotidů v kódonech 22 a 23. Tento tzv. **ER22/23EK polymorfismus** je asociovaný s relativní GK rezistencí. Jeho nositelé mají nižší celkový i LDL-cholesterol [8,18,21], nižší hladiny CRP (C-reaktivního proteinu), inzulínu nalačno a vyšší inzulínovou senzitivitu [8,18,22]. I když určitá hladina GK je nezbytná pro adekvátní mozkovou výkonnost, jejich nadměrné množství je spojeno s negativním efektem na mozkovou morfologii a funkce. U nositelů polymor-

fizmu ER22/23EK bylo ve vyšším věku nalezeno nižší riziko demence a defektů bílé mozkové hmoty [8,18,23]. Zároveň jsou u nich patrné změny v rozložení tukové hmoty v těle. Mladí mužští nositelé daného polymorfismu jsou vyššího vzrůstu, mají tendenci k většímu obsahu svalové hmoty a větší svalové síle než jedinci bez této odchylky, u žen je pozorován nižší obvod pasu a boků a nižší hmotnost [8,18,24].

Efekty polymorfismů se mohou lišit mezi rasami vzhledem k různým kombinacím polymorfismů několika genů, či vzhledem k působení rozdílných vlivů prostředí a socioekonomických faktorů i v rámci jedné rasy. Proto je obtížné interpretovat výsledky odlišných studií. Nicméně je pravděpodobné,

že tyto polymorfizmy GKR mají vliv na patologické stavy, jako je např. ateroskleróza. Je známo, že někteří jedinci se dožívají vysokého věku i přes značnou hypercholesterolemii a právě u těch nelze vyloučit pozitivní vliv genetické odchylky, jakou je ER22/23EK. Na druhou stranu nositelé polymorfismů N363S nebo Bcll mohou mít kardiovaskulární riziko vyšší i přes uspokojivé metabolické ukazatele [18] (obr. 2).

Kortikosteroidy vážící protein a inzulinová rezistence

Kortikosteroidy vážící protein (corticosteroid-binding globulin – CBG) je hlavním transportním proteinem kortizolu v lidském séru. Jeho hladina negativně koreluje s volnou frakcí kortizolu a kortikosteronu, jelikož je na sebe váže. Nicméně výrazně nadměrná produkce CBG játry nebo jeho významný nedostatek ovlivňují celou HPA osu s nadprodukcí, resp. hypoprodukcí kortizolu [11]. O vztahu CBG a patogeneze obezity a inzulinové rezistence je známo několik zajímavých skutečností.

Předpokládá se, že mírný zánětlivý stav v organizmu je predisponujícím faktorem vzniku inzulinové rezistence, obezity a diabetes mellitus 2. typu. CBG negativně koreluje s hladinami interleukinu 6 (IL-6), solubilního receptoru TNF (tumor necrosis factor/tumor nekrotizující faktor) a CRP. Hladina CBG je negativně asociovaná s rizikovými parametry vzniku inzulinové rezistence jako zvýšeným BMI, WHR (waist-to-hip ratio, poměr obvodu pasu a boků), či HOMA indexem (homeostatic model assessment, počítán jako součin hladiny inzulinu v $\mu\text{U}/\text{ml}$ a glykemie v mmol/l nalačno dělený konstantou 22,5, s hodnotou kolem 1 u zdravých mladých jedinců) [11,25,26].

CBG je zároveň členem rodiny tzv. SERPIN (serine protease inhibitors) proteinů, které jsou substráty pro elastázu exprimovanou na povrchu neutrofilů. Proto hladiny cirkulujícího CBG závisí i na míře štěpení CBG aktivovanými neutrofily – dochází k odloučení části proteinu vážícího kortizol.

Leukocytóza a neutrofilie jsou přitom častým úkazem přítomným u obezity a inzulinové rezistence, čím lze vysvětlit negativní vztah těchto patologických stavů k množství CBG v krvi.

Jelikož CBG je exprimován tukovou tkání, pokles jeho množství znamená lokálně zvýšenou dostupnost kortizolu (bez změn cirkulujícího kortizolu) s následnou zvýšenou kumulací tuku s patřičnými metabolickými důsledky. Existují i pohlavně dané rozdíly v množství CBG. Muži mají slabší korelaci CBG a zánětlivých parametrů, ale také nižší hladiny CBG. Estrogeny totiž stimulují tvorbu CBG, a to buď indukci zvýšené genové transkripce, nebo změny glykozylace molekuly CBG [11,25].

