

Inzulinrezisztencia – középpontban a zsírszövet

Urich Elemér

Az inzulinrezisztencia definíciószerűen az az állapot, amikor normális mennyiségű inzulin szubnormális biológiai választ vált ki. A jelenséget Hinsworth és Kerr már 1939-ben leírta, de kutatása csak az elmúlt két évtizedben került markánsabban előtérbe. Az inzulinrezisztencia a 2-es típusú diabetesnek, illetve az ennél jóval komplexebb klinikai entitást takaró metabolikus szindrómának központi patogenetikai eleme; az utóbbit épp ebből fakadóan inzulinrezisztencia-szindróma néven is szokás emlegetni. A háttérben a zsírszövet elváltozása áll. Ez az esetek zömében elhízást jelent, a kérdés mégsem egyszerűsíthető az elhízásra, ugyanis bizonyos esetekben a zsírszövet-szaporulat épp ellenkezőleg, jótékonyan hat. A jelen cikk a zsírszövet és az inzulinrezisztencia összefüggésének patofiziológiáját tárgyalja, kitér az inzulinrezisztencia terápiás befolyásolhatóságára, és erről szólva kiemeli a terápiás palettára nemrég felkerült tiazolidindion típusú vegyületek jelentőségét.

**inzulinrezisztencia, metabolikus szindróma,
2-es típusú diabetes, elhízás,
visceralis és subcutan zsírszövet,
zsírsejt-hypertrophia és -hyperplasia,
tiazolidindion, PPAR γ**

INSULIN RESISTANCE: FOCUS ON
THE ADIPOSE TISSUE

Insulin resistance is defined as a state of subnormal biological response to normal quantity of insulin. This phenomenon was first described by Hinsworth and Kerr in 1939, however it has come to the centre of interest only in the last two decades. It is the central pathogenetic factor of type 2 diabetes and the more complex clinical entity of metabolic syndrome, consequently also referred to as insulin resistance syndrome. In the background of insulin resistance alterations of the adipose tissue can be observed which clinically means obesity in most of the cases, however, this issue cannot be simplified to obesity only as increase in adipose tissue growth may be beneficial in certain cases. Current article discusses the explanation of this paradox and the pathophysiologic link between adipose tissue and insulin resistance. It also reviews the therapeutic aspects of insulin resistance emphasizing the role of thiazolidinedione type drugs having recently joined the therapeutic palette.

**insulin resistance, metabolic syndrome,
type 2 diabetes, obesity,
visceral and subcutaneous adipose tissue,
adipocyte hypertrophy and hyperplasia,
thiazolidinedione, PPAR γ**

dr. Urich Elemér (levelezési cím/correspondence): GlaxoSmithKline Kft./GlaxoSmithKline Ltd.;
H-1124 Budapest, Csörsz u. 43.

Érkezett: 2004. január 6. Elfogadva: 2004. február 27.

Az inzulinrezisztencia tömör megfogalmazás szerint az az állapot, amikor normális mennyiségű inzulin szubnormális biológiai választ vált ki, így az inzulinra jellemző anyagcserehatások elégtelen mértékben alakulnak ki. *Hinsworth és Kerr* 1939-ben írták le a jelenséget: a cukorbetegség egyharmadánál azt találták, hogy a kívülről bevitt inzulin a vártnál kisebb hatást váltott ki, azaz a betegek inzulin-érzékenysége csökkent volt (1).

Az inzulinérzékenység, illetve az inzulinrezisztencia

mérhető. Az inzulinérzékenység jelenleg legjobbnak tartott, gold standardként emlegetett mérési módszere az euglykaemiás clamp technika (2), amelynek során a sejtek inzulin mediálta glükózfelvételét határozzák meg. Ilyenkor kívülről bevitt inzulin (steady state hyperinsulinaemia előidézésével) gátolják a máj glükóztermelését, így a sejtek által felvett glükóz kizárólag a kívülről bevitt cukorból származik. Következésképp a sejtek által a glükózinfúzióból felvett cukor mennyisége jól jellemzi az inzulinérzékenységet. Popu-

lációs méretű felmérések során a könnyebben kivitelezhető, kevésbé pontos, ugyanakkor még eléggé megbízható, úgynevezett homeosztázismodell alapján alapuló becslés (homeostasis model assessment: HOMA) (3, 4) alkalmazása terjedt el. Ezzel az inzulinrezisztenciát a következőképpen számítjuk: $HOMA-IR = \text{éhomizulinkoncentráció } (\mu U/ml) \times \text{éhomivércukor-koncentráció } (mmol/l) / 22,5$. Azaz az inzulinrezisztencia annál nagyobb, minél magasabb inzulinszinttel minél magasabb vércukorérték tartható fenn. A módszer hátránya, hogy előrehaladott diabetesben az alacsony inzulinszintek miatt kevésbé megbízható.

