

BAJNOK LÁSZLÓ DR., VARGA ZSUZSA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A MITOKONDRIÁLIS SZÉTKAPCSOLÓ FEHÉRJÉK (UNCOUPLING PROTEINEK) SZEREPE AZ ENERGIAHÁZTARTÁS SZABÁLYOZÁSÁBAN

A MITOKONDRIÁLIS SZÉTKAPCSOLÓ FEHÉRJÉK (UNCOUPLING PROTEINEK; UCP) A MITOKONDRIUM PROTON GRADIENSÉT ATP-SZINTÉZIS NÉLKÜL – „HASZONTALANUL” – CSÖKKENTIK. AZ UCP-1 KIZÁRÓLAG A BARNÁ ZSÍRSEJTEKBEKÉNT MUTATHATÓ KI, ÉS ÁLLATOKBAN AKTÍV SZEREPET JÁTSZIK A SZIMPATIKUS IDEGRENSZER MEDIÁLTÁ HŐTERMELÉSBEN. AZ UCP-2 ÁLTALÁNOSAN JELEN VAN A KÜLÖNBÖZŐ SZÖVETEKBEKÉNT ÉS A MITOKONDRIUMOKBAKÉPZŐDŐ SZABAD GYÖKÖK KÖZÖMBŐSÍTÉSE A FŐ FELADATA. HATÁSÁRA VISZONT CSÖKKEN A BÉTA-SEJTEK INZULINELVÁLASZTÁSA AZ UCP-3 A HARÁNTCSÍKOLT ÉS SZÍVIZOMBAN MUTATHATÓ KI, KISEBB MÉRTÉKBEKÉNT, A ZSÍRSZÖVETBEKÉNT. SZINTJE A ZSÍRSAV-ANYAGCSERE FOKOZÓDÁSÁVAL EGYÜTT NŐ, DE ÉLETTANI SZEREPE NEM KELLŐEN TISZTÁZOTT.

KULCSSZAVAK: METABOLIKUS SZINDRÓMA, OBESITAS, ENERGIALEADÁS, ZSÍRSAV-ANYAGCSERE, DIABÉTESZ PATOMECHANIZMUS

THE ROLE OF MITOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEINS (UCP-s) IN THE REGULATION OF METABOLIC PROCESSES. THE MITOCHONDRIAL UNCOUPLING PROTEINS, THE UCP-s DECREASE THE PROTON GRADIENT OF MITOCHONDRIUM WITHOUT ENERGY UTILISATION FOR ATP SYNTHESIS. THE UCP-1 IS PRESENT EXCLUSIVELY IN THE BROWN ADIPOCYTES AND IN ANIMALS PLAYS AN ACTIVE ROLE IN THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM MEDIATED HEAT PRODUCTION. THE UCP-2 IS UNIVERSALLY PRESENT IN THE VARIOUS TISSUES AND ITS MAIN FUNCTION IS DECREASING THE BURDEN OF REACTIVE OXYGEN SPECIES. HOWEVER, DUE TO ITS ACTION DECREASES THE INSULIN PRODUCTION OF β -CELLS. THE UCP-3 CAN BE DETECTED IN THE STRIATED AND HEART MUSCLE AND IN A LESSER DEGREE IN THE FAT TISSUE. ITS LEVEL INCREASES IN CONCORDANCE WITH THE HIGH LEVEL OF FREE FATTY ACIDS. HOWEVER, ITS PHYSIOLOGICAL ROLE IS NOT FULLY CLEARED.

KEYWORDS: METABOLIC SYNDROME, OBESITY, ENERGY EXPENDITURE, FATTY ACID METABOLISM, PATHOMECHANISM OF DIABETES

Az obesitas rohamos terjedése a metabolikus szindrómával kapcsolatos kutatásokra serkentőleg hat. Az obesitas és a metabolikus szindróma patomechanizmusában számos tényező játszik szerepet. Már eddig is több mint 40 szabályozó pro-

tein megváltozott működését lehetett kimutatni ilyen állapotokban. Ezek közül a mitokondriális szétkapcsoló fehérjék (uncoupling proteinek; UCP) is szerepet játszanak az energiahasznosítás folyamatában. Kromoszómális lokalizációjuk is erre utal: környezetük-

ben több az energiaháztartás szabályozásáért felelős gén helyezkedik el. Hatásukra az elektron transzport során a mitokondrium belső membránján át kipumpálódó protonok úgy kerülnek vissza a mitokondrium belsejébe, hogy ATP-szintézisre nem fordítódnak,

