

A neurohormonális szabályozások szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában tartós stresszben

MOLNÁR Ildikó

THE ROLE OF NEUROHORMONAL REGULATION IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN CHRONIC STRESS

A tartós stressz napjainkban alig kerülhető el. Számos betegség kialakulásában játszik szerepet a kóros neurohormonális szabályozás: elhízás, cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes mellitus, depresszió, daganatos betegségek, gyulladások, allergia. Két nagy szabályozórendszer vesz részt a stressz során bekövetkező neuroendokrin változásokban: a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer. Az adrenocorticalis rendszer tartós aktiválódása inzulinrezisztenciához és obesitashoz vezet, amihez vascularis, arterioscleroticus és gyulladásos tünetek társulnak. A kórfolyamatok korai felismerése és a fokozott fizikai aktivitás jelentheti a fent említett leggyakoribb betegségek igazi megelőzését.

**stressz,
hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely,
szimpatikus idegrendszer, obesitas,
inzulinrezisztencia**

The effects of the chronic stress could not be avoided recently. The pathognomic regulation of the neurohormonal events is responsible for the manifestation of diseases such as obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus type 2, depression, tumors, inflammations, allergy. Two major regulatory systems are involved in the neuroendocrine alterations caused by stress: the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous systems. The chronic activation of the adrenocortical system leads to insulin resistance and obesity associating with vascular, arteriosclerotic and inflammatory symptoms. The revealing of the pathognomic events on time and the enhanced physical activity may provide the effective prevention of these frequent diseases.

**stress,
hypothalamic-pituitary-adrenal axis,
sympathetic nervous system, obesity,
insulin resistance**

dr. Molnár Ildikó: Immunendokrinológia, EndoMed/Immunoendocrinology, EndoMed;
H-4032 Debrecen, Bem tér 18/C. E-mail: molil@endomed.hu

Érkezett: 2009. január 20.

Elfogadva: 2009. április 4.

Az élő szervezetet számos külső és belső inger, vagyis stresszorhatások érik. A stressz folyamata biztosítja, hogy ezekkel a stresszorhatásokkal szemben az egyén megvédhesse szervezetének belső állandóságát, úgynevezett homeosztázisát. A védekezés egyúttal az egyénben alkalmazkodási folyamatot indít el, amelyet adaptációnak neveznek. Az egyén homeosztázisának fenntartását különböző szabályozási rendszerek biztosítják, amelyek különféle strukturális – molekuláris, neurohormonális, immunológiai és viselkedési – szinten működnek (1). A szervezetnek a stresszorhatásokra adott válaszkészségét, vagyis az adaptív válaszok összességét allosztázisnak nevezik. A stresszorhatás időtartama szerint a stressz lehet akut vagy krónikus. Az akut stressz szerepe a szervezet túlélésének biztosítása, az akut ingerhatással szembeni védelem, ami gyors, intenzív szimpatikus idegrendszeri és adrenalis aktivitást vált ki. *Selye János*

több mint 70 évvel ezelőtt már részletesen leírta a stressz kórfolyamatát.

A folyamat, tartós stressz során a neuroendokrin folyamatok metabolikus és pszichés eltérésekhez vezetnek, károsítva az adaptáció folyamatát. Ennek szerepe különösen fontos napjainkban, mert a felgyorsult esemény-kihívás ingerek számos esetben eredményeznek olyan adaptációs zavart, amely hozzájárul az úgynevezett civilizációs betegségek kialakulásához (2, 3). E betegségek közül kiemelkedően magas a szív- és érrendszeri károsodás, a pszichés zavar, az allergia és a daganat, illetve az elhízással, fertilitási zavarral járó neuroendokrin betegségek előfordulása. A tartós stressz állandó kihívást jelent az egyén neuroendokrin szabályozórendszerei számára. A neuroendokrin folyamatok tartós aktiválódása lokális (például érfa, zsír- és izomszövet, máj, szimpatikus és autonóm idegrendszer) szervi károsodásokhoz vezető kórfolyamatokat indít el.

A stresszválasz centrális és perifériás effektor részei

Két nagy neuroendokrin szabályozási rendszer alkotja a stresszválasz effektor részét: a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) tengely és a szimpatikus idegrendszer.

Hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely

Goldstein és munkatársai a HPA-tengelyen belül megkülönböztetnek adrenocorticalis és adrenomedullaris rendszereket (4). A HPA-tengely centrális effektor részét a hypothalamus parvocellularis és paraventricularis magjaiból kiinduló neuronok alkotják, amelyek a