Metabolikus szindróma

Az elmúlt tizenöt évben az inzulinrezisztencia a figyelem előterébe került. Központi patogenetikai szerepe van a 2-es típusú diabetesben, illetve az ennél jóval komplexebb klinikai entitást takaró metabolikus szindrómában (5, 6). Az utóbbit éppen emiatt inzulinrezisztencia-szindróma néven is szokás említeni. Az inzulinrezisztenciához hyperinsulinaemia társul, amit a rendelkezésre álló adatok alapján inkább következményes, kompenzatorikus állapotnak tekintenek, de mivel a két jelenség egymást erősíti, felmerül a fordított sorrend lehetősége is; ezt a kérdést még nem sikerült lezárni. A szindrómakör klasszikus, fő összetevői a glükóztolerancia, a jellegzetes összetételű dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia, csökkent HDL-szint, emelkedett kicsi, denz LDL-szint), a hipertónia és a hasi régióra koncentrálódó, centrális elhízás, amelyekhez későbbiekben csatlakozott a hiperkoagulabilitás (emelkedett PAI-1-szint, emelkedett szérumfibrinogénszint), a microalbuminuria, a gyulladásos markerek (például a C-reaktív protein) szintjének növekedése és a hyperurikaemia. Az előbbieket az atherosclerosis klasszikus, az utóbbiakat az érlemezésedés „új keletű” rizikófaktoraiént (és markereiként) tartják számon, és mindezek együtt erősen fokozott cardiovascularis rizikót jelentenek. A hipertónia, a dyslipidaemia és a glükóztolerancia (elsősorban a posztprandiális hyperglykaemia) oxidatív stresszt jelentenek az érfalra, ami endotheldiszfunkciót hoz létre. Ennek során az endothel alapvető funkcionális sajátosságai megváltoznak: a nyugalmi antiinflammatorikus, antiproliferatív, antithromboticus és vasodilatatív hatások helyett az ezekkel ellentétes proinflammatorikus, prothromboticus, proliferatív és vasoconstrictív hatások kerülnek előtérbe. A folyamat kialakulásában fontos szerepet játszanak bizonyos enzimek [NAD(P)H-oxidáz, xantinoxidáz, nitrogén-oxid-szintáz stb.], amelyek aktivitásának növekedése fokozott szabadgyök-képződéshez vezet (az AT-II-ről ismert, hogy direkt módon növeli a NADPH-oxidáz aktivitását). Ez csökkenti a nitrogén-oxid mennyiségét (vazoinaktív peroxinitrit keletkezik), növeli a nukleáris faktor- κB (NF- κB) aktivitását, amely különböző gyulladásos szignálmolekulákat – adhéziós molekulákat, kemotaktikus faktort (MCP-1) és differenciálódást elősegítő mediátort (M-

CSF) – kódoló gének expressziójáért felelős, hozzájárul az LDL oxidálásához, továbbá serkenti az érfali simaizomsejtek proliferációját és migrációját. Ezek a hatások mind az atherogenesis irányába mutatnak. Megjegyzendő, hogy a hyperinsulinaemia korábban feltételezett, direkt atherogen szerepe háttérbe szorult, ugyanakkor áttételesen – azáltal, hogy növeli a szimpatikus tónust, fokozza a nátriumreabszorpciót stb. – szerepet játszik a folyamatban. Mai felfogásunk szerint az érlemezésedés tulajdonképpen nem más, mint az említett rizikófaktorok által kiváltott érserülések helyrehozását „célzó”, de sikertelen krónikus vascularis gyulladás eredménye.

Összességében tehát az inzulinrezisztencia igen nagy cardiovascularis rizikót jelent. Ennek felismerése tette az inzulinrezisztenciát a mind intenzívebb alap- és klinikai kutatás, valamint az erre irányuló gyógyszerfejlesztés tárgyává.

Tekintettel arra, hogy a metabolikus szindrómában szenvedők esetében nem minden jellemző eltérés van jelen egyenlő súllyal, fontos volt egy olyan számszerű kritériumrendszer felállítása, amelynek alapján eldönthető, mikor állítható fel a metabolikus szindróma diagnózisa. Elsőként a WHO jelentette meg 1999-ben kritériumrendszerét, majd 2001-ben megjelent az ATP III-nak (Adult Treatment Panel III) nevezett amerikai ajánlás. A Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportjának szakértői által összeállított kritériumrendszert 2002-ben tették közzé (7). Ez utóbbi a diagnózis felállításánál a metabolikus szindróma négy alapvető jellegzetességét – a glükóztoleranciát, a hypertóniát, a dyslipidaemiát és az elhízást – veszi figyelembe. Eszerint a diagnózis megállapítható abban az esetben, ha a glükóztolerancia mellett bármely másik két körülmény fennáll (1. táblázat).

Az inzulinrezisztencia kialakulása

Az inzulinrezisztencia kialakulásának pontos mechanizmusa máig sem tisztázott, mindazonáltal folyamatosan nő az ezzel kapcsolatos ismeretanyag. Az inzulin

1. TÁBLÁZAT

A metabolikus szindróma kritériumrendszere a Magyar Diabetológus Társaság Metabolikus Munkacsoportja szerint, 2002 (7)

1. Glükóztolerancia (IFG vagy IGT vagy DM) vagy inzulinrezisztencia (HOMA-érték >4,4).
2. Hypertónia (körelőzményben dokumentált vagy újonnan felismert, 140/90 Hgmm-t meghaladó vérnyomás).
3. Dyslipidaemia
 - szérum-trigliceridszint $\geq 1,7$ mmol/l vagy
 - szérum-HDL-koleszterin-szint $< 1,0$ mmol/l vagy
 - szérum-összkoleszterin-szint $> 5,2$ mmol/l (LDL-koleszterin $> 3,4$ mmol/l).
4. Elhízás (túlsúly): testtömegindex $\geq 27,0$ ttkg/m² vagy derékkörfoghat nőknél > 80 cm, férfiaknál > 94 cm.

célszervei a zsírszövet, az izomszövet és a máj, tehát inzulinrezisztencia értelemszerűen ezekben a szövetekben, szövetekben alakul ki. Ugyanakkor egyre több adat szól amellett, hogy ezeknek a szöveteknek az érzékenysége nem egyidejűleg, hanem bizonyos sorrendben jelenik meg: primer eltérés a zsírszövet inzulinrezisztenciája, és következményes, másodlagos jelenség az izomszövet és a máj inzulinrezisztenciája. Így 2-es típusú diabetesben, illetve metabolikus szindrómában az inzulinrezisztencia hátterében alapvetően az elhízás áll, amelynek robbanásszerű elterjedését *Neel „thrifty gene”* (takarékosági gén) elmélete (8) az evolúció során hosszú éhezési periódusokhoz adaptálódott genotípus és a „jóéleti társadalom” által közvetített relatív jólét közötti diszkrpanciával magyarázza.

