

# Zsírsváttúltengés – inzulinrezisztencia és $\beta$ -sejt-halál

Csala Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani,  
Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet, Budapest

A 2-es típusú diabetes terjedése összefügg az elhízás gyakoriságának és mértékének növekedésével. A tápanyagfelesleg raktározása megviseli a zsírsejteket, ami lokális gyulladás révén felgyorsítja a triglicerid-anyagcsere körforgását és megemeli a szabad zsírsavak plazmaszintjét. A tartós zsírsváttúltengés károsítja a sejtek működését (lipotoxicitás), sőt akár programozott sejthalált is okozhat. Az aktiválódó stresszkinázok akadályozzák az inzulin-jelátvitelt, és gyakran elősegítik az apoptózist. A zsírsváttúltengés tehát az inzulinrezisztencia és a  $\beta$ -sejt-károsodás révén összekapcsolja az elhízást a cukorbetegséggel. A lipotoxicitással kapcsolatos kutatások – és ezen belül a telített, telítetlen, illetve transz-zsírsavak hatásainak összehasonlítása – magyarázattal szolgálnak számos korábban is ismert jelenségre. Az e téren bővülő ismeretek pedig a metabolikus szindróma és a diabetes megelőzésének, illetve gyógyításának új stratégiáit kínálják. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(19), 733–739.

**Kulcsszavak:** elhízás, szabad zsírsav, lipotoxicitás, lipopoptózis, inzulinrezisztencia

## Hyper-free fatty acidemia – insulin resistance and $\beta$ -cell death

The increasing prevalence of type 2 diabetes correlates with the rapid spread of obesity worldwide. Adipocytes are strained by the demand of excessive storage, and the local inflammation accelerates triglyceride turnover, which elevates the plasma levels of free fatty acids. Sustained hyper-free fatty acidemia leads to disturbances in cellular functions (lipotoxicity) or even to programmed cell death. Activated stress kinases interfere with insulin signaling, and often facilitate apoptosis. Hyper-free fatty acidemia, therefore, links obesity to diabetes through insulin resistance and  $\beta$ -cell damage. Lipotoxicity research – including the comparison of the effects exerted by saturated, unsaturated and trans fatty acids – provides explanations for long-known phenomena. Our widening knowledge in the field offers new strategies for prevention and treatment of the metabolic syndrome and diabetes.

**Keywords:** obesity, free fatty acid, lipotoxicity, lipopoptosis, insulin resistance

*Csala, M.* [Hyper-free fatty acidemia – insulin resistance and  $\beta$ -cell death]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(19), 733–739.

(Beérkezett: 2016. február 4.; elfogadva: 2016. február 25.)

### Rövidítések

ATF-6 = aktiváló transzkripció faktor-6; ER = endoplazmás reticulum; FAT/CD-36 = zsírsav/transzlokáz receptor; FFA = szabad zsírsav; FFAR-1/GPR-40 = szabadzsírsav-receptor-1 – más néven G-fehérjéhez kapcsolt receptor-40; IGF-1 = inzulin-szerű növekedési faktor-1; IKK = inhibitor- $\kappa$ B-kináz; IL-1 $\beta$  = interleukin-1 $\beta$ ; IL-1R = interleukin-1-receptor; IL-6 = interleukin-6; IRE-1 $\alpha$  = inozitolfüggő enzim-1 $\alpha$ ; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; JNK = c-Jun aminoterminális kináz; KoA = koenzim-A; MCP-1 = monocyta kemotaktikus fehérje-1; NEFA =

szabad (nem észterésített) zsírsav; NF- $\kappa$ B = nukleáris faktor- $\kappa$ B; p38 MAPK = p38 mitogénaktivált proteinkináz; PERK = PKR-szerű ER-beli kináz; PKC = proteinkináz C; PLC = foszfolipáz C; PPAR = peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor; ROS = reaktív oxigénszármazék(ok); SFA = telített zsírsav; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség; TLR-4 = Toll-like receptor-4; TNF- $\alpha$  = tumornekrózisfaktor- $\alpha$ ; TNFR = tumornekrózisfaktor-receptor; UFA = telítetlen zsírsav; UPR = (unfolded protein response) éretlenfehérje-sejtválasz; VLDL = nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein

A cukorbetegség világszerte népbetegségnek számít, és egyre nagyobb kihívás elé állítja az orvostudományt, illetve az egészségügyi ellátórendszereket. A komplex anyagcserezavar tartós fennállása maradandóan károsítja az ideg-, szív- és érrendszer állapotát, valamint a veseműködést. A cardiovascularis, neurológiai, nefrológiai és oftalmológiai szövődmények, illetve a végtag-amputációk megnövekedett kockázata révén súlyosan rontja az életminőséget és a várható élethosszt.

A diabetes rohamos terjedése a betegségcsoport egészét tekintve azonban inhomogén: míg az autoimmun, 1-es típusú, valamint a monogénes formák előfordulása gyakorlatilag változatlan, a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedők aránya néhány évtizede szakadatlanul és meredeken emelkedik. Ez az „időskori” vagy „nem inzulinfüggő” diabetes veleszületett, genetikai adottságok és környezeti tényezők együttes hatására alakul ki. Mivel az emberiség genetikai állományának jelentős változásával ilyen rövid idő alatt nem lehet számolni, a „pandémia” oka sokkal inkább az életmód alakulásában keresendő. A T2DM terjedése vitathatatlanul összefügg az elhízás gyakoriságának és mértékének hasonló ütemű növekedésével, és végső soron a túltáplálás, illetve a „nyugati típusú diéta” és testi inaktivitás együttes térhódítására vezethető vissza [1].