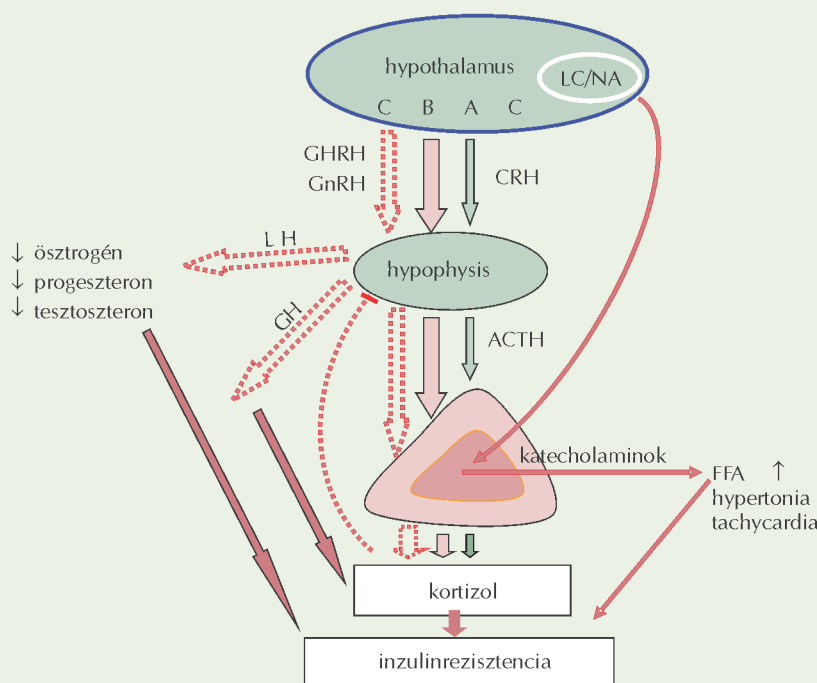
CRH-t (corticotropin releasing hormone) és az AVP (arginin-vazopresszin) hormont termelik. A CRH anorexigén hatású, 41 aminosavból álló fehérje, és specifikus receptorához kötődik: CRH-R1 és CRH-R2, amelyek a G-protein receptorcsaládhoz tartoznak. A CRH-R1 előfordul az elülső hypophysis, a neocortex, a cerebellum, a mellékvese, a bőr, az ovariumok és a testisek szöveteiben, de megtalálható a hízó- és az endothelsejteken is (5). A CRH-R2 receptorok megtalálhatók a perifériás erekben, az izomzatban, a gastrointestinalis rendszerben és a szívben, illetve az agy subcorticalis struktúráiban, a hypothalamusban, az agytörzsben. CRH-szekréción azonban nemcsak centrálisan, hanem perifériálisan is megfigyelhető, a szimpatikus idegvégződések postganglionaris neuronvégződéseiből, a leukocytaktivációnál és az endothelsejtekből (szöveti CRH).

A CRH a hypophysisben az ACTH (adrenokortikotrop hormon), majd az ACTH a mellékvesekéregben glükokortikoid hormon (és kismértékben aldosteron) szekréciónját váltja ki. Az emelkedett kortizolszint gátolja a növekedési és a gonadotropin releasing hormonok (GHRH, GnRH), valamint a hypophysisben a thyreoideastimuláló, luteinizáló és növekedési hormonok (TSH, LH, GH) szekréciónját.

Akut és krónikus stresszben eltérő a HPA-tengely aktivitásának mértéke, amit a különböző időpontokban mért kortizolszintek jeleznek. Az ép HPA-tengely aktivitása kismértékű stresszben normális reggeli és délutáni, majd alacsony éjszakai kortizolszinteket mutat, mert érvényesül a kortizol negatív feed-back hatása a hypothalamus-hypophysis glükokortikoidreceptoraira (GR). Akut stresszben a délutáni kortizolszint jelentősen csökken, míg tartós stresszben a reggeli értékek is alacsonyak (1. ábra) (6). A glükokortikoidok által kiváltott centrális negatív feed-back reakcióban egy gyors, nem genomsteroidhatás érvényesül, amelyben az endocannabinoidok mediátor szerepet töltenek be (7). Az endocannabinoidok a HPA-tengely aktivitásának gátlása révén új terápiás lehetőséget jelenthetnek a mániás betegségekben (8).

1. ÁBRA

A hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely aktivitásának és a kortizolszinteknek a változása alacsony, akut és krónikus stresszállapotok esetén. A: Alacsony stresszállapotban a CRH-szekréción az ACTH-n keresztül a kortizolszint normáltartományon belüli emelkedését idézi elő. Szimpatikus idegrendszeri tünetek nincsenek. B: Akut stresszállapotban a CRH-szekréción az ACTH- és a kortizolszint fokozott emelkedésével jár, amihez 24 órán belül inzulinrezisztencia társul emelkedett FFA-szintekkel (a szimpatikus idegrendszeri tünetegyüttes ekkor már nem észlelhető). C: Krónikus stresszállapotban a CRH-ACTH-kortizol „kiégett” alacsony szintjei észlelhetők, és hiányzik a kortizol negatív feed-back hatása. Csökken a növekedési és gonadalis releasing hormonok szintje (GHRH, GnRH). Tartós szimpatikus idegrendszeri tünetegyüttes észlelhető hypertoniával, tachycardiával, emelkedett zsírsavszintekkel és szisztémás inzulinrezisztenciával



CRH: corticotropin releasing hormone; ACTH: adrenokortikotrop hormon; GHRH: growth hormone releasing hormone; GnRH: gonadotropin releasing hormone; LH: luteinizáló hormon; GH: growth hormone; FFA: szabad zsírsav (free fat acid); LC/NA: locus ceruleus/noradrenerg szimpatikus idegrendszer centrális része.