Elhízás okozta zsírszöveti inzulinrezisztencia

Régóta ismert epidemiológiai adat, hogy az országokénti átlagos testsúly emelkedésével szoros korrelációban emelkedett a 2-es típusú cukorbetegség gyakorisága. Az USA-ban a diabetes kialakulásának kockázatát enyhe súlytöbblet esetén kétszeresnek, mérsékelt elhízás esetén ötszörösnek, míg kórosan elhízottakon tízszeresnek találták a normális testúlyúakhoz képest. Ugyanakkor közismert, hogy mind a csökkent energiabevitel, mind a fokozott fizikai aktivitás javítja a 2-es típusú diabetes prognózisát. Az elhízás és az inzulinrezisztencia közötti kapcsolat a következőképpen értelmezhető: a zsírsejtek energiaraktárként működnek, így az étkezést követő felszívódáskor a zsírraktárak feltöltése zajlik, majd ez után, egészen a következő étkezésig az innen történő szabadzsírsav-kiáramlás fedezi javarészt a szervezet energiaigényét. Amikor túlzott energiabevitel, illetve csökkent fizikai aktivitás következtében pozitív energiamérleg alakul ki, a többletenergia trigliceridek formájában egyre jobban feltölti a raktározó zsírsejteket (zsírsejt-hypertrophia), mígnem a zsírsejtek elérik azt a kritikus méretet (3 μ g lipid/sejt) (9), amely után már nem képesek tovább növekedni. Az inzulin a továbbiakban nem tudja fokozni ezekben a sejteknek az inzulin mediálta zsírsavfelvételt, a zsírsejt rezisztenssé válik az inzulinnal szemben. A zsírsejt csökkent válaszkészsége, majd teljes válaszképtelensége az inzulinra fokozatosan, a sejt növekedésével párhuzamban erősödve alakul ki.

A vázolt folyamat molekuláris mechanizmusának tanulmányozása során kiderült, hogy az inzulinhatás előbb poszt-receptorszinten gátlódik. Ennek hátterében az áll, hogy a zsírsejtek növekedésével párhuzamosan növekszik az inzulinérzékenységet csökkentő adipocytatermékek (tumornekrózis-faktor- α , leptin, rezisztin, szabad zsírsav stb.) mennyisége. A prioritási kérdések még tisztázandók, ugyanakkor úgy tűnik, hogy az inzulin különböző célszerveinek vonatkozásában az egyes szignálmolekulák más-más súllyal jöhetnek szóba. A zsírsejtek inzulinrezisztenciájának kialakulásáért az emelkedett tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) szintnek tulajdonítanak fontos szerepet (10).

A TNF- α számos támadásponton keresztül gátolja az inzulinhatás kialakulását: gátolja a zsírraktározást elősegítő inzulinreszponzív enzimek – a lipoproteinlipáz (LPL), a zsírsavtranszportáló fehérje (FATP) és a trigliceridrezintézist katalizáló acetyl-CoA-szintáz (ACS) – szintézisét, továbbá gátolja a zsírsejt glükóztranszporter-4 (GLUT-4) mediálta glükózfelvételt (a zsírsejtnak glükózra elsősorban a glicerinszintézis céljából van szüksége). Tartósan emelkedett TNF- α -szint mellett az inzulin jelátvitelének törzsét képező inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1) csökkent aktivitását is észlelték. Az így kialakult inzulinrezisztencia a pancreas β -sejtjeiben kompenzatorikusan fokozott inzulinszekréciót eredményez, következményes hyperinsulinaemia alakul ki (az emelkedett inzulinszint bizonyos mértékig képes áttörni a zsírsejtek inzulinrezisztenciáját), amely viszont másodlagosan a zsírsejtfelszíni inzulinreceptorok számának csökkenéséhez, azaz a receptorok „alulszabályozásához” (down-regulation) vezet. A folyamat progressziója során tehát poszt-receptorszintű és receptorszintű elváltozások együttesen vannak jelen.

Az izom és a máj inzulinrezisztenciájának kialakulása

Az inzulinrezisztencia különböző módszerekkel történő mérésekor általában az inzulin a szervezet glükózanyagcseréjére, illetve a vércukorszintre kifejtett hatását, hatásosságát vizsgálják. Az inzulin vércukorszint-csökkentő hatását közismerten két támadásponton keresztül, a perifériás (zömmel harántcsikolt izom általi) cukorfelhasználás serkentése és a máj glükózleadásának (glikogenolízis és glükoneogenezis) gátlása révén fejti ki. Ennek megfelelően inzulinrezisztencia esetén a csökkent perifériás glükózfelhasználás és a máj fokozott glükózleadása együttesen vezetnek hyperglykaemiához. De vajon milyen összefüggés van az elhízás okozta zsírszöveti inzulinrezisztencia és a máj-, valamint izomdiszfunkció okozta hyperglykaemia között? Hogyan vezet az elhízás hyperglykaemiához? A folyamat nem minden részletében ismert, mindazonáltal a következő mechanizmust tartják jelenleg leginkább megalapozottnak.

A zsírszövetben az inzulinrezisztencia növekedése folytán csökken az inzulin lipogenezist serkentő és lipolízist gátló (hormonszenzitív lipázt gátló) hatása. A lipogenezis-lipolízis arányának ez utóbbi irányába történő eltolódása fokozott bazális zsírsavkiáramlást eredményez a zsírsejtekből. A plazmában így megemelkedett szabadzsírsav-szintnek (FFA) kitüntetett szerepet tulajdonítanak a harántcsikolt izom és a máj inzulinrezisztenciájának patogenezisében (11, 12). Ennek meg-

Egyre több adat szól amellett, hogy a primer eltérés a zsírszövet inzulinrezisztenciája, és másodlagos jelenség az izomszövet és a máj inzulinrezisztenciája.