A T2DM az inzulinra adott válasz gyengülésén (inzulinrezisztencia), vagyis relatív inzulinhiányon alapul, amit a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek fokozott hormontermelése és -szekréciója (hyperinsulinaemia) kompenzálhat. Ez az állapot azonban örögi körként fokozhatja az anyagcserezavart, így a súlyosbodó inzulinrezisztencián és a  $\beta$ -sejtek működészavarán, illetve mennyiségének csökkenésén keresztül dekompenzációhoz vezethet, vagyis végül kialakulhat az abszolút inzulinhiány [2]. Az elmúlt évek-évtizedek intenzív tudományos kutatásai mind alaposabb betekintést nyújtanak az inzulinrezisztencia és  $\beta$ -sejt-károsodás kialakulásának mechanizmusába. Egyre több megfigyelés támasztja alá a gyulladás, az oxidatív és endoplazmás reticulum (ER) stressz, illetve a főként ezek hatására aktiválódó stresszkinázok kiemelkedő szerepét [3]. Ezek pedig ráirányították a figyelmet a szabad zsírsavak (FFA vagy NEFA) túlkínálatára, ami a gyulladásos jelátvitel erősítése mellett oxidatív és ER-stresszt is kivált.

## A tápanyag-túlkínálat zsírsavszintnövelő hatása

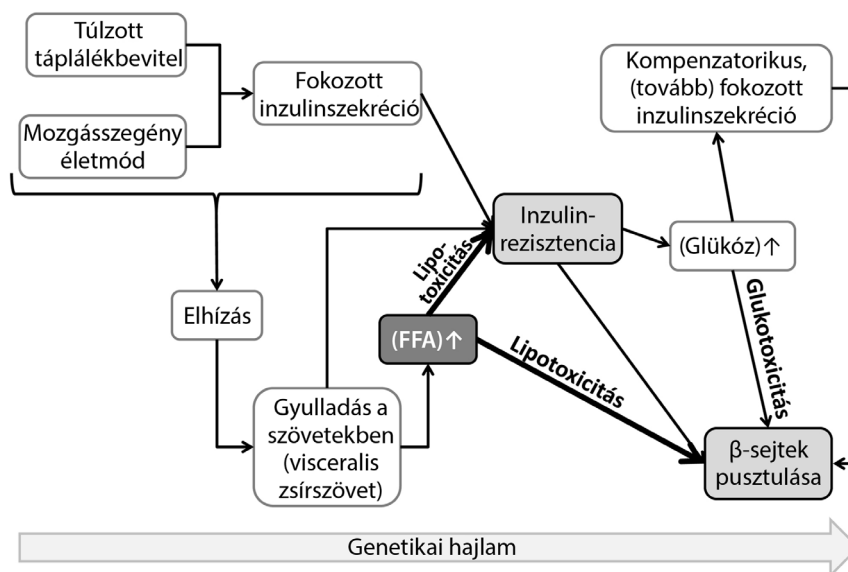
A táplálék komplex lipideiben (trigliceridek, glicerofosfolipidek, szfingolipidek és koleszterilészterek) lévő zsírsavak nem szabadon, hanem javarészt újraészterestve, vagyis komplex lipidekké újraszintetizálódva és lipoproteinekbe (kilomikron) csomagolva szívódnak fel a bél nyirokereibe. A kilomikron a nyirokerekből a máj kikerülésével lép a szisztémás vérkeringésbe, így a táplálékból származó trigliceridek közvetlenül a zsírszövetbe juthatnak. A bélből a portális keringésbe felszívódott cuk-

rok és aminosavak egy része ugyanakkor a májban alakul át zsírsavakká, de ezek sem szabadon, hanem komplex lipidekbe épülve és lipoproteinekbe (nagyon alacsony sűrűségű lipoprotein – VLDL) csomagolva kerülnek a szisztémás vérkeringésbe, ami eljuttatja őket a zsírszövetbe. A kilomikronban és VLDL-ben szállított trigliceridekből a zsírszöveti hajszálerek falában elhelyezkedő lipoproteinlipáz felszabadítja a zsírsavakat, ám ezek nem távoznak szabadon, hanem belépnek az adipocytákba. A zsírsejtek tehát nem FFA-t, hanem a lipoproteinekből származó zsírsavakat vesznek fel, és ezeket a sejten belül (főként glükózból) szintetizált zsírsavakkal együtt trigliceridekbe építik be, amelyet egybefüggő cseppek formájában tárolnak.

A tápanyagfelesleget tehát trigliceridek formájában a zsírsejtjeinkben raktározzuk, és – bár a zsírdepó gyarapodása alig ismer korlátokat – nagyobb mértékű túlkínálat esetén e feladat valójában megviseli a zsírszövetet. Az adipocytá-hypertrophia és -hyperplasia lokális gyulladást vált ki [4]. A sejtek adipokineket (például monocyta kemotaktikus fehérje-1 – MCP-1 és tumornekrózisfaktor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) és leukotriéneket szekretálnak, ami megnöveli a gyulladásos macrophagok és lymphocyták számát, valamint aktivitását. A főként macrophagok által termelt citokin interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) és a TNF- $\alpha$  olyan folyamatokat indít be a zsírsejtben, amelyek akadályozzák az inzulin-jelátvitelt (lásd lejjebb) és fokozzák a trigliceridbontást. Mindez a tápanyag-túlkínálattal együtt felgyorsítja a trigliceridtárolás és -mobilizálás körforgását, ami pedig az FFA plazmaszintjének emelkedéséhez vezet (1. ábra).