.....> : hatás hiánya; —> : hatás jelenléte;| : gátló hatás hiánya

Szimpatikus idegrendszer

A szimpatikus idegrendszer centrális noradrenerg neuronjai az agytörzs locus ceruleus/noradrenalin (LC/NE)

területéről erednek. A szimpatikus idegrendszer szabályozóhormonjai a mellékvese medullaris állományában, a postganglionaris idegvégződésekből és a targetsejtekből szekretálódó noradrenalin és adrenalin. Az adrenerg receptorokon keresztül a noradrenalin és az adrenalin érrendszeri (hypertonia), cardialis (ritmuszavar, myopathia) tüneteket és fokozott lipolízist (szabadzsírsavszint-emelkedést) okoznak (9).

A szimpatikus idegrendszer fokozódása a tartós stressz során emelkedett NGF- (nerve growth factor) szintekkel jár (10). Az NGF neurotrop faktor jelentős trofikus hatást gyakorol a szimpatikus neuronokra, befolyásolja a postnatalis életben ezeknek a neuronoknak a kialakulását, differenciálódását. NGF-szekrécióna számos nem idegi eredetű sejt is képes, például a csontvelői eredetű sejtek (lymphocyták, neutrophil, basophil és eosinophil sejtek), epithelsejtek, endothelsejtek, antigénprezentáló sejtek és adipocyták (11). Az NGF képes a HPA-tengely stimulációjára, és hasonlóan az inzulinhoz, hatása tirozinkináz-receptorokon keresztül érvényesül (12).

Mindkét rendszer – a HPA-tengely és a szimpatikus idegrendszer – perifériás effektor része a mellékvesében végződik. A glükokortikoidot (kortizol) és a katecholamint (noradrenalin, adrenalin) stresszhormonoknak is nevezik (13). A két szabályozási kör között szoros kapcsolat van. A CRH és a noradrenalin kölcsönösen gátolják egymás hatását.

A stressz során a kolinerg és szerotonerg szabályozások is érintettek, amelyek stimuláló hatással bírnak, míg a GABA/BZD (γ -aminovajsav/benzodiazepin) és a POMC (proopiomelanokortin) gátolják a stresszfolyamatokat.

Neuroendokrin folyamatok az inzulinrezisztencia kialakulásában

A kortizol szisztémás és lokális, szöveti hatásai

Az inzulinrezisztencia kialakulásában különböző neuroendokrin szabályozások együttes hatása nyilvánulhat meg, amelyek tartós stressz során aktiválódnak. A kortizolszint emelkedése a májban glükogenolízis révén fokozza a glükóz vérbe kerülését. A kortizol hatása gátolja az inzulin hatását a glikogénszintetázon keresztül a vázizmokban és fokozza a zsírszövet lipolízisét. Az inzulinrezisztencia kiindulási alapot jelent az elhízásra, a kóros glükózmetabolizmusra, a szabad zsírsavak (FFA) szintjének emelkedésére és az emelkedett inzulinszintek kialakulására (14). Elhízásban az anyagcsere-állapot gyulladós folyamatokat indít el az erekben, ami érinti a vér- és szívizomzatot, a májat és a reprodukciós rendszert. A HPA-tengely fokozott aktivitása tartós stressz kapcsán később átcsap „burn out” állapotba, alacsony kortizol- és nemihormon-szintekkel, emelkedett inzulinszinttel és hemodinamikai eltérésekkel (15). A kialakult kóros HPA-tengely „kiégett” aktivitása – az alacsony növekedési, nemihor-

mon-szintek és a szimpatikus idegrendszer fokozott aktivitása, emelkedett FFA-szintek révén – vezet az inzulinrezisztencia szisztémássá válásához. A centrális GR-re gyakorolt negatív feed-back kiesése felgyorsítja a folyamatot.

A glükokortikoidszint emelkedése közvetlenül gátolja az inzulin hatását a vázizomzatban, a zsírszövetben és a májban (6). A megemelkedett kortizolszint fokozza a glikogén felhalmozódását a sejtekben (a glikogénszintetáz-aktivitás fokozódásán keresztül), gátolja a glükóz felvételét (a glükóztranszporter gátlása révén) és emeli az FFA-szinteket. Az inzulin hatásával interferáló kortizolhatás már 24 órán belül érvényesül.

A HPA-tengely fokozott aktivitása kezdetben szisztémás kortizolszint-emelkedést okoz, amelynek szöveti szintje később módosul, különösen a máj-, izom-, zsírszövetekben és a vesékben a jelentős perifériás kortizolmetabolizmus miatt. Így a lokálisan kialakult inzulinrezisztencia hátterében a 11- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11- β -HSD) enzim szerepe alapvető (16). Az enzimnek két izotípusa van, az alacsony receptoraffinitású 11- β -HSD1 (11-ketoreduktáz) és a magas affinitással bíró 11- β -HSD2 (11- β -dehidrogenáz), és számos sejtben, szövetben előfordulnak (máj, zsír, vese, tüdő, ér-fal, központi idegrendszer, nyálmirigy). A 11- β -HSD1 játszik szerepet az aktív kortizol szöveti inaktiválásában, a kortizol \rightarrow kortizon átalakítás révén, míg a 11-ketoreduktáz típus felelős a lokális kortizolszint-emelkedésért a kortizon \rightarrow kortizol átalakítás révén. Ezzel magyarázható elhízásban a kortizolszint lokális emelkedése a hasi zsírszövetben és a májban, ami lokális inzulinrezisztencia kialakulásához vezet. A 11- β -HSD enzimnek van szerepe abban, hogy a metabolikus szindrómában normális kortizolszint észlelhető, ellenében a cushingoid tüneteknél mért emelkedett értékekkel. A 11- β -dehidrogenáz kortizolt inaktiváló szerepe érvényesül a vesében, a colonban és a nyálmirigyben (17).