értéséhez feltétlen szükséges a glükóz-zsír-sav ciklus (Randle-ciklus) ismerete (13). Lényege, hogy fiziológián a harántcsíkolt izomzat, amely mind glükóz, mind szabad zsír-sav felhasználására alkalmas – és egyébként a szervezet legnagyobb energiafelhasználója –, a közvetlen étkezés utáni, glükózbőséges, posztprandiális periódusban elsősorban glükózegetésből nyeri energiáját, míg az ezt követő, étkezések közötti, viszonylag glükózzingséges, posztabszorptív periódusban a zsír-savak felvételéből és égetéséből. A szabályozás biológiai jelentősége, hogy a zsír-hoz képest jóval kisebb mennyiségben raktározott, illetve előállítható glükóz „megtakarításra” kerül a kizárólag glükóz felhasználására képes sejtek (idegsejtek, vörösvérsejtek) számára. A szabályozófolyamat úgy zajlik, hogy a posztabszorptív periódusban a zsírszövetből mobilizálódó szabad zsír-savak elnyomják az izomsejtek inzulindependens cukorfelvételét oly módon, hogy gátolják az inzulin jelátvitelét. [Ennek mechanizmusa: fokozott szabadzsír-sav-kínálat az izomsejtek felé – az intracelluláris szabadzsír-sav-metabolitok (diacil-glicerol, zsír-sav-CoA, ceramidok) koncentrációja növekszik – a proteinkináz C θ -aktivitás nő – az inzulin-receptor-szubsztrát-1-tirozin foszforilációja csökken – a PI3-kináz aktivitása csökken – a GLUT-4-transzlokáció csökken.] A harántcsíkolt izomban tehát a posztabszorptív időszakban tulajdonképpen átmenetileg „fiziológias inzulinrezisztencia” áll fenn. Kóros esetben – így 2-es típusú diabetesben –, elhízás okozta zsírszöveti inzulinrezisztencia kialakulásakor az időben kiterjedt, fokozott lipolízis okozta, tartósan magas szabadzsír-sav-szint a közvetlen étkezés utáni, glükózban bő időszakban is fenntartja az izomsejtek inzulinrezisztenciáját, azaz a sejtek csökkent cukorfelvevő képességét, ami hyperglykaemiához vezet. A hyperglykaemia kialakulásának másik oka a fokozott hepatogen glükózprodukción, amely az emelkedett szabadzsír-sav-szint okozta májbeli inzulinrezisztencia révén alakul ki. A két folyamatban időbeli különbséget jelent, hogy míg az izomsejtek rezisztenciája inkább a közvetlen étkezés utáni időszakban, addig a májsejteké az ezt követő, a következő táplálékfelvételig tartó posztabszorptív időszakban növeli a vércukorszintet (1. ábra).

A felvázolt folyamat nem az egyetlen lehetséges mechanizmusa a perifériás inzulinrezisztencia kialakulásának. A zsírszövet számos hormonszerű anyag (úgynevezett adipokinek) szekrécióját végzi, amelyek szintén fontos szerepet játszhatnak a máj- és izomszövet inzulinérzékenységének alakításában. Ezek közül legtöbbet tanulmányozott molekula a leptin, de idetartozik az adiponektin, a rezisztin, a TNF- α és az interleukin-6 (IL-6) is. A nagyjából subcutan zsírszövetben termelő leptin az energiahomeosztázis igen fontos szabályozója. Egyrészt centrálisan gátlólag hat az étvágyközpontra (csökkenti az étvágyfokozó peptid, például a neuropeptid Y termelését), másrészt a harántcsíkolt izomzatban fokozza a szétkapcsoló fehérjék (UCP) termelését, ezáltal a „főlöleges” (kémiai) energia hő formájában történő leadását (energiaszelep). Mindkét hatás (közvetve és közvetlenül) csökkenti a plazmában a szabad zsír-savak szintjét, így védi a sejteket a lipotoxicitástól. Elhízottaknál magasabb a leptin plazmaszintje, míg tartós éhezéssel csökken, ami az előbbieket figyelembe véve arra utal, hogy elhízott állapotban leptinrezisztencia áll fenn. Ezt az állapotot modellezzik a mutáns leptinreceptort hordozó ZDF-patkányok, valamint db/db egerek, amelyek hyperleptinaemiások, kövérek és 2-es típusú diabetesben szenvednek. Ezek szerint az inzulinrezisztencia hátterében leptinrezisztencia állhat. Az adiponektin (14, 15) plazmaszintje – szemben a leptinével – elhízásban és 2-es típusú diabetesben csökkent. Serkenti a zsír-sav-oxidációt, csökkenti a plazma trigliceridszintjét, és a fokozódó inzulinérzékenység révén javítja a glükózanyagcserét, sőt, a gyulladáshoz vezető gátlóhatása révén valószínűleg közvetlenül is gátolja az atherogenesis folyamatát. Az emelkedett rezisztin-, IL-6- és TNF- α -szintek szintén az inzulinrezisztencia irányába mutatnak.

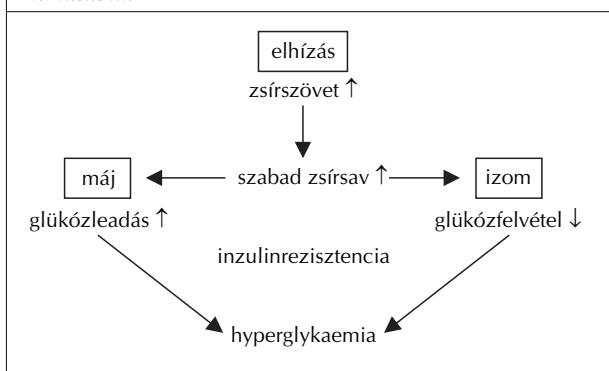
Az inzulinrezisztens zsírszövet jellemzői: a regionalitás és a cellularitás szerepe

Regionalitás – centrális elhízás

Általános megfigyelés ugyan, hogy az elhízás fokozza a cardiovascularis rizikót, ez mégsem érvényes minden kövér betegre. Jean Vague, francia orvos már az 1950-es években számos cikket közölt a testszíreloszlás és bizonyos anyagcserezavarok közti összefüggésről (16). Megfigyelései alapján éles különbséget tett a felső testrész (has) „férfias”, android típusú (centrális, abdominalis) elhízása, valamint az alsó testrész (femorális és glutealis tájék) „nőies”, gynoid típusú (perifériás) elhízása között. Leírta továbbá, hogy az android típusú elhízás (szemben a gynoiddal) fokozott kockázatot jelent bizonyos krónikus betegségek – mint a diabetes, az atherosclerosis, a köszvény – kialakulása szempontjából. Megfigyeléseit később számos prospektív, nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatban igazolták (17–19). Carey és munkatársai (1996) euglykaemiás

1. ÁBRA

A szabad zsír-sav szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában



clamp technikát alkalmazva negatív korrelációt mutatnak ki az abdominalis zsírtömeg nagysága és a szervezet inzulinérzékenysége között (20). Ma a metabolikus szindróma egyik alapvető részeként tartjuk nyilván a centrális elhízást. Az elhízás regionalitásának mind erősebb hangsúlyozása következtében napjainkban előtérbe kerültek a centrális elhízás detektálását célzó mérések. Így az eddig kiterjedten alkalmazott testtömegindex (BMI) mellett egyre elterjedtebb a derék-csípő hányados, valamint a még egyszerűbben mérhető haskörfogot számbavétele (1. táblázat).