## Különféle zsírsavak toxicitása

Magasabb FFA-szintek esetén a zsírsavak jelmolekulaként és tápanyag-molekulaként egyaránt megzavarják a sejtek működését. Mind *in vivo*, mind *in vitro* kísérleti rendszerekben kimutatták azonban, hogy a telített zsírsavak (például palmitát és sztearát) lényegesen toxikusabbak a telítetleneknél (például oleát, linoleát és linolenát), sőt a telítetlenek – elsősorban a többszörösen telítetlenek – gyakran csökkentik a telítettek káros hatásait [5–7]. Sok tanulmány utal a transz konfigurációjú kettős kötés(ek)e)t tartalmazó zsírsavak által okozott ártalmakra, elsősorban a cardiovascularis betegségek megnövekedett kockázata vonatkozásában [8]. Bár az észlelt egészségkárosító hatások mechanizmusa még tisztázatlan, máris sok országban korlátozzák e – főként kérődző állatokból, illetve mesterségesen hidrogénezett olajokból/zsírokból származó – lipidkomponensek mennyiségét az élelmiszerekben. A telített zsírsavak molekuláris támadáspontjairól azonban egyre több adat áll rendelkezésünkre. Érdeemes megkülönböztetni azokat az effektusokat, amelyeket jelmolekulaként, sejtfelszíni vagy magi receptorokhoz kötődve váltanak ki, azoktól, amelyeket tápanyagként, a sejt belsejében zajló anyagcseréjük intermedierei és melléktermékei által fejtenek ki. Ez utóbbiak



1. ábra A szabad zsírsavak központi szerepe a 2-es típusú diabetes kialakulásában

A túltáplálás és mozgáshiány következtében megemelkedő inzulintermelés egyre inkább érzéketleníti a sejteket a hormonnal szemben, amit jelentősen fokoz a hyperplasiás és hypertrophiás zsírszövetből kiáramló gyulladós mediátorok és szabad zsírsavak (FFA) hatása. Az inzulinrezisztencia a vércukorszint emelkedésével (csökkent glükóztoleranciával) jár, ami erősíti az inzulintermelés stimulusát. A glükóz- és zsírsavtúlterhelés (glükolipotoxicitás) ugyanakkor csökkenti a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek adaptációs készségét. Ráadásul saját inzulinrezisztenciájuk jelentősen korlátozza a  $\beta$ -sejtek túlélési képességét, így végül csökken a szervezet inzulintermelő kapacitása

voltaképpen az acil-KoA hatásai, hiszen a zsírsavak koenzim-A-hoz (KoA) kötődnek, és ebben a formában metabolizálódnak (2. ábra).

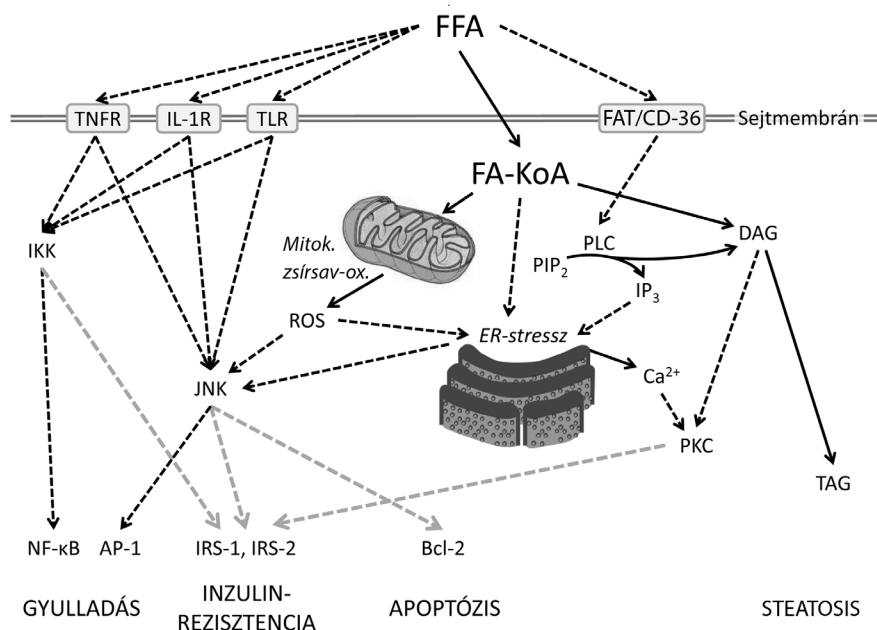
A sejtek felszínén Toll-like receptor-4-hez (TLR-4) és G-fehérjéhez kapcsolt receptorokhoz kötődő telített zsírsavak gyulladós citokinek (IL-6 és TNF- $\alpha$ ) termelését stimulálják [9]. A citokinreceptorokról induló jel-pályák pedig az inhibitor- $\kappa$ B-kináz (IKK) -komplex és a c-Jun aminoterminális kináz (JNK) aktiválása révén lépnek működésbe a nukleáris faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), valamint AP-1 transzkripciós faktorokat, amelyek a gyulladós sejtválaszt váltják ki, illetve erősítik tovább (2. ábra).