Az aldosteron szerepe

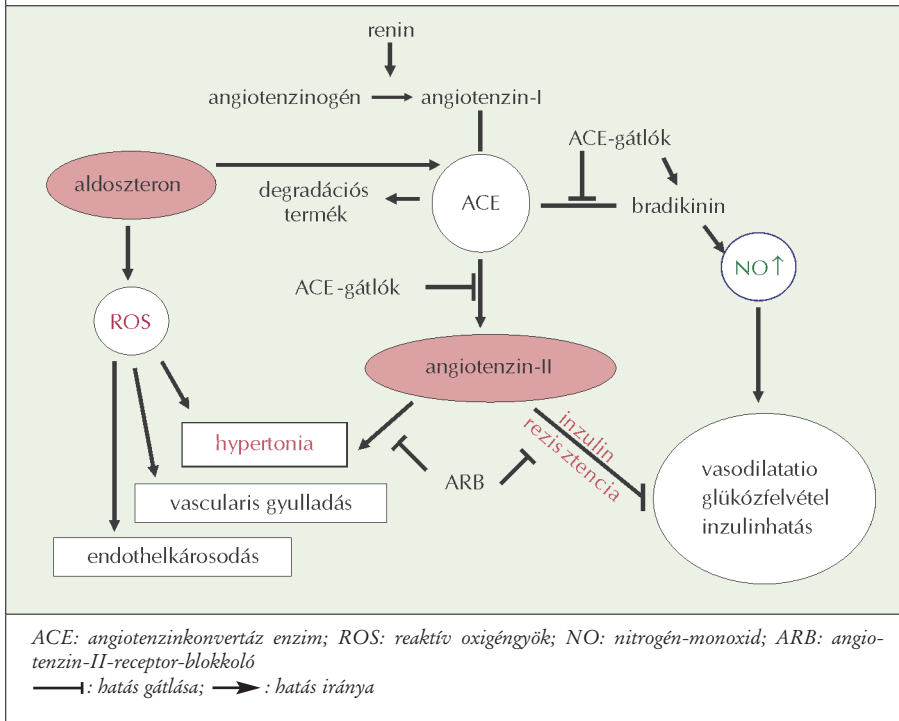
Az újabb eredmények kimutatták a renin-angiotenzin-aldosteron szisztéma (RAAS) szerepét az inzulinrezisztencia kialakulásában. Az angiotenzin-II-hatás érvényesülése az 1-es típusú receptorán (AT_1) keresztül fokozza a mineralokortikoid aldosteron termelődését, a reaktív oxigéngyökök (ROS) mennyiségét és a bradikinin-, nitrogén-monoxid-szintek emelkedését (18) (2. ábra). A RAAS-szabályozás mellett az aldosteronszekrécióna kismértékben ACTH-függő, vagyis a

A tartós stressz állandó kihívást jelent az egyén neuroendokrin szabályozó-rendszerei számára.

A glükokortikoidszint emelkedése közvetlenül gátolja az inzulin hatását a vázizomzatban, a zsírszövetben és a májban.

2. ÁBRA

Az aldosteron szerepe a lokális inzulinrezisztencia és érkárosodás kialakulásában. Az aldosteron az angiotenzinkonvertázon keresztül hipertóniát okoz. Az angiotenzin-II gátolja az inzulin hatását és hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához. A reaktív oxigéngyökök fokozásával részt vesz az endothelkárosodás és a vascularis gyulladások létrejöttében



ACE: angiotenzinkonvertáz enzim; ROS: reaktív oxigéngyök; NO: nitrogén-monoxid; ARB: angiotenzin-II-receptor-blokkoló
 —|: hatás gátlása; —>: hatás iránya

A HPA-tengely aktivációja gátolja a reproduktív rendszer hormonjainak szekrécióját.

HPA-tengely szerepe is érvényesül. Az AT₁ receptorok kimutathatók a vázizomzatban, a májban, az endothel-sejteken, a myocytákon és adipocytákon. Az aldosteron direkt, nem genomszerű hatása károsítja az inzulin sejten belüli aktivációs szignálfolyamatait, a glükózhomeosztázist a vázizomzatban, a zsírszövetben, a májban és a szívben, ami szisztémás inzulinrezisztencia kialakulásához vezet. Az angiotenzinkonvertáz enzim- (ACE-) gátlók és az AT₁-blokkolók javítják az inzulinérzékenységet, hasonlóan a fokozott izommunka (edzés) végzéséhez. A kedvező hatás ugyanakkor nem érinti az inzulinreceptor/IRS-1 aktivitásfokozódását, csak a későbbi sejt-szignálfolyamatokat. Marrero és munkatársai igazolták, hogy a sejtben az angiotenzin-II, ellentétben az inzulinnal, a foszforilált tirozinfehérjék defoszforilációjára képes (19). Emelkedett vércukorszint és az AGE-termékek (advanced glycoxidation end products) a proteinkináz C és B sejt-szignálfolyamatokon keresztül az AT₁-hez hasonlóan fokozzák a ROS mennyiségét, és vascularis károsodásokhoz vezetnek (19, 20).