Vajon miért van a hasi zsírszövetnek különleges szerepe? Érdemes mindenekelőtt megvizsgálni az egyes zsírraktárak összetételét, jellemzőit. Míg az alsó testrészen kizárólag subcutan zsírszövet található (legnagyobb részt a glutealis és femoralis tájékra lokalizálva), addig a hasi zsírszövet hasi visceralis és hasi subcutan részekből áll. A visceralis zsírszövet a mesenterialis és omentalis zsírszövetet foglalja magában, és a teljes testzsírtömegnek nőknél 5–8, férfiaknál körülbelül 20%-át teszi ki. A hasi tájékon az egyes zsírraktárak CT- és MR-technikákkal elkülöníthetők egymástól, így arányuk is meghatározható (21–24) (2. táblázat).

Nyilvánvalóan adódik a kérdés: Vajon a centrális elhízás okozta inzulinrezisztencia hátterében a visceralis vagy a hasi subcutan régió elváltozása áll? Metabolikus szindrómában ugyan mindkét zsírraktár növekszik, ugyanakkor az elvégzett CT- és MR-vizsgálatok szerint a visceralis zsírszövet növekedése szorosabb korrelációt mutat az anyagcsere zavar kialakulásával (25, 26). Ennek alapján a visceralis zsírszövet-szaporulat jó jelzője az inzulinrezisztenciának, ugyanakkor a két jelenség közötti ok-okozati viszony fennállását nem igazolja. Az a tény, hogy az itt zajló fokozott lipolízis – a zsírsejtek anatómiai elhelyezkedéséből következően – közvetlenül növeli a portális vénás zsírsavkínálatot, jól magyarázhatja a jellegzetes dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia, csökkent HDL-szint és a kicsi, denz LDL szintjének emelkedése) kialakulását. Eszerint a májban a fokozott zsírsavkínálat következtében fokozott triglicerid-, illetve VLDL-szintézis alakul ki, ez pedig áttételesen – a koleszterin-észter-transzferprotein (CETP) és hepatogen lipáz (HL) enzimek ré-

vén – vezet csökkent HDL- és emelkedett, kicsi, denz LDL-szintek kialakulásához. Ezt az úgynevezett portális hipotézist (27) megerősíteni látszik az a tény is, hogy a visceralis zsírszövet érzékenyebb a catecholaminok által kiváltott lipolitikus hatásra (nagyobb sejtfelszíni β -receptor/ α -2-receptor arány), valamint kevésbé érzékeny az inzulin antilipolitikus hatására, mint a subcutan zsírszövet. Mindez azonban még mindig nem bizonyítja a visceralis zsírszövet és az inzulinrezisztencia közötti ok-okozati összefüggést. A kérdés a szervezet szabadzsírsav-forgalmának vizsgálatával tisztázható.

Guo és munkatársai (28) elhízott nőknél izotóppal jelölt szabad zsírsavak (palmitinsav) felvételét és leadását vizsgálták a különböző zsírraktárakban.

Kimutatták egyrészt, hogy a felső testrésze lokalizált (hasi) elhízás esetén a máj posztprandiális zsírsavleadása nagyobb, mint az alsó testrésze lokalizált (fenék, comb) elhízásban. Igen meglepő volt viszont az az eredmény, hogy a hasi elhízásból adódó többletzsírsav elsődlegesen nem a visceralis, hanem a hasi subcutan zsírszövetből ered. Összefoglalva, a centrális elhízás nagy cardiovascularis rizikót jelent, de a hasi subcutan zsírszövet tűnik inkább az oki tényezőnek. Ebből a megvilágításból tehát az intraabdominalis visceralis zsírszövet szaporulata jó markere az inzulinrezisztenciának – illetve a cardiovascularis rizikónak –, de nem oka annak. Egyesek feltételezik, hogy a hasi subcutan régió rezisztenssé válását követően a tárolandó zsír „átterelődése” révén alakul ki a visceralis zsírdepó jelentősebb feltöltődése, ily módon a visceralis zsír-szaporulat a jéghegy csúcsát jelentené. Ennek a passzív visceralis szerepnek ugyanakkor ellentmond, hogy kövér Sprague-Dawley patkányokból sebészileg eltávolítva a visceralis zsírszövetet, a hepaticus inzulinszenzitivitás, illetve a hepatogen glükózprodukciónak jelentős javulását észlelték (29). Lehet, hogy más markerek (adipokinek) felszabadítása révén a visceralis zsírszövet mégis tevélegesen részt vesz az inzulinrezisztencia kialakításában. A kérdés nem eldöntött. Seidell és Bouchard 1997-ben a következőképpen fogalmazták meg a kérdést (30): Visceralis zsírszövet: bűnös vagy ártatlan kívülálló? Mindazonáltal az említettek alapján megfontolandó, helyes-e az abdominalis és a visceralis elhízás megnevezéseket ekvivalens, szinonim fogalmakként használni.

Az intra-abdominalis visceralis zsírszövet szaporulata oka vagy csak markere az inzulinrezisztenciának?