A (főként többszörösen) telítetlen zsírsavak ugyanakkor gyulladáscsökkentő hatással bírnak, ugyanis gátolják az NF- $\kappa$ B [10] működését, és csökkentik az IL-1 $\beta$ , a TNF- $\alpha$ , valamint az IL-6 termelődését [9]. A telítetlen zsírsavak antiinflammatorikus hatásához hozzájárul még a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptorok (PPAR-ek) közvetlen aktiválása is számos sejt típusban [11].

A sejtmembránt átlépő zsírsavak zsíracyl-KoA-ként kapcsolódnak be a sejt anyagcseréjébe. Ez leginkább a mitokondriumba és a peroxiszómaiba való bejutást, majd  $\beta$ -oxidációt jelent, ami nagymértékben fokozza a reaktív oxigénszármazékok (ROS) – gyulladás által már amúgy is felgyorsult – termelődését. Izomsejtekben a palmitát által indukált szuperoxid-termelés hátterében a mitokondriális  $\beta$ -oxidáció mellett a NADPH-oxidáz aktiválódását is kimutatták [12]. Ráadásul a ROS-felhalmozódás együtt jár a mitokondriális membrán áteresztőképességének fokozódásával, ami tovább növeli az organelum ROS-termelését [13]. A lipotoxicitás nem kis részben az

így kialakult oxidatív stresszen alapul. Ez ugyanis különböző stresszkinázok aktiválódásához vezet, amelyek közül legfontosabb a citokin-jelátvitel kapcsán már említett IKK és JNK, valamint a p38 mitogénaktivált proteinkináz (p38 MAPK). Hatásukra erősödik a gyulladós jelátvitel, de egyben a sejtek apoptóziskészsége is fokozódik (2. ábra).

A citoplazmában emelkedett zsíracyl-KoA-szint az ER működését is akadályozza, vagyis ER-stresszt vált ki. A lipotoxikus ER-stressz egyik elsődleges mozzanata az organelum  $Ca^{2+}$ -homeosztázisának felborulása, amiért elsősorban a foszfolipáz C (PLC) és proteinkináz C (PKC) -aktivitások emelkedése, valamint a mitokondriális károsodás tehető felelőssé [14]. A PLC-aktiválódást kiválthatja a palmitát kötődése a sejt felszíni zsírsav/transzlokáz (FAT/CD-36) receptorhoz, illetve transzporterhez [15], és az ER-stressz kialakulásában a TLR-4 zsírsavak általi stimulálása is szerepet játszik [16]. Az ER megfelelő működésének elengedhetetlen feltétele a membrán integritása, a lumen és a citoplazma elhatárolódásának fenntartása [17, 18], ezért a sejt szervecské funkciózavarához hozzájárulhat a hosszú láncú acil-KoA membrán-permeabilizáló hatása is [19]. Bármilyen mechanizmus zavarja is meg az ER működését, az mindig maga után vonja a fehérjeérés fehérjetermeléstől való lemaradását, vagyis az éretlen fehérjék lumen felhalmozódását. Éppen ez képezi az ER-stresszt érzékelő membránfehérjék (inozitolfüggő enzim-1 $\alpha$  – IRE-1 $\alpha$ , PKR-szerű ER-beli kináz – PERK és aktiváló transzkripciós faktor-6 – ATF-6) aktiválódásának alapvető stimulusát, és az általuk kezdeményezett sejtválaszt ennek megfelelően „unfolded protein



2. ábra A szabad zsírsavak sejtműködést károsító hatásai

A szabad zsírsavak (FFA) sejt felszíni receptorokhoz kötődnek, illetve a sejtbe lépésük után koenzim-A-hoz kapcsolódva (FA-KoA) metabolizálódnak. A tumor nekrozis faktor-receptor (TNFR), az interleukin-1-receptor (IL-1R), valamint a Toll-like receptor (TLR) stimulálása olyan jelátviteli utakat indít el, amelyek az inhibitor- $\kappa$ B-kináz (IKK) aktiválása révén a nukleáris faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), míg a c-Jun aminoterminális kináz (JNK) közvetítésével az AP-1 transzkripció faktor által szabályozott gének átírását fokozva váltja ki a gyulladást. A JNK emellett a Bcl-2 fehérjék foszforilálásával a sejtek apoptóziskészségét is fokozza. A zsírsav/transzlokáz receptor (FAT/CD-36) a foszfolipáz C (PLC) közvetítésével növeli az inozitol-triszfoszfát (IP<sub>3</sub>) és diglicerid (DAG) mennyiségét. Előbbi nyitja az endoplazmás reticulum (ER) kalciumcsatornáit, így emelkedik a citoplazma Ca<sup>2+</sup>-szintje, ami a DAG-gal közösen a proteinkináz C (PKC) aktiválódásához vezet. A DAG egyben a zsírsavak tárolására szolgáló trigliceridek (TAG) szintézisének intermediere is. A mitokondriális zsírsav-oxidáció erősödése növeli a reaktív oxigénszármazék(ok) (ROS) termelődését, és az oxidatív stressz a JNK aktivitását közvetlenül, illetve ER-stresszen keresztül egyaránt fokozza. Az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) fehérjék IKK, JNK és PKC általi foszforilációja az inzulinhatás gyengülését eredményezi. A sötét szaggatott vonalak aktiválást, a világos szaggatott vonalak gátlást, a folytonos vonalak pedig átalakulást jeleznek.

response”-nak (UPR) nevezik [20]. Az UPR elsősorban a fehérjetermelés és -érés egyensúlyát hivatott helyreállítani, de – különösen elhúzódó és/vagy súlyosabb ER-stressz esetén – a sejt apoptóziskészségét is fokozza. Külön kiemelendő, hogy az IRE-1 $\alpha$  útvonal révén a már emlegetett két stresszkináz, a JNK [21] és az IKK [22] is aktiválódik, vagyis a gyulladás, az oxidatív és ER-stressz ezen a ponton konvergál (2. ábra).