Růstový hormon a inzulinová rezistence

Růstový hormon (growth hormone – GH) je peptidový hormon produkováný a secernovaný hypofýzou pod kontrolou hypotalamických hormonů a periferních zpětnovazebných působků, včetně inzulinu podobného růstového faktoru-1 (insulin-like growth factor-1 – IGF-1). IGF-1, secernovaný zejména v játrech, ale i v jiných tkáních pod vlivem GH, je zároveň zprostředkovatelem některých účinků GH v cílových tkáních.

Význam GH v regulaci objemu viscerálního tuku je zjevný z pozorování, že u pacientů s akromegalií (nadprodukcí GH převážně na podkladě tumoru hypofýzy) dochází v této oblasti k redukci tukové tkáně. Naopak u dospělých jedinců s nedostatkem GH se vyvíjí stav podobný metabolickému syndromu spojený s hromaděním abdominálního tuku, inzulinovou rezistencí, hypertriglyceridemií a snížením HDL-cholesterolu [12]. Po substituci GH ve fyziologických dávkách dochází k úpravě stavu a snížení kardiovaskulárních rizik [27–29].

Z tohoto hlediska lze konstatovat, že mnoho účinků GH je soustředěno na prevenci akumulace tuku a stimulaci lipidové mobilizace. To vyžaduje synergismus se steroidními hormony –

např. LPL je výrazně inhibovaná působením GH, ale pouze v přítomnosti testosteronu nebo kortizolu. Na druhou stranu GH potencuje katecholaminy indukovanou lipolýzu přes β -adrenergní receptory, jednak prostřednictvím zvýšení denzity těchto receptorů, jednak stimulací aktivity adenylátcyklázy, proteinkinázy a hormonsenzitivní lipázy [30,31].

Z hlediska souvislosti s inzulinovým metabolismem lze konstatovat existenci akutních a chronických účinků GH na metabolismus tuků a uhlohydrátů. Ty akutní jsou podobné účinkům inzulinu, tj. snížení glykemie, stimulace vychytávání glukózy kosterními svaly, nebo stimulace glukózového transportu a lipogeneze v izolovaných adipocytech. Fyziologický význam těchto účinků není dosud úplně objasněn a jsou pouze přechodné [32, 33]. Již po několika hodinách stoupá inzulin antagonistický efekt GH. Dochází ke zvýšení koncentrace glukózy v séru, k vzestupu inzulinové rezistence, ke stimulaci lipolýzy a inhibici glukózového transportu. Vznik inzulinové rezistence působením GH je opět dobře dokumentovatelný na pacientech s diagnózou akromegalie a je vyvolatelný také exogenní aplikací GH [4].

Interakce GH a inzulinové signalizace

Dle recentních údajů je vliv GH na inzulinový metabolismus daný jeho úzkou vazbou na postreceptorovou úroveň inzulinové signalizace. Receptor pro GH (GHR) na rozdíl od IR postrádá vnitřní tyrozinkinázovou aktivitu. Po navázání GH dochází k fosforylaci non-receptorové tyrozinkinázy Janus2 (JAK2) a k její aktivaci po dobu vazby s GHR. Následně jsou fosforylovány tyrozinové zbytky několika intracelulárních proteinů, včetně cytoplazmatické domény GHR a JAK2, což iniciuje spuštění signálních kaskád (schéma).

Akutní, inzulinu-podobné, účinky GH jsou přechodné (jak už bylo zmíněno) a vznikají pouze v buňkách, které by-

ly vystavené několikahodinové depri-
vací GH. Jedná se o proces zprostřed-
kovaný JAK2, která indukuje tyrozi-
novou fosforylaci GHR, ale i IRS-1
a IRS-2. Analogicky k inzulinové sig-
nalizaci dochází následně k navázání
PI3K na IRS proteiny a k aktivaci en-
zymu. Působením Akt/PKB se pak
aktivují glukózové transportéry GLUT 4
se zvýšením vychytávání glukózy buň-
kou. Zároveň se aktivuje fosfodiesterá-
za 3B a spouští hydrolyza cAMP,
což vede k defosforylaci HSL a inhibi-
ci lipolýzy. JAK2 současně aktivuje
STAT-rodinu transkripčních faktorů,
které se přesouvají do jádra a aktivu-
jí, mezi jiným, transkripci genů kódu-
jících tzv. supresory cytokinové signa-
lizace (SOCS) [32,34]. Jedná se o bu-
něčné proteiny, které inhibují signalizaci
IR. V přítomnosti SOCS JAK2 nadále
aktivuje STAT proteiny, ale už nezpů-
sobuje fosforylaci IRS proteinů. Tak
se přeruší inzulinu podobný účinek
GH a nastupuje účinek diabetogenní
[32,35].