2. TÁBLÁZAT

Fő abdominalis zsírdepók emberben		
Zsírraktár	Tömeg (hózzávetőleges érték)	Megjegyzés
Subcutan (anterior és posterior)	1–20 kg	a legtágabb határok között változhat
Intraabdominalis		
– omentalis	0,5–3 kg	visceralis depók, amelyek a portális vénába drenálódnak
– mesenterialis	0,5–2 kg	
Perirenalis	0,5–2 kg	retroperitonealis

Cellularitás: zsírsejt-hypertrophia versus -hyperplasia

A zsírszövet cellularitásának kérdése már korábban felmerült mint lehetséges kapocs az elhízás és a diabetes között. Több mint három évtizeddel ezelőtt úgy találták, hogy azokon a kövér betegeken, akiknek subcutan zsírsejtjeik nagyobbak, inkább tapasztalható hyperinsulinaemia és glükózintolerancia, mint azokon, akik

Elsősorban nem maga az elhízás, hanem az adipocyták méretének növekedése áll az inzulinrezisztencia hátterében.

hasonló mértékben kövérek, de zsírsejtjeik kisebbek (31). Ennek alapján felállították azt a hipotézist, amely szerint az elsősorban a zsírsejtek méretének növekedése révén kialakuló, úgynevezett hypertrophiás obesitas nagyobb valószínűséggel vezet metabolikus zavarok kialakulásához, mint a dominánsan a zsírsejtek számának növekedésével kialakuló, úgynevezett hyperplasiás obesitas. Ez a megközelítés később háttérbe szorult, és az előző fejezetben tárgyalt regionalitás került a figyelem előterébe. Az utóbbi években tett felfedezések révén azonban a cellularitás kérdése újabb megvilágításban reneszánszát éli.

Bizonyított tény, hogy a fogyás javítja a szervezet inzulinérzékenységét. Paradoxnak tűnik ezért, hogy az erősen csökkent zsírtömegű lipodystrophiás betegeken – például az igen ritka congenitalis lipodystrophiában vagy a HIV-pozitív betegeken egyre gyakoribb, proteázinhibitor-kezelésre kialakuló lipodystrophia esetén – a jellegzetes dyslipidaemiával és glükóztoleranciával járó inzulinrezisztencia-szindróma alakul ki (32). A fordított esetre is van példa. Tudjuk, hogy a túltáplálás okozta elhízás csökkenti az inzulinérzékenységet. Paradox módon ugyanakkor a terápiás arsenálba nemrég bekerült peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor- γ - (PPAR- γ -) agonista vegyületek – a tiazolidindionok, röviden glitazonok – a zsírszövet mennyiségének növelése mellett csökkentik az inzulinrezisztenciát (10). Nyilvánvalóan adódik a kérdés: miért jótékony hatású bizonyos esetekben a zsírszövet tömegének csökkenése, és máskor miért káros. Mi lehet közös a túltáplálás okozta elhízás és a lipodystrophia karakterisztikájában, ami mindkét esetben inzulinrezisztenciához vezet? A közös tényező a zsírsejtek hypertrophiája. Weyer és munkatársainak 2000-ben közölt cikke szerint nem maga az elhízás, hanem az adipocyták méretének növekedése áll az inzulinrezisztencia, illetve a 2-es típusú diabetes hátterében (33).

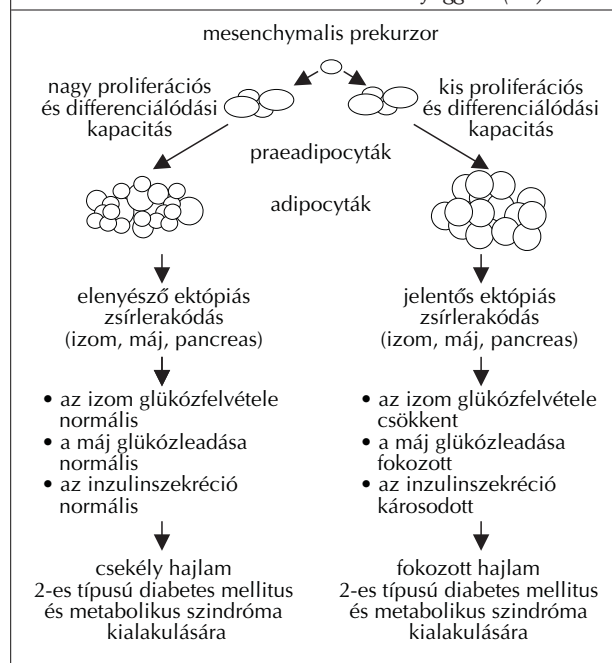
Miként vezet a zsírsejtek hypertrophiája metabolikus szindrómához? Túltáplálás, azaz pozitív energia-balansz esetén a zsírsejtek egyre inkább megtelnek zsírral, míg egy kritikus méretet elérve nem képesek további növekedésre, azaz további zsírok befogadására. A teljesen megtelt raktárak mellett a zsírsavak a keringésben retineálódnak. Lipodystrophiára a csökkent zsírsejtszám, azaz zsírsejt-hypoplasia jellemző, ilyenkor tehát eleve a normálisnál kisebb a szervezet zsírraktározási kapacitása, következésképp már az egyébként normális mennyiségű táplálékbevitel is rövid időn belül teljesen feltölti a zsírraktárakat, és a zsírsavak a keringésben retineálódnak. A közös tehát a kétféle kórállapotban a zsírszövet beszűkült zsírraktározó képessége, az előbbi esetben relatív, az utóbbiban abszolút raktárhiány következtében. A keringésben tartóan retineálódó zsírsavak kóros helyen történő, úgynevezett ektópiás zsírlerakódást eredményeznek, elsősorban a májban (zsírmáj), a harántcsíkkolt izomban, a

szívizomban (cardiomyopathia) és a β -sejtekben. Az érintett szervekben ez toxikus hatású (lipotoxicitás), a β -sejtekben például hozzájárul a 2-es típusú diabetesre jellemző szekréción zavar kialakulásához, majd a sejtek elhalásához. Ennek alapján „ektópiás zsírraktározási szindróma” néven is nevezik összefoglalólag ezeket az inzulinrezisztens kórképeket (34).