Jól látható tehát, hogy a sejtekben felgyülemelő zsírcil-KoA többféle módon is zavart okoz a sejt működésében, ezért protektív szerepe lehet minden olyan mechanizmusnak, amely zsírcil-KoA-felhasználással jár, és így tehermentesíti a  $\beta$ -oxidációt. A telített és telítetlen zsírsavak kiegyensúlyozott kínálata esetén ilyen menekülő útvonalként szolgálhat a trigliceridszintézis. Igaz, hogy ennek diglicerid intermediere növelheti a PKC-aktivitást, mégis egyre több adat utal arra, hogy az ectopiás zsírraktározás – a korábban uralkodó nézettel szemben – inkább védő, mintsem kiváltó vagy súlyosbító tényezője a lipotoxicitásnak [23]. Ha telítetlen zsírsavból lényegesen kevesebb áll rendelkezésre, a trigliceridszintézis elakad [24]. Ezen tud segíteni a sejt saját deszaturációs aktivitása. A deszaturázok fokozott vagy csökkent aktivitásának előnyös vagy előnytelen következményeiről elmentmondásos adatok láttak napvilágot. Ez feltehetőleg

azzal magyarázható, hogy működésükre a trigliceridraktárak zsírszövetben való felépítéséhez is szükség van, tehát a deszaturázdefektus már az elhízást lehetetlenné teszi, így megelőzheti a lipotoxicitást *in vivo*. A közvetlenül telített zsírsavakkal kezelt sejtek esetében azonban a deszaturáz aktivitás hiánya súlyosbítja a lipotoxicitást, míg a deszaturáció fokozása védőhatású [25, 26].

A telített és telítetlen zsírsavak eltérő toxicitásának sajátos magyarázatául szolgálhat az az új megfigyelés, amely szerint az ER-membrán lipidkomponensei telítettségének megváltozása önálló stresszstimulust jelent. Az IRE-1 $\alpha$  és a PERK ER-stresszreceptorok ugyanis nem csupán az éretlen fehérjék luminális felhalmozódására, hanem a membránlipidekbe beépült telített és telítetlen zsírsavak arányának előbbi javára való eltolódására is működésbe lépnek, amitől ugyancsak beindulnak az UPR-re jellemző jelátviteli útvonalak [27].

### Zsírsavtúltengés és inzulinrezisztencia

A sejt felszíni receptorhoz kötődő inzulin hatásai jelentős részben az inzulinreceptor-szubsztrát (IRS) nevű jelátviteli fehérje közvetítésével érvényesülnek a célsejtekben. Az IRS négy izoformája közül az 1-es (IRS-1) található meg a legtöbb sejt típusban, és a hormonhatás érvénye-

sülésében ennek van legáltalánosabb szerepe [28]. Az inzulin-jelátvitel részeként az IRS-1 az aktivált inzulinreceptorhoz kapcsolódik, és számos tirozinoldalláncan foszforilálódik. Ezen a ponton a szignalizáció azonban modulálható, mégpedig leginkább az IRS-1 néhány szerinoldalláncának foszforilációjával, ami a jeltovábbítást akadályozza. Az IRS-1 szerinkinázok ezért kulcsszerepet játszanak az inzulinrezisztencia kialakulásában. Közéjük tartoznak az FFA-szint-emelkedés hatására, gyulladással járó jelátviteli mechanizmusok, metabolikus, oxidatív, illetve ER-stressz révén aktiválódó stresszkinázok (elsősorban a JNK, az IKK és a PKC) is [29], amelyek tehát az IRS-1 szerinfoszforiláció fokozásával közvetlenül blokkolják az inzulinjelátvitelt (2. ábra). A jelenség felismerése új perspektívát kínál az inzulin iránt érzékenyítő („insulin szenzitizáló”) gyógyszerek fejlesztése szempontjából. A gyulladással járó jelátvitelt csökkentő általános gyulladásgátló, illetve specifikus citokinreceptor-antagonista hatóanyagok mellett növekvő érdeklődés irányul a JNK gátlószerei felé is.

Mivel a szabad zsírsavak a zsírraktárak mobilizálásakor a zsírsejtekből kerülnek a keringésbe, az FFA-szint emelkedése normális esetben csak hosszabb éhezések időszaka kora korlátozódik, és így nem interferál a jóllakottságban fokozódó inzulin-jelátvitellel. A tápanyag-túlkínálat következtében fellépő tartós zsírsavtúltengés, illetve az általa okozott lipotoxicitás viszont az egyidejűleg igénybe vett inzulin-jelátvitelt is akadályozza. A túlzott táplálékbevitel tehát paradox módon éppen a tápanyag-felhasználást és -raktározást vezénylő jóllakotásghormon hatásosságát csökkenti, ami nyilván öröki körök kialakulásának veszélyét hordozza.