Předpokládá se existence několika
mechanizmů, jakými GH dosahuje svůj
antagonistický účinek vůči inzulinu.
Např. prostřednictvím další signali-
zační cesty vedoucí ke stimulaci glu-
kózového transportu. Jedná se o cestu
paralelní s PI3K, ve které dochází pod
vlivem inzulinu k tyrozinové fosforylaci
produktu c-Cbl protoonkogenu (Cbl),
který je napojený na IR prostřednic-
tvím adaptačního proteinu CAP. Po
fosforylaci se komplex Cbl-CAP z IR
odpojí a iniciuje aktivaci celé řady
dalších signálních bílkovin. Míra ex-
prese CAP dobře koreluje s inzulinou-
vou senzitivitou a je stimulovaná např.
thiazolidindiony, tedy PPAR γ agonisty
se současnou zvýšenou fosforylací
Cbl. Tato cesta je dalším místem kon-
vergence GH a inzulinového působení,
při němž GH stimuluje tyrozinovou
fosforylaci Cbl i jeho asociaci s jinými
proteiny. Důsledkem je snížení citli-
vosti tkání k inzulinu, zejména jater
a kosterního svalstva, jelikož buňky
stimulované GH nejsou schopné do-
statečně reagovat na inzulinový signál,

který měl spustit již částečně aktivo-
vanou signální kaskádu [4,5].

Pozornost na sebe soustřeďuje i vztah
GH a PI3K. Jednak se předpokládá,
že GH je schopen odpojit účinek PI3K
od dalších signálních molekul [4],
jednak je tady významný vliv GH na
regulaci p85 podjednotky enzymu. Jak
bylo popsáno v úvodu, PI3K se sklá-
dá ze 2 podjednotek – regulační, p85
a katalytické, p110. Za normálních
okolností se regulační podjednotka
nachází v stoichiometrickém nadbytku
v poměru k podjednotce katalytické,
z čehož vyplývá existence volné záso-
by p85 monomerů, které nejsou vá-
zané s p110. Tyto monomery se váží
na fosforylované IRS proteiny blokujíc
tak přístup heterodimerům p85–p110.
Důležitá je rovnováha mezi monomery
a heterodimery, přičemž právě hete-
rodimery jsou odpovědné za aktivitu
PI3K. V podmínkách nadbytku GH do-
chází k nadprodukci p85 podjed-
notky, čímž vzniká dysbalance mezi
monomery a heterodimery se sniže-
ním funkce PI3K a z toho vyplývajícím
zhoršením inzulinové senzitivity da-
ných buněk, zejména v kosterním sval-
stvu. Podjednotka p85 je tak považo-
vaná za potenciální léčebný cíl u inzu-
linové rezistence, resp. možný faktor
určující tendenci ke vzniku diabetes
mellitus 2. typu [3,36].

Dalším mechanismem, jakým může
GH způsobovat inzulinovou rezistenci,
je stimulace exprese buněčných pro-
teinů, které inhibují signalizaci IR.
Jedná se o již zmíněné SH2-doménu
obsahující supresory cytokinové sig-
nalizace (SOCS). Nejenom působením
GH, ale i za situací spojených s elevací
cytokinů a s inzulinovou rezistencí, jako
jsou stres, infekce, či zánět, dochází
ke zvýšení zejména SOCS 1 a 3 v já-
trech, svalech a tukové tkáni. Je pro-
kázáno, že jejich působením dochází
k supresi tyrozinové fosforylace IRS,
přičemž SOCS 3 inhibuje fosforylaci
IRS-1 i IRS-2 a SOCS 1 zejména IRS-
2. Ani jeden z nich neovlivňuje fosfo-
rylaci IR, nicméně oba se na IR vá-
žou. SOCS 3 se váže na místo, kde