„csak” hőtermelésre (1. ábra). Ezáltal a táplálékokból származó energia egy része „haszontalanul” alakul át. Ezen folyamatoknak azonban protektív hatásuk van az egyedre nézve. Az adaptív termogenezis a szervezet energialeadásának bizonyos mértékig szabályozható – és ezáltal a kalóriabevitelhez való alkalmazkodást lehetővé tevő - része, ami egy genetikailag alapvetően meghatározott folyamat (1), és hatással van a testsúlyra. A szupernormális energiahasznosítás kapcsolatban van az elhízással (2, 3). Meg kell azonban jegyezni, hogy a nem fizikai aktivitással kapcsolatos energialeadás nemcsak az UCP-ken keresztül valósul meg, hanem olyan egyéb ATP-„pazarló” folyamatok révén is, mint az egyéb ionok membránon keresztüli „szivárgása”, illetve „haszontalan” protein degradáció és következményes szintézis (4).

Az energialeadás alapvetően a központi idegrendszer – a hypothalamus, a neuroendokrin és szimpatikus rendszer – által szabályozott (5, 6).

Az UCP-családnak több tagja ismert (UCP-1–5). Feladatuk nem egységes és részben tisztázatlan. Jelen munkánkban az UCP-1–2 és 3-ról írunk részletesebben. Az UCP-4 és 5 elsősorban az idegrendszerben mutatható ki. Feladatuknak a megismerése a jövő feladata.

AZ UCP-1

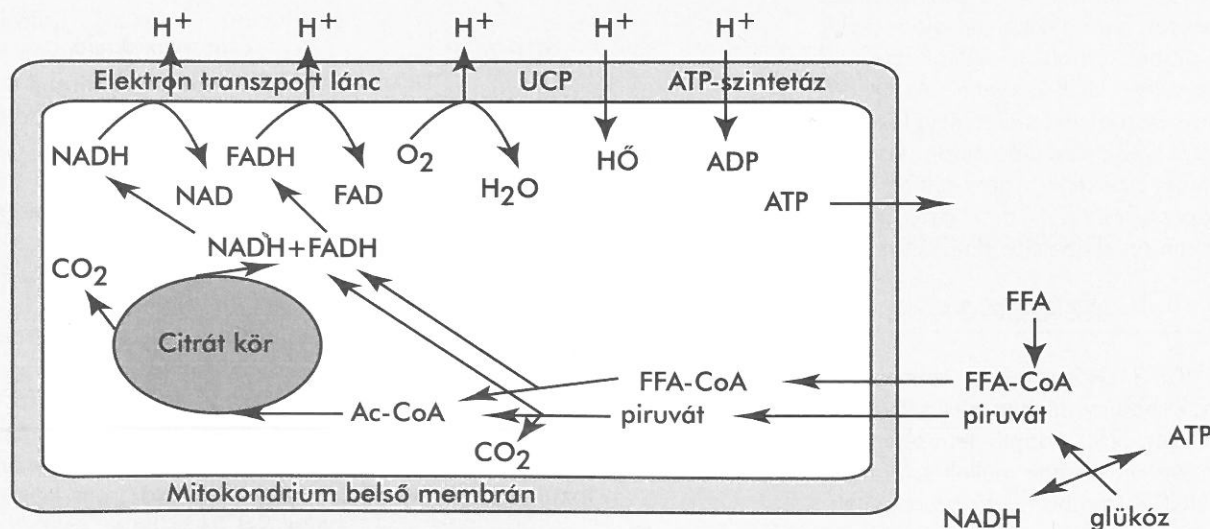
Az UCP-1 kizárólag a barna zsírsejtekben mutatható ki, és aktív szerepet játszik a szimpatikus idegrendszer (adrenerg innervációja által mediált, didergés nélküli hőtermelésben, ami rágcsálókban különösen a születés után lényeges (7). Meg kell azonban jegyezni, hogy a barna zsírszövet (BAT) szerepe a közvetlen hőtermelésen túlmenően egyéb metabolikus folyamatokban lényegesebb és az evolúcióban általánosabb lehet. Erre utal, hogy míg a BAT hőtermelésének kiiktatása nem jár elhízással vagy egyéb lényeges anyagcsere-hatásokkal a felnőtt rágcsálók esetén (8), a BAT-nak magának a genetikai ablációja viszont elhízást és diabéteszt okoz (9). Ezen BAT hiányos egérmódel, bizonyos mértékig, hasonlít a leptin-hiányos ob/ob törzsrre, de hiányzik az utóbbiak többszörös endokrin abnormitása és a keringő leptinszintjük – a kialakuló másodlagos leptinrezisztencia miatt – magas. Egy másik egérmódelben, ahol a BAT hiánya lassan, fokozatosan, idősebb korban alakul ki, a pancreas béta sejtjeinek korai kimerülése jön létre (10). Feltételezhető tehát egyrésztől egy BAT–hypothalamus, másrésztől egy BAT–bétasejt (valószínűleg humorális) tengely. Ezen lehetséges mediátorokat azonban még nem klónozták.