Az aldosteron csökkenti az inzulinszekréciót és -receptorszintet, és gátolja a glükóztranszporter exp-

resszióját. Az inzulinszekréció gátlását a hypokalaemia okozza.

Az aldosteronszekréciót stimuláló anyag termelésére az adipocyták is képesek (21). Az elhízás és túlsúly gyakran társul emelkedett aldosteronszintekkel, direkt kapcsolatot mutatva az obesitas és a hipertonia között.

A nemi szteroidhormonok szerepe

A HPA-tengely aktivációja gátolja a reproduktív rendszer hormonjainak szekrécióját. A CRH gátolja a hypothalamusban a GnRH felszabadulását, míg a glükokortikoidok csökkentik az LH- és az ovarialis ösztrogén- és progeszteronszinteket, illetve a tesztoszteronszinteket. A női reproduktív szabályozás a stresszes állapot különösen érzékeny fokmérője (22). A fent leírt hormongátlások magyarázzák a stresszhez kapcsolódó hypothalamicus amenorrhoea, egyéb menseszavarok, szorongás, depresszió, anorexia vagy bulimia, hypogonadismus tüneteinek kialakulását.

A tesztoszteron- és az ösztrogénszintek közvetlenül befolyásolják az inzulinrezisztenciát. A tesztoszteronszint csökkenése férfiakban, illetve emelkedése nőkben együtt jár az inzulinrezisztencia fokozódásával. A tesztoszteron a glikogénszintetázon keresztül az inzulinhoz hasonlóan fokozza a máj és a vázizomzat glikogéntartalmát. A zsír felhalmozódását gátolja és a lipolízist elősegíti. Az adipocytáknak GR- és tesztoszteronreceptorai is vannak. A visceralis adipositas kialakulásában az alacsony tesztoszteron- és GH-szinteknek, illetve a GR-eken keresztül megnőtt kortizolhatásnak szerepe van. Nők esetében a hyperandrogenaemia a visceralis adipositas elősegítője. Nőknél a megemelkedett tesztoszteronszint társul inzulinrezisztenciával, a lokális glikogénszintetáz-aktivitás fokozódása és a glükóztranszport károsodása miatt. Az ösztrogén védőhatásának kiesése posztmenopauzáisan elősegíti a szisztémás és a vázizomban lokálisan érvényesülő inzulinrezisztencia kialakulását (18).

A PCOS (policisztás ovarium szindróma) sajátosan képviseli a különböző eredetű [GH pulzuszavar, menseszavar, adrenalis túlsúly (ösztrogénhiány), hyperinsulinaemia, elhízás] inzulinrezisztenciához vezető kórállapotokat (23). A tartós stresszállapot és a glükotoxinok (ételeinkben) számos fiatal nőnél okozhatnak PCOS-hez kapcsolódó fertilitási zavarokat, ezenkívül korai cardiovascularis kockázatot is jelentenek.

Visceralis adipositas

A zsírszövetet napjainkban aktív endokrin szervnek tekintjük. Autokrin, parakrin és endokrin szabályozásban számos citokin, aktív peptid, faktor és hormon (adipokinek) termelésére képes (24). Bármilyen lokálisan kialakult hypoxiában károsodik az adipokinek termelése, és ez macrophaginfiltrációhoz vezet. A zsírszövet jelentős pufferolóhatást gyakorol a keringésben található FFA-k és triglice-ridek szintjének alakulására (3. ábra). Az obesitas az energiaszabályozás és -bevétel közötti eltolódást jelzi, és ez a fokozott lipidraktározás irányába mutat, nemcsak a zsír-, hanem egyéb, például máj-, izom-, bőrszövetekben is. Elhízásban az adipocyták elvesztik azt a pufferolóképeségüket, hogy a zsírszövetből a vérbe kevesebb nem észterifikált FFA jusson, illetve a vérből minél több trigliceridet tudjanak eltávolítani. Ezáltal megnő a vér FFA-mennyisége és a triglice-ridek felhalmozódása a zsírszöveten kívüli egyéb szövetekben, például vázizomban, májban, pancreasban. Csökken az inzulin lebomlása a májban, gátolt a pancreas inzulinszekréciója és a vázizmokban romlik a glükóz felvétele. A kialakult hyperinsulinaemia, lipid- aemia és glükóztolerancia kölcsönösen hozzájárul az inzulinrezisztencia kórfolyamatához.