## Zsírsavtúltengés és $\beta$ -sejt-károsodás

Az inzulinrezisztencia egyre növekvő terhelést jelent a  $\beta$ -sejtek számára, a metabolikus egyensúly fenntartása ugyanis csak fokozott inzulinszekrécióval (hyperinsulinaemia) lehetséges. Szerencsés genetikai konstelláció esetén a  $\beta$ -sejtek jól alkalmazkodnak a megnövekedett terheléshez, és ez az állapot tartósan stabilizálódhat. A zsírsavtúltengés azonban ennek esélyét is rontja, mivel a lipotoxicitás a  $\beta$ -sejteket is érinti, csökkentve adaptációs képességüket, illetve fokozva apoptóziskészségüket. Mivel a tartósan magas vércukorszint önmagában ártalmas a  $\beta$ -sejtekre (glükotoxicitás), és ezt a zsírsavtúltengés okozta károsodás (lipotoxicitás) jelentősen erősíti, e sejtek esetében igen gyakran vizsgálják a kombinált noxa hatásait (glükolipotoxicitás).

Átmeneti FFA-szint-emelkedés akár az inzulintermelés fiziológiai stimulusának is tekinthető, amennyiben a tápanyagkínálat jelzéseként pozitívan befolyásolja a  $\beta$ -sejtek működését (glükóz által kiváltott inzulinszekrécióját), és még a  $\beta$ -sejt-tömeget is inkább növeli [30]. Ezeket az előnyös hatásokat elsősorban sejtfelszíni (szabadzsírsav-receptor-1 – FFAR-1 –, más néven G-fehérjéhez kapcsolt receptor-40 – GPR-40) és sejten belüli

(peroxiszómaproliferátor-receptor – PPAR- $\alpha$  és - $\gamma$ ) receptorokon keresztül fejti ki. Tartós zsírsavtúltengés azonban akadályozza a  $\beta$ -sejt-funkciót és csökkenti a  $\beta$ -sejt-tömeget [30]. Ilyenkor ugyanis dominánssá válnak a negatív hatások, amelyek a már részletezett oxidatív és ER-stressz közvetítésével érvényesülnek. A telítetlen zsírsavak protektív szerepe itt is tetten érhető, ugyanis hatásukra nő, míg telített zsírsavak hatására csökken az előnyös hatásokat közvetítő FFAR-1/GPR-40 expressziója [31].

Az inzulin a  $\beta$ -sejtek fontos növekedési faktora, amely túlélési stimulust biztosítva akadályozza az apoptózist, és ezzel is növeli a  $\beta$ -sejt-tömeget [32]. Az inzulinrezisztencia ezért magukban a  $\beta$ -sejtekben is fontos, és sajátos módon járul hozzá a diabetes kialakulásához. Bár az inzulin és az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1)  $\beta$ -sejtekben zajló jelátvitelében kimutatták a korábban említett IRS-1 közreműködését is [33], e sejtek inzulinrezisztenciájában inkább az IRS-2 szerinfoszforilációjának tulajdonítanak kiemelt szerepet [34]. Ezzel függ össze, hogy az IRS-1 hiányát az IRS-2 indukciójával kompenzálják, ami helyreállítja az inzulin túlélést és proliferációt kiváltó hatásait [35]. A  $\beta$ -sejtek lipotoxicitásának további sajátossága, hogy az inzulinrezisztenciáért és apoptózisindukcióért a stresszkinázok közül itt elsősorban a p38 MAPK felelős [36]. Bár egyes tanulmányok a JNK-aktiválódás  $\beta$ -sejtek károsodásában betöltött szerepét megkérdőjelezzik, vagy annak éppen túlélést erősítő funkcióját mutatják [37, 38], az adatok inkább azt támasztják alá, hogy ez a tényező itt is gátolja az adaptációt [39].

## Következtetések

Egyre több ismerettel rendelkezünk a tartósan magas szabadzsírsav-szint sejtekre gyakorolt hatásairól, beleértve azok molekuláris mechanizmusait és patológiás konzekvenciáit. Az elhízáshoz kapcsolódó diabetes szempontjából különösen érdekes, hogy a lipotoxicitás csökkenti a sejtek inzulin iránti érzékenységét, és ezzel egyidejűleg akadályozza a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek inzulintermelését és -túlélését. Mivel az inzulinrezisztencia, a  $\beta$ -sejt-diszfunkció és a  $\beta$ -sejt-halál a diabetes sarokkövei, nem meglepő, hogy a zsírsavtúltengésnek központi szerepet tulajdonítanak a betegség patomechanizmusában.

A lipotoxicitásra irányuló kutatások számos, korábban is megfigyelt összefüggésre adnak új magyarázatot, és az elhízáshoz kapcsolódó anyagcsere-betegségek megelőzésének, illetve gyógyításának új stratégiáit kínálják. A telített és telítetlen zsírsavak eltérő hatásainak és együttes hatásainak tanulmányozása paradigmaváltást eredményezhet az ectopiás zsírfelhalmozódás patológiás funkciójának megítélésében is. A telítetlen zsírsavak ugyanis részben éppen a trigliceridszintézis elősegítésével enyhítik a zsírcil-KoA felhalmozódását a sejtekben, vagyis a

korábban destruktívnak tekintett steatosis a jelek szerint inkább protektív.