dochází k rozpoznávání IRS-1 a IRS-2
a SOCS 1 na místo nezbytné k rozpo-
znání IRS-2, čímž je vysvětlen princip
jejich inhibičního působení v signali-
zační kaskádě. Při nadměrné expresi
SOCS 1 a 3 dochází ke snížení syntézy
glykogenu a k sníženému vychytávání
glukózy adipocyty. Na druhou stranu
v případě redukce hladin SOCS za
pomoci speciálně syntetizovaných
antagonistů dochází k restituci TNF α
indukované snížené fosforylace IRS
proteinů v adipocytech. Tyto výsledky
dokládají význam SOCS jako negativ-
ních regulátorů inzulinové signalizace
a spojovacích článků mezi inzulinou-
vou rezistencí a cytokinovou signali-
zací [4,37,38].

Na regulaci inzulinové senzitivity se
podílí i IGF-1, a to jednak přímým
zlepšením inzulinové senzitivity, jed-
nak nepřímo – udržováním rovnováhy
mezi působením GH a inzulinu, jeli-
kož redukuje cirkulující hladiny GH
v krvi [39].

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že distribuce
tukové tkáně a její metabolické do-
pady (včetně inzulinové rezistence),
resp. regulace inzulinového metabo-
lizmu jako takového, jsou velmi kom-
plexně hormonálně regulované pro-
cesy. Nejedná se při tom pouze o tolik
diskutované adipokiny, ale i o sympa-
toadrenální systém, pohlavní hor-
mony, glukokortikoidy (GK) či růs-
tový hormon (growth hormon –
GH). V našem přehledovém článku
jsme se zabývali mechanismy vzniku
viscerální obezity a inzulinové rezi-
stence u nemocných s nadbytkem GK
a GH. V případě hyperkortizolizmu se
kauzálně jedná zejména o přímé účinky
zvýšených tkáňových hladin kortizolu,
které vznikají v důsledku jeho zvýšené
aktivity z neaktivního kortizonu,
prostřednictvím polymorfismy způ-
sobené hypersenzitivity glukokorti-
koidního receptoru, či nedostateč-
ných hladin kortizol vázícího globulinu
s excesivním množstvím volného
kortizolu v buňkách. V případě nad-

bytku GH vzniká inzulinová rezistence nezávisle na přítomnosti viscerální obezity, jelikož GH podporuje redukci množství abdominálního tuku. Dochází tu k četným postreceptorovým interakcím mezi GH a inzulinovou signální kaskádou v cílových buňkách s následným zhoršením inzulinové senzitivity.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR No. NR/9438-3.