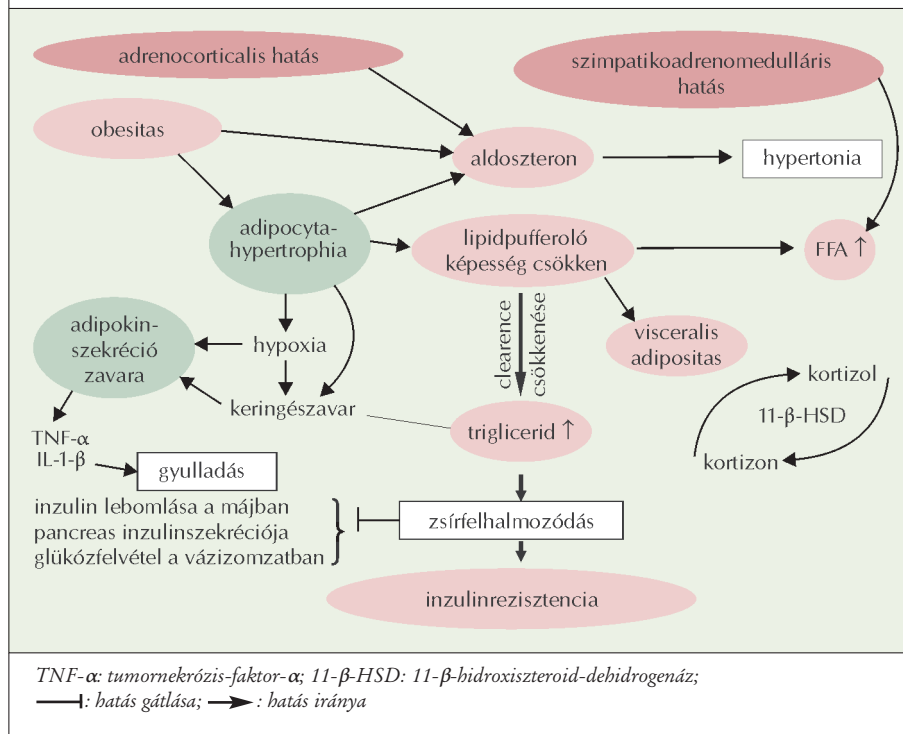
Az elhízásban a TNF- α (tumor necrosis factor- α) és az IL-6, illetve az angiotenzinogén fokozott szekréciója is megfigyelhető. A citokinek gyulladást indítanak el és a lipolízist fokozzák. Manapság az elhízás krónikus gyulladással járhat (25, 26).

Számos peptid – például leptin, ghrelin, adiponektin és rezisztin – szerepe igazolt az energiahomoeosztázis szabályozásában és a glükóz-, lipidmetabolizmusban (27). A HPA-tengely aktivitása és e peptidek hatása között kölcsönhatás áll fenn. A leptin, rezisztin és adiponektin termelésének fő forrása a zsírszövet, míg a ghrelinnek a gyomor. Az adiponektin a lipidszintézis és a glükoneogenezis gátlásával csökkenti a vér glükóz- és FFA-szintjét, ezáltal javítja a szövetek inzulinérzékenységét. A rezisztin emelkedett szintje igazolható 2-es típusú diabetesben. Miközben szoros kapcsolat mutatható ki a rezisztinszintek és a BMI (body mass index) között, az inzulinrezisztencia jelzésére csak a BMI alkalmas. A leptin mediátor szerepet tölt be a zsírszövet és a hypothalamus éhségközpontja között. A ghrelin az étvágy és az energiaigény befolyásolása mellett a növekedési hormon (GH) szekrécióját fokozza a hypophysisben.

3. ÁBRA

A fokozott adrenocorticalis és szimpatikoadrenomedulláris hatások szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában.

Elhízás során adipocytahypertrophia jön létre, és a károsodott keringés hypoxiát okoz következményes adipokinszekréció-zavarral, illetve gyulladással. Az adipocyták lipidpufferoló képessége csökken, ami zsírfelhalmozódást okoz a máj-, vázizomzat- és pancreasszövetben, és hozzájárul a szisztémás inzulinrezisztencia kialakulásához. Visceralis adipositasban a 11- β -HSD kortizon \rightarrow kortizol konverzióval okoz lokális inzulinrezisztenciát. Az adipocyták aldosterezszekréciót stimuláló anyag termelésére is képesek.



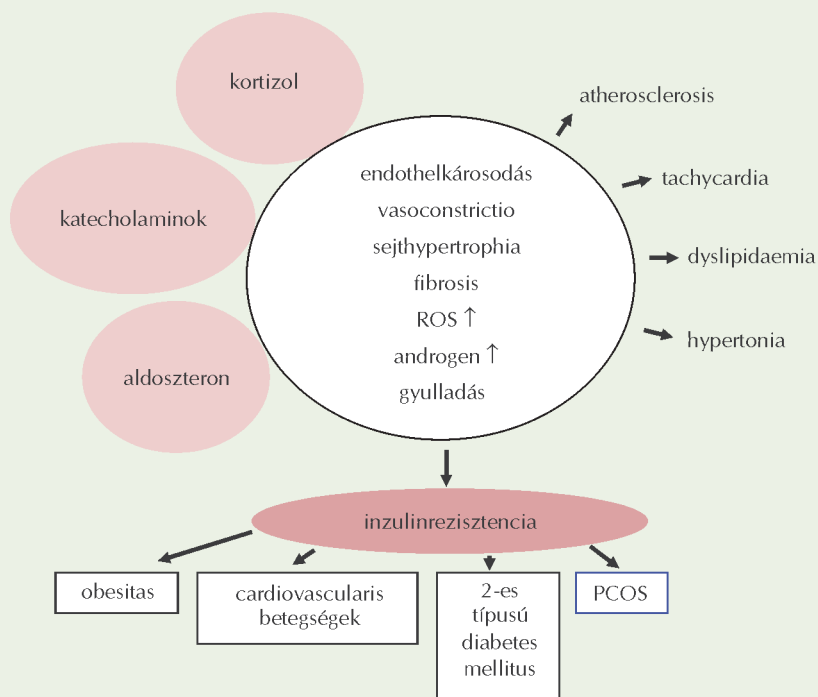
Az emelkedett FFA-szintek befolyásolják az inzulin perifériás hatását. Az inzulin azáltal segíti a glükóz felvételét a sejtbe, hogy Glut-4 (glükóztranszporter-4) áthelyezését okozza az intracelluláris térből a plazmamembránba. Az FFA-szintek a vázizomzatban és a zsírszövetben nemcsak gátolják a glikolízist, az inzulin degradációját és csökkentik az inzulinreceptorok számát, hanem gátolják az inzulinhatás sejtjezignál folyamatát is. Az inzulin sejt hatásában alapvető a tirozinok tirozinkináz okozta foszforilációja a receptor intracelluláris részén, hasonlóan az NGF sejtjezignál folyamatához. A magas FFA-szint gátolja az IRS-1 és IRS-2 (inzulinreceptor-szubsztrátok) aktivációját és a tirozin foszforilációja helyett a szerin-threonin részek foszforilációja következik be. Ez a foszfát-dilinozitol-3-kináz (PI 3-K) -Akt gén aktivációjának csökkenésével gátolja az IRS-ek mediálta Glut-4 transzlokációját (28). A visceralis típusú elhízásban lokálisan a β_3 adrenerg receptorok nagy száma mutatható ki.