Moitrának és munkatársainak sikerült létrehozni egy olyan transzgén egértörzset, amelynek egyedeiben egyáltalán nem fejlődik ki fehér zsírszövet, mégis életképesek (35). Ezekben az egerekben a metabolikus szindróma számos jellemzője (hyperglykaemia, emelkedett plazma-szabadzsírsavszint, zsírmáj stb.) kialakult. *Gavrilova* és munkatársai ilyen lipoatrophiás diabeteses egerekbe transzplantáltak egészséges állatokból származó zsírszövetet, aminek következtében jelentősen csökkent a hyperglykaemia, drámaian esett a plazma inzulinszintje, és javult az izomzat inzulinérzékenysége (36). Összefoglalva tehát, paradox módon, úgy tűnik, hogy a kevés zsírsejt hajlamosít 2-es típusú diabetesre. Ennek tükrében egyre többen úgy gondolják, hogy a metabolikus szindróma hátterében az új zsírsejtek képződésének elégtelensége, pontosabban az adipocyták proliferációs, illetve differenciálódási zavarra áll (2. ábra) (34). *Danforth* egy 2000-es közleményében a cellularitást összekapcsolja a regionalitással is. Szerinte „az alacsony zsírsejtszám és a 2-es típusú diabetes összefüggését támogathatja az a tény is, hogy a 2-es típusú diabetes előfordulása alacsonyabb a generalizáltan elhízott, dominánsan hipercelluláris sajátossággal kövér betegeken, mint a centrálisan elhízottakban, akiknél valamely genetikai vagy környezeti okból kifolyólag elveszett az új adipocyták képződésének képessége” (37).

2. ÁBRA

A hízás és az inzulinrezisztencia összefüggése (34)



Az inzulinrezisztencia terápiás megközelítése

Figyelembe véve a fent említett összefüggéseket, amelyek szerint a zsírraktározási elégtelenség okozta szabadzsírsav-retenció, illetve az ennek következtében kialakuló lipotoxicitás felelős a metabolikus szindróma számos jellemzőjének létrejöttéért, felmerül a kérdés, hogyan lehetne korrigálni e káros folyamatsort a terápia során. A raktározási kapacitás és a raktározandó energia közti diszkrépancia alapvetően két módon billenthető helyre. Az egyik a raktározandó energia csökkentése, a másik a raktárkapacitás növelése. A raktározandó energia csökkentése már régóta a 2-es típusú diabetes, illetve a metabolikus szindróma kezelésének alappillére: ez részben energiaszegény diétával, részben pedig fokozott fizikai aktivitással érhető el. Közismert, hogy a fogyás önmagában javítja az inzulinérzékenységet, és ennek megfelelően csökkenti a vércukorszintet. A raktárkapacitás növelése új zsírsejtek létrehozásával lehetséges. Erre alkalmasak a tiazolidindion (glitazon) vegyületek. Közülük Magyarországon jelenleg egyetlen áll rendelkezésre: a roziglitazon (10, 38).

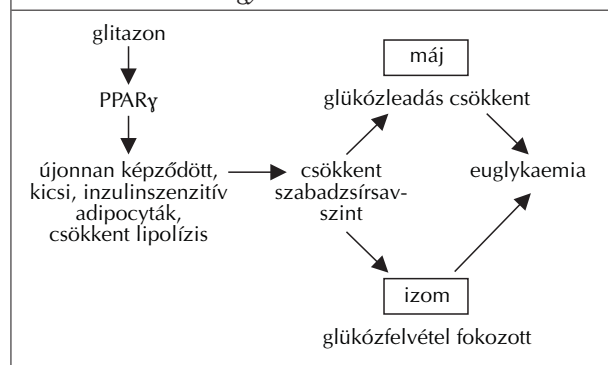
A glitazonok hatásmechanizmusa

A glitazonok hatásukat a nukleáris peroxiszómaproli ferátor aktiválta receptor- γ (PPAR γ) aktiválásával érik el (39–41). A PPAR γ elsősorban a zsírszövetben fordul elő (jellemzően a γ -2 izoform), és csak jóval kisebb mennyiségben található meg más szövetekben. Ez sejteni, hogy a PPAR γ elsősorban a zsírszövet működésének szabályozásában játszik szerepet. A PPAR γ kulcsfontosságú az éretlen preadipocyták érett adipocytákká történő differenciálódásában (42, 43). A differenciálódás lényege, hogy a raktározófunkcióra még képtelen preadipocytákban elindul a raktározást elősegítő enzimek szintézise, így többek között nő a lipoproteinlipáz (LPL), a zsírsavtranszportáló protein (FATP) és az acil-CoA-szintáz (ACS) enzimeket kódoló, úgynevezett lipogén génszakaszok expressziója. A PPAR γ -aktivitás növekedésével tehát nő a zsírraktározásra alkalmas érett zsírsejtek száma. Az újonnan differenciálódott, inzulinszenzitív, kis zsírsejtek megjelenésével csökken a zsírszövetben az átlagos zsírsejtméret. A fokozott zsírtárolási kapacitás következtében csökken a plazma szabadzsírsav-szintje, aminek következtében javul a hártáncsíkkolt izomzat és a máj inzulinérzékenysége is, azaz nő az izomszövet glükózfelvétele, valamint csökken a máj glükózleadása, végső soron pedig csökken a vércukorszint. Mindezek alapján a glitazonokat inzulinérzékenyítőknak (insulin sensitizer) is nevezik (3. ábra).

A zsírszöveti hatásból következik, hogy glitazon szedésekor némi hízással lehet számolni. Ez a tárgyalt ismeretek nélkül erősen félreértelmezhető, paradoxnak tűnő hatás, hiszen az elhízás általában csökkenti az inzulinérzékenységet, ugyanakkor glitazon szedése mellett javul az inzulinérzékenység. Fontos tehát hangsúlyozni: nem mindegy, hogy a zsírsejtek hypertrophiája vagy számuk