Literatura

1. Masuzaki H, Flier JS. Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) – a promising drug target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003; 3: 255–262.
2. Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys* 2007; 48: 103–113.
3. Del Rincon JP, Iida K, Gaylinn BD et al. Growth Hormone Regulation of p85 α Expression and Phosphoinositide 3-Kinase Activity in Adipose Tissue. Mechanism for Growth Hormone-Mediated Insulin Resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1638–1646.
4. Dominici FP, Turyn D. Growth Hormone-Induced Alterations in the Insulin-Signaling System. *Exp Biol Med* 2002; 227: 149–157.
5. Dominici FP, Cifone D, Bartke A et al. Loss of sensitivity to insulin at early events of the insulin signaling pathway in the liver of growth hormone-transgenic mice. *J Endocrinol* 1999; 161: 383–392.
6. Lundgren M, Burén J, Ruge T et al. Glucocorticoids Down-Regulate Glucose Uptake Capacity and Insulin-Signaling Proteins in Omental But Not Subcutaneous Human Adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2989–2997.
7. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 327–339.
8. Walker BR. Glucocorticoids and Cardiovascular Disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 545–559.
9. Vondra K, Hampl R. Glukokortikoidy a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 2006; 52(5): 493–497.
10. Watts LM, Machem VP, Leedom TA et al. Reduction of Hepatic and Adipose Tissue Glucocorticoid Receptor Expression With Antisense Oligonucleotides Improves Hyperglycemia and Hyperlipidemia in Diabetic Rodents Without Causing Systemic Glucocorticoid Antagonism. *Diabetes* 2005; 54: 1846–1853.
11. Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome. *Nutr Metab* 2005; 2: 3–17.
12. Marek J, Hána V, Krsek M. How corticoids, growth hormone and oestrogens influence lipids and atherosclerosis. *Vnitř Lék* 2007; 53: 386–390.
13. Walker BR, Soderberg S, Lindahl B et al. Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. *J Intern Med* 2000; 247: 198–204.
14. Oltmanns KM, Dodt B, Schulte B et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 325–331.
15. Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 163–168.
16. Wake DJ, Walker BR. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine* 2006; 29: 101–108.
17. Stewart PM, Boulton A, Kumar S et al. Cortisol Metabolism in Human Obesity: Impaired Cortisone-Cortisol Conversion in Subjects with Central Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1022–1027.
18. Van Rossum EFC, Lamberts SWJ. Polymorphisms in the Glucocorticoid Receptor Gene and Their Associations with Metabolic Parameters and Body Composition. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 333–357.
19. Lin RCI, Wang XL, Morris BJ Association of Coronary Artery Disease With Glucocorticoid Receptor N363S Variant. *Hypertension* 2003; 41: 404–407.
20. Rosmond R. The Glucocorticoid Receptor Gene and Its Association to Metabolic Syndrome. *Obes Res* 2002; 10: 1078–1086.
21. Van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002; 51: 3128–3134.
22. Van Rossum EFC, Feelders RA, Van den Beld AW et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with better survival and low C-reactive protein levels in elderly men. *Am J Med* 2004; 117: 158–162.
23. Van Rossum EFC, De Jong FJ, Den Heijer T et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against white matter lesions and dementia, 82. In: Program & Abstracts of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society, Philadelphia 2003.
24. Van Rossum EFC, Voorhoeve PG, Te Velde SJ et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4004–4009.
25. Fernandez-Real JM, Puget M, Grasa M et al. Serum Corticosteroid-Binding Globulin Concentration and Insulin Resistance Syndrome: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4686–4690.
26. Fernandez-Real JM, Puget M, López-Bermejo A et al. Corticosteroid-binding globulin affects the relationship between circulating adiponectin and cortisol in men and women. *Metabolism* 2005; 54: 584–589.
27. Pasarica M, Zachwieja JJ, DeJonge L et al. Effect of growth hormone on body composition and visceral adiposity in middle-aged men with visceral obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4265–4270.
28. Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J et al. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 709–717.
29. Vilar L, Naves LA, Costa SS et al. Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13: 363–372.
30. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697–738.
31. Franco C, Brandberg J, Lönn L et al. Growth Hormone Treatment Reduces Abdominal Visceral Fat in Postmenopausal Women with Abdominal Obesity: A 12-Month Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 1466–1474.
32. Ridderstrale M. Signaling Mechanism for the Insulin-like Effects of Growth

Hormone – Another Example of a Classical Hormonal Negative Feedback Loop. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005; 5: 79–92.

33. Gaur S, Schwartz Y, Tai LR et al. Insulin Produces a Growth Hormone-Like Increase in Intracellular Free Calcium Concentration in Okadaic Acid-Treated Adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 4953–4961.

34. Piwien-Pilipuk G, Huo JS, Schwartz J. Growth hormone signal transduction. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 771–786.

35. Ridderstråle M, Amstrup J, Hilton DJ et al. SOCS-3 is involved in the downregulation of the acute insulin-like effects of growth hormone in rat adipocytes by

inhibition of Jak2/IRS-1 signaling. *Horm Metab Res* 2003; 35: 169–177.

36. Barbour LA, Rahman SM, Gurevich I et al. Increased P85- α 1s a Potent Negative Regulator of Skeletal Muscle Insulin Signaling and Induces in Vivo Insulin Resistance Associated with Growth Hormone Excess. *J Biol Chem* 2005; 280: 37489–37494.

37. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling R1 (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.

38. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M et al. Insulin resistance-inducing cytokines differentially regulate SOCS mRNA expression

via growth factor – and Jak/Stat-signaling pathways in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2004; 181: 129–138.

39. Dominici FP, Argentino DP, Munoz MC et al. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 324–336.

40. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–2556.

MUDr. Viktória Ďurovcová

www.vfn.cz

e-mail: viktoria.durovcova@gmail.com

Doručeno do redakce: 26. 11. 2007

Přijato po recenzi: 22. 1. 2008

www.pro-folia.com