A zsírszövetet napjainkban aktív endokrin szervnek tekintjük.

4. ÁBRA

Inzulinrezisztenciával kísért betegségek, amelyek kialakulásában a stresszválasz igazolható.

Stressz során a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely és a szimpatikus idegrendszer aktivitása emelkedett kortizol- és katecholaminszintekkel és kismértékben az aldoszteronszint emelkedésével jár. Mindez lokálisan endothelkárosodást, vasoconstrictiót, sejthypertrophiát, fibrosist, gyulladást vált ki, továbbá a reaktív oxigéngyökök felszaporodását és az androgénszint emelkedését eredményezi. Szisztémás hatások: hypertonia, tachycardia, dyslipidaemia, inzulinrezisztencia és atherosclerosis. A kórfolyamatok az inzulinrezisztencia kialakulásán keresztül felelősek a cardiovascularis betegségek, 2-es típusú diabetes mellitus, a policisztás ovarium szindróma és az elhízás kialakulásáért



ROS: reaktív oxigéngyökök; PCOS: policisztás ovarium szindróma

Az inzulinrezisztencia és a neuroendokrin eltérések okozta betegségek tartós stresszben

A tartós stresszben megnyilvánuló kóros adrenocorticalis és szimpatikoadrenomedulláris hormonszekréció tehető felelőssé leginkább az inzulinrezisztencia és az obesitas kialakulásáért (29–31). A fokozott aldoszteron- és kortizolszekréció, valamint a szimpatikus idegrendszeri hatások például hiperkinetikus keringést, vérnyomás-emelkedést okoznak (32). A szisztémássá váló inzulinrezisztencia, dyslipidaemia vascularis endothelkárosodást és gyulladással reagáló reakciókat eredményez (33) (4. ábra). Az inzulinhatás és a glükóz-

metabolizmus károsodása 2-es típusú diabetes mellitus manifesztálódásával jár (34). A vascularis károsodások szem-, veseszövődményekkel és lokális keringési zavarokkal járnak. A neurotrop NGF kezdeti magas, majd alacsony szintje polyneuropathiás, autonóm idegrendszeri elváltozásokkal és ulceratív állapotok létrejöttével társul (35). Felgyorsul az arteriosclerosis és az atherosclerosis folyamata, ami később akut cardialis vagy agyi történésekhez vezetve kiemelkedő morbiditási, illetve mortalitási tényezőt jelent (36, 37).

Az endothelsejtek károsodásában jelentős szerepe van a lokálisan képződő nitrogén-monoxid (NO) csökkenő mennyiségének és a NO mediálta vasodilatatio károsodásának (38). A NO képződését a nitrogén-monoxid-szintetáz segíti elő, amely enzim szabályozásában az inzulin és citokinek (például TNF-α, IL-1, IL-12) játszanak szerepet. A NO inaktivációjában az oxidatív folyamatok során termelődő ROS-nak van szerepe.

A stressz okozta inzulinrezisztencia és elhízás kiváltotta szisztémás keringési és anyagcsere-eltérések létrejöttében igen fontos a fizikai aktivitás hiánya (39). Ugyanakkor a kor és különösen a dohányzás, az alkohol elősegítik az inzulinrezisztencia kialakulását. Vagyis megfelelő fizikai aktivitással, étrenddel és életmóddal a tartós stressz szemben jelentős védelemre tehetünk szert. Természetesen

a már kialakult és betegségekhez társult inzulinrezisztenciában, különösen, ha 2-es típusú diabetes is kialakult, a gyógyszeres kezelés nélkülözhetetlen. Ez nem helyettesíti a speciális, a betegségeknek megfelelő gyógyszeres kezeléseket. Az inzulinszintet csökkentő terápiák állandó részét képezik a 2-es típusú diabetes kezelésének. Idetartozik a metformin és a thiazolidionszármazékok, például a pioglitazon-, roziglitazonkészítmények. Természetesen a dyslipidaemia kezelése is szükséges fibrát- és statinkészítményekkel. A fizikai aktivitás egyrészt javítja a vázizomzatban a glükóz felvételén keresztül az inzulinrezisztenciát is, de az allosztázisra is kedvező hatással, így a stresszoldás nem gyógyszeres lehetősége, amely csökkenti az adaptációs zavarokat.