3. ÁBRA

A tiazolidindion vegyületek hatásmechanizmusa



növekedése eredményezi a hízást. A fokozott tápanyagbevitel a meglévő zsírsejtek további növekedését, azaz a zsírsejtek hypertrophiáját okozza. Ezzel szemben, ha glitazon adásával növeljük a zsírsejtek számát, akkor a keringésben felgyülemelő szabad zsírsavak elraktározásán túl tartósan növeljük a zsírszövet raktározókapacitását. A jelenség nemcsak a cellularitás, de a regionalitás oldaláról is megközelíthető. Carey és munkatársai 16 hetes, 8 mg/nap dózisú roziglitazonkezelés mellett vizsgálták 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek zsírmegoszlásának alakulását. A kezelés végén a zsírszövet mérsékelt, átlagosan 1,4 kg-os növekedését tapasztalták, ugyanakkor lényeges különbség mutatkozott a „felszedett” zsír megoszlásában. Jellemzően a subcutan zsírszövet mennyisége nőtt, míg az intraabdominalis (visceralis) zsír tömege nem változott, ugyanakkor az ektópiás zsírfelhalmozódást jelző intrahepaticus zsír mennyisége jelentősen, 45%-kal csökkent (44). Ez igen kedvező átrendeződés (voltaképp az ektópiásan lerakódott zsír átterelődött a tartós zsírraktározás fiziológiás helyét képező, megnövelt tárolókapacitású subcutan zsírraktárba), figyelembe véve az ektópiásan lerakódott zsír toxikus hatását, illetve szem előtt tartva a cardiovascularis szempontból veszélyt jelző visceralis zsírszövet és a „biztonságosabbnak” tartott subcutan zsírszövet arányának az utóbbi irányába történő eltolódását. Összességében akár a cellularitás, akár a regionalitás oldaláról közelítjük meg a kérdést, úgy tűnik, mintha lenne „előnyös” és „hátrányos” hízás. Hasonló ehhez a koleszterinnel kapcsolatos ismereteink bővülése. Először csak a magas összkoleszterinszint és a fokozott cardiovascularis rizikó közti összefüggést ismertük. Később kiderült, hogy a kérdés összetettebb, és a plazma koleszterinje egy heterogén kémiai csoportot takar: míg az LDL-frakció emelkedettsége káros, addig a HDL-é előnyös. Ehhez hasonlóan azonban jelenleg nem tudunk rutinszerűen különbséget tenni elhízás és elhízás között a cellularitás tükrében.

A vércukorcsökkentő hatás mellett számos egyéb előnyös pleiotrop hatás (45) is jelentkezik glitazonok szedése mellett, ami tulajdonképpen értelemszerű, hiszen az inzulinérzékenység növekedésével az inzulinrezisztencia következtében kialakuló összes többi kórfolyamatnak is javulnia kell. Így glitazonok adására kedvezően változik a lipidprofil – a kis, sűrű LDL-koleszterin szintje csökken, a HDL-koleszterin nő –, csökken a

vérnyomás, javulnak bizonyos véralvadási paraméterek – a PAI-1- és a fibrinogénszint csökken –, továbbá endothelprotektív és érfali simaizom-proliferációt csökkentő hatás is jelentkezik (46). Mindezek alapján a glitazonok alkalmasnak látszanak a cardiovascularis események incidenciájának csökkentésére; ennek igazolására jelenleg nagy klinikai vizsgálatok folynak.

A zsírszövet kutatása egyre szélesebb körben zajlik, és felfogásunk a zsírszövetről egyre erőteljesebben távolodik a klasszikus, egyszerű raktárfunkciót ellátó szövet képétől. Már a jelenleg rendelkezésre álló tudásanyag ismeretében is sejthető, hogy a zsírszövet szerepe egyre hangsúlyosabbá válik számos kórkép patomechanizmusáról alkotott elképzelésünkben.

IRODALOM

- Hinsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci* 1939;4:119-52.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-23.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21(12):2191-2.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
- Hídvégi T, Jermendy Gy. Az X-szindrómától a metabolikus szindrómáig. *Magyar Alapellátási Archívum* 4(1):17-32.
- Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja. A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orvosi Hetilap* 2002;143:785-8.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2(4):239-54.
- Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(3):137-45.
- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Suppl 3):14-23.
- Arner P. Free fatty acids – do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab* 2001;3(Suppl 1):S11-9.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;13;1:785-9.
- Belkowsky J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9(2):RA55-61.
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1):18-23.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20-34.
- Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993;269(4):483-7.
- Fontbonne A, Thibault N, Eschwege E, Ducimetiere P. Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1992;35(5):464-8.
- Kalmijn S, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Abbott RD. The association of body weight and anthropometry with mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(4):395-402.
- Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45(5):633-8.
- Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance – causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S71-7.
- Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995;96(1):88-98.
- Abate N, Garg A, Coleman R, Grundy SM, Peshock RM. Prediction of total subcutaneous abdominal, intraperitoneal, and retroperitoneal adipose tissue masses in men by a single axial magnetic resonance imaging slice. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2):403-8.
- Thomas EL, Saeed N, Hajnal JV, Brynes A, Goldstone AP, Frost G, et al. Magnetic resonance imaging of total body fat. *J Appl Physiol* 1998;85(5):1778-85.
- Peiris AN, Hennes MI, Evans DJ, Wilson CR, Lee MB, Kissebah AH. Relationship of anthropometric measurements of body fat distribution to metabolic profile in premenopausal women. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:179-88.
- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kawamoto T, Kobatake T, Keno Y, et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes* 1991;15(12):853-9.
- Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 2003;24(6):276-83.
- Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes* 1999;48(8):1586-92.
- Barzilai N, She L, Liu BQ, Vuguin P, Cohen P, Wang J, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999;48(1):94-8.
- Seidell JC, Bouchard C. Visceral fat in relation to health: is it a major culprit or simply an innocent bystander? *International Journal of Obesity* 1997;21:626-31.
- Salans LB, Knittle JL, Hirsch J. Role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the carbohydrate intolerance of human obesity. *J Clin Invest* 1968;47:153-65.
- Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med* 2002;53:319-36.
- Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000;43(12):1498-506.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:363-78.
- Moirra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus-Samuels B, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev* 1998;12(20):3168-81.
- Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000; 105(3):271-8.
- Danfórh E Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26(1):13.
- Camp HS, Ren D, Leff T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8(9):442-7.
- Stumvoll M, Haring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002;34(3):217-24.
- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1999;16(3):179-92.
- Jermendy Gy, Csermely P. Thiazolidindionok – az orális antidiabetikumok új hatástani csoportja. *Orvosi Hetilap* 2001;142(29):1547-54.
- Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002;53:409-35.
- Houseknecht KL, Cole BM, Steele PJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and its ligands: a review. *Domest Anim Endocrinol* 2002;22(1):1-23.
- Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients [corrected]. *Obes Res* 2002;10(10):1008-15.
- Collins AR. Pleiotropic vascular effects of PPARgamma ligands. *Drug News Perspect* 2003;16(4):197-204.
- Neve BP, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in atherosclerosis. *Biochem Pharmacol* 2000;60(8):1245-50.