A zsírsavak által indukált és káros sejtválaszokat generáló jelátviteli folyamatok a metabolikus szindróma és a diabetes terápiájának új célpontjait kínálják. Idetartoznak a gyulladáshoz citokinek receptorai és a róluk kiinduló pályák komponensei (például interleukin-1-receptor, IL-1R [40], IKK/NF- $\kappa$ B [41]) és különösen a JNK [42, 43]. Az egyik legelterjedtebb antidiabetikumról, a metforminról is kimutatták, hogy különböző stresszállapotokban gátolja a JNK aktiválódását, ami összefügghet a sejtvédő hatásával [44–46]. A terület minél alaposabb megismerése és a kínáló terápiai lehetőségek kiaknázása mindenképpen növeli a „diabetespandémia” megfékezésének esélyét.

**Anyagi támogatás:** A közleményhez kapcsolódó kutatómunka az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA 106060) támogatásával folyik.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekeltségek:** A szerzőnek nincsenek érdekeltségei, amelyek a kézirat beérkezését megelőző három évben hatásal lehettek a cikk megírására.

## Irodalom

- [1] *Hu, F. B.*: Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care*, 2011, *34*(6), 1249–1257.
- [2] *Ye, J.*: Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front. Med.*, 2013, *7*(1), 14–24.
- [3] *Li, H., Yu, X.*: Emerging role of JNK in insulin resistance. *Curr. Diabetes Rev.*, 2013, *9*(5), 422–428.
- [4] *Fain, J. N.*: Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam. Horm.*, 2006, *74*, 443–477.
- [5] *Yuzefovych, L., Wilson, G., Rachek, L.*: Different effects of oleate vs. palmitate on mitochondrial function, apoptosis, and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells: role of oxidative stress. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, *299*(6), E1096–E1105.
- [6] *Müller, T. A., LeBrasseur, N. K., Cote, G. M., et al.*: Oleate prevents palmitate-induced cytotoxic stress in cardiac myocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, *336*(1), 309–315.
- [7] *Sieber, J., Lindenmeyer, M. T., Kampe, K., et al.*: Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2010, *299*(4), F821–F829.
- [8] *Ganguly, R., Pierce, G. N.*: The toxicity of dietary trans fats. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, *78*, 170–176.
- [9] *Volpe, C. M., Nogueira-Machado, J. A.*: The dual role of free fatty acid signaling in inflammation and therapeutics. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, 2013, *7*(3), 189–197.
- [10] *Schumann, J., Fuhrmann, H.*: Impairment of NF $\kappa$ B activity by unsaturated fatty acids. *Int. Immunopharmacol.*, 2010, *10*(8), 978–984.
- [11] *la Cour Poulsen, L., Siersbaek, M., Mandrup, S.*: PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2012, *23*(6), 631–639.
- [12] *Lambertucci, R. H., Hirabara, S. M., Silveira Ldos, R., et al.*: Palmitate increases superoxide production through mitochondrial electron transport chain and NADPH oxidase activity in skeletal muscle cells. *J. Cell. Physiol.*, 2008, *216*(3), 796–804.
- [13] *Kosbikin, V., Dai, F. F., Robson-Doucette, C. A., et al.*: Limited mitochondrial permeabilization is an early manifestation of palmitate-induced lipotoxicity in pancreatic  $\beta$ -cells. *J. Biol. Chem.*, 2008, *283*(12), 7936–7948.
- [14] *Xu, S., Nam, S. M., Kim, J. H., et al.*: Palmitate induces ER calcium depletion and apoptosis in mouse podocytes subsequent to mitochondrial oxidative stress. *Cell Death Dis.*, 2015, *6*, e1976.
- [15] *Febbraio, M., Silverstein, R. L.*: CD36: implications in cardiovascular disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2007, *39*(11), 2012–2030.
- [16] *Kim, J. A., Jang, H. J., Hwang, D. H.*: Toll-like receptor 4-induced endoplasmic reticulum stress contributes to impairment of vasodilator action of insulin. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2015, *309*(9), E767–E776.
- [17] *Csala, M., Marcolongo, P., Lizák, B., et al.*: Transport and transporters in the endoplasmic reticulum. *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, *1768*(6), 1325–1341.
- [18] *Csala, M., Kereszturi, E., Mandl, J., et al.*: The endoplasmic reticulum as the extracellular space inside the cell: role in protein folding and glycosylation. *Antioxid. Redox Signal.*, 2012, *16*(10), 1100–1108.
- [19] *Bánhegyi, G., Csala, M., Mandl, J., et al.*: Fatty acyl-CoA esters and the permeability of rat liver microsomal vesicles. *Biochem. J.*, 1996, *320*(Pt 1), 343–344.
- [20] *Mandl, J., Mészáros, T., Bánhegyi, G., et al.*: Endoplasmic reticulum: nutrient sensor in physiology and pathology. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2009, *20*(4), 194–201.
- [21] *Urano, F., Wang, X., Bertolotti, A., et al.*: Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 2000, *287*(5453), 664–666.
- [22] *Hu, P., Han, Z., Couvillon, A. D., et al.*: Autocrine tumor necrosis factor alpha links endoplasmic reticulum stress to the membrane death receptor pathway through IRE1 $\alpha$ -mediated NF- $\kappa$ B activation and down-regulation of TRAF2 expression. *Mol. Cell. Biol.*, 2006, *26*(8), 3071–3084.
- [23] *Zambó, V., Simon-Szabó, L., Szélényi, P., et al.*: Lipotoxicity in the liver. *World J. Hepatol.*, 2013, *5*(10), 550–557.
- [24] *Mantzaris, M. D., Tsianos, E. V., Galaris, D.*: Interruption of triacylglycerol synthesis in the endoplasmic reticulum is the initiating event for saturated fatty acid-induced lipotoxicity in liver cells. *FEBS J.*, 2011, *278*(3), 519–530.
- [25] *Peter, A., Weigert, C., Staiger, H., et al.*: Individual stearoyl-CoA desaturase 1 expression modulates endoplasmic reticulum stress and inflammation in human myotubes and is associated with skeletal muscle lipid storage and insulin sensitivity in vivo. *Diabetes*, 2009, *58*(8), 1757–1765.
- [26] *Green, C. D., Olson, L. K.*: Modulation of palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells by stearoyl-CoA desaturase and Elovl6. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2011, *300*(4), E640–E649.
- [27] *Volmer, R., van der Ploeg, K., Ron, D.*: Membrane lipid saturation activates endoplasmic reticulum unfolded protein response transducers through their transmembrane domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2013, *110*(12), 4628–4633.
- [28] *Giovannone, B., Scaldaferrri, M. L., Federici, M., et al.*: Insulin receptor substrate (IRS) transduction system: distinct and overlapping signaling potential. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2000, *16*(6), 434–441.
- [29] *Ragheb, R., Shanab, G. M., Medhat, A. M., et al.*: Free fatty acid-induced muscle insulin resistance and glucose uptake dysfunction: evidence for PKC activation and oxidative stress-activated signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, *389*(2), 211–216.
- [30] *Sharma, R. B., Alonso, L. C.*: Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr. Diab. Rep.*, 2014, *14*(6), 492.