IRODALOM

1. Pacák K, Palkovits M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: Implications for stress-related disorders. *Endocrine Rev* 2001;22:502-48.
2. Kopp MS, Skrabski Á, Székely A, Stauder A, Williams R. Chronic stress and social changes. Socioeconomic determination of chronic stress. *Ann NY Acad Sci* 2007;1113:325-38.

3. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:581-601.
4. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: A meta-analysis. *Endocrine Regulations* 2008;42:111-9.
5. Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:77-110.
6. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:427-41.
7. Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KCs, Tasker JG. Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: A fast feedback mechanism. *J Neurosci* 2003;23: 4850-57.
8. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* 2004;145:5431-8.
9. Bartness TJ, Song CK. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J Lipid Res* 2007;48:1655-72.
10. Hadjiconstantinou M, McGuire L, Duchein AM, Laskowski B, Kiecolt-Glaser J, Glaser R. Changes in plasma nerve growth factor levels in older adults associated with chronic stress. *J Neuroimmunol* 2001;116:102-6.
11. Molnár I, Bokk Á. Decreased nerve growth factor levels in hyperthyroid Graves' ophthalmopathy highlighting the role of neuroprotective factor in autoimmune thyroid diseases. *Cytokine* 2006; 35:109-14.
12. Johnson D, Lanahan A, Buck CR, Sehgal A, Morgan C, Mercer E, et al. Expression and structure of the human NGF receptor. *Cell* 1986;47:545-54.
13. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann NY Acad Sci* 1998;851:311-35.
14. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:2992-3002.
15. McBeth J, Chin YH, Silman AJ, Ray D, Morris R, Dickens C, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R992-R1000.
16. Morton N, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. In: Korbonits M (ed.). Obesity and metabolism. *Front Horm Res Basel, Karger, 2008;36:146-64.*
17. Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359-93.
18. Henriksen EJ. Improvement of insulin sensitivity by antagonism of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R974-R980.
19. Marrero MB, Fulton D, Stepp D, Stern DM. Angiotensin II-induced insulin resistance and protein tyrosine phosphatases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:2009-13.
20. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293:H2009-H23.
21. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralcorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:14211-6.
22. Kalantariidou SN, Makriganakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol* 2004;62:61-8.
23. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:781-5.
24. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology Behavior* 2008;94:206-18.
25. Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1999; 276:E849-E955.
26. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4-12.
27. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chemistry* 2004; 50:1511-25.
28. Kruszynska YT, Worrall DS, Ofrecio J, Frias JP, Macaraeg G, Olefsky JM. Fatty acid-induced insulin resistance: Decreased muscle PI3K activation but unchanged Akt phosphorylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:226-34.
29. Audikovszky M, Pados Gy. Metabolikus rizikófaktorok – metabolikus szindróma. *LAM* 2000;10:785-90.
30. Chan O, Inouye K, Akirav E, Park E, Riddell MC, Vranic M, et al. Insulin alone increases hypothalamo-pituitary-adrenal activity, and diabetes lowers peak stress responses. *Endocrinology* 2005; 146:1382-90.
31. Roberge C, Carpentier AC, Langlois MF, Baillargeon JP, Ardilouze JL, Maheux P, et al. Adrenocortical dysregulation as a major player in insulin resistance and onset of obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1465-E1478.
32. Slowik A, Turaj W, Pankiewicz J, Dziedzic T, Szermer P, Szczudlik A. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci* 2002;196:27-32.
33. Kim J, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:889-91.
34. Halmos T. Metabolikus szindróma. *Budapest: Springmed Kiadó Kft.; 2008.*
35. Chaldakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;159:57-66.
36. Christensen H, Boysen G, Johannesen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J Neurol Sci* 2004;217:175-80.
37. Black PH. The inflammatory consequences of psychologic stress: Relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Medical Hypothesis* 2006;67:879-91.
38. Kearney MT, Duncan ER, Kahn M, Wheatcroft SB. Insulin resistance and endothelial cell dysfunction: studies in mammalian models. *Exp Physiol* 2007;93.1:158-63.
39. Tsatsoulis A, Fountoulakis S. The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:196-213.



APRÓHIRDETÉS

ÁLLÁS

Szakvizsgázott vagy szakvizsga előtt álló orvosokat vár a TMÖK Balassa János Kórháza *radiológia és fül-orr-gégészeti* osztályaira.

Bérezés megbeszélés alapján. Az állások elbírálást követően azonnal betölthetők. Első és ráépített szakvizsga megszerzését támogatjuk. Orvos-nővér szállónk is van.

A jelentkezéseket dr. Muth Lajos főigazgató főorvosnak kell beküldeni (7100 Szekszárd, Béri B. Á. u. 5-7.)

További információk: Kroneraff Jánosné humánpolitikai előadó (telefon: 74/501-507, e-mail: kroneraff.janosne@tmkorhaz.hu), kórházunk honlapján (www.tmkorhaz.hu), valamint a KSZK honlapján.