- [31] *Tuo, Y., Feng, D. D., Wang, D. F., et al.*: Long-term in vitro treatment of INS-1 rat pancreatic  $\beta$ -cells by unsaturated free fatty acids protects cells against gluco- and lipotoxicities via activation of GPR40 receptors. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2012, 39(5), 423–428.
- [32] *Withers, D. J., Burks, D. J., Towery, H. H., et al.*: Irs-2 coordinates Igf-1 receptor-mediated  $\beta$ -cell development and peripheral insulin signalling. *Nat. Genet.*, 1999, 23(1), 32–40.
- [33] *Kulkarni, R. N.*: Receptors for insulin and insulin-like growth factor-1 and insulin receptor substrate-1 mediate pathways that regulate islet function. *Biochem. Soc. Trans.*, 2002, 30(2), 317–322.
- [34] *Lee, Y. H., White, M. F.*: Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch. Pharm. Res.*, 2004, 27(4), 361–370.
- [35] *Hennige, A. M., Ozcan, U., Okada, T., et al.*: Alterations in growth and apoptosis of insulin receptor substrate-1-deficient  $\beta$ -cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 289(2), E337–E346.
- [36] *Zhou, L., Cai, X., Han, X., et al.*: P38 plays an important role in glucolipotoxicity-induced apoptosis in INS-1 cells. *J. Diabetes Res.*, 2014, 2014, 834528.
- [37] *Nemcova-Furstova, V., Balusikova, K., Sramek, J., et al.*: Caspase-2 and JNK activated by saturated fatty acids are not involved in apoptosis induction but modulate ER stress in human pancreatic  $\beta$ -cells. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2013, 31(2–3), 277–289.
- [38] *Prause, M., Christensen, D. P., Billestrup, N., et al.*: JNK1 protects against glucolipotoxicity-mediated beta-cell apoptosis. *PLoS ONE*, 2014, 9(1), e87067.
- [39] *Chan, J. Y., Luzuriaga, J., Maxwell, E. L., et al.*: The balance between adaptive and apoptotic unfolded protein responses regulates  $\beta$ -cell death under ER stress conditions through XBP1, CHOP and JNK. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015, 413, 189–201.
- [40] *Akash, M. S., Shen, Q., Rehman, K., et al.*: Interleukin-1 receptor antagonist: a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J. Pharm. Sci.*, 2012, 101(5), 1647–1658.
- [41] *Ruan, H., Pownall, H. J.*: The adipocyte IKK/NF $\kappa$ B pathway: a therapeutic target for insulin resistance. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2009, 10(4), 346–352.
- [42] *Kumar, A., Singh, U. K., Kimi, S. G., et al.*: JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases. *Future Med. Chem.*, 2015, 7(15), 2065–2086.
- [43] *Simon-Szabó, L., Kokas, M., Greff, Z., et al.*: Novel compounds reducing IRS-1 serine phosphorylation for treatment of diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26(2), 424–428.
- [44] *Conde de la Rosa, L., Vrenken, T. E., Buist-Homan, M., et al.*: Metformin protects primary rat hepatocytes against oxidative stress-induced apoptosis. *Pharmacol. Res. Perspect.*, 2015, 3(2), e00125.
- [45] *Kim, Y. H., Hwang, J. H., Kim, K. S., et al.*: Metformin ameliorates acetaminophen hepatotoxicity via Gadd45 $\beta$ -dependent regulation of JNK signaling in mice. *J. Hepatol.*, 2015, 63(1), 75–82.
- [46] *Simon-Szabó, L., Kokas, M., Mandl, J., et al.*: Metformin attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, serine phosphorylation of IRS-1 and apoptosis in rat insulinoma cells. *PLoS ONE*, 2014, 9(6), e97868.

(Csala Miklós dr.,  
Budapest, Pf. 2, 1428  
e-mail: csala.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

## A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu**  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**