Az UCP-1 az adaptív termogenezisben – és ezáltal a testsúly-szabályozásban – betöltött szerepére utal, hogy *Herrmann* és *mtsai* összefüggést találtak az UCP-1 polimorfizmus és a hízáshajlam között (11).

AZ UCP-2

Az UCP-2 expressziója általános a különböző szövetekben (12). Feladatát elsősorban az elektrontranszport lánc működése során keletkező reaktív szabadgyök-termelés csökkentésében keresik (13). A szabad elektron ugyanis bizonyos gyakorisággal el tud szabadulni a mitokondrium belső membránjából, reaktív szabad gyököt hozva létre. Ezáltal a mitokondrium mintegy „szabadgyök-sugárzó”-ként működik a sejtben. A relatív szabadgyök-termelés akkor fokozódik, ha az elektrontranszport lánc működése lelassul. Ennek két fő oka az akceptor oxigénmolekula hiánya (hypoxia) vagy a fokozott szubsztatrátínát (szabad zsírsavak) miatt megnövekvő proton gradiens. Ezen esetekben az UCP-2 proton gradienst csökkentő működése szabadgyök ellenes hatású. Az UCP-2 adaptív termogenezisben betöltött szerepe mellett szól *Evans* és *mtsainak* azon megfigyelése, amely szerint összefüggés van az UCP-2 polimorfizmus és a hízáshajlam között is (14). Erre utalhat

1. ÁBRA: AZ UCP HELYE A MITOKONDRIMUM ENERGIAÁTALAKÍTÓ FOLYAMATÁBAN. A KÜLÖNBÖZŐ TÁPANYAG-FORRÁSOK JELENTŐS RÉSZBEN KÖZÖS ÚTVONALON KERESZTÜL HASZNOSULNAK. E FOLYAMAT SORÁN RÉSZBEN KÖZVETLENÜL KÉPZŐDIK ATP, RÉSZBEN KÖZVETVE, AZ ELEKTRON LÁNC TEVÉKENYSÉGE EREDMÉNYEKÉNT KIPUMPÁLÓDÓ PROTONOK VISSZAÁRAMLÁSA SORÁN, AZ ATP-SZINTETÁZ RÉVÉN. A PROTONOK EGY RÉSZÉ AZONBAN AZ UCP-N KERESZTÜL, ATP-SZINTÉZIS NÉLKÜL JUT VISSZA A MITOKONDRIMUMBA, EGYFAJTA RÖVIDZÁRLATOT KÉPEZVE A MITOKONDRIMUM BELSŐ MEMBRÁNJA KÉT OLDALA KÖZÖTT.



az is, hogy Oberkofler és mtsai. az elhízottak hasi zsírszövetében csökkent UCP-2 expressziót mutattak ki (15). Ezzel ellentétben Millet és mtsai. (16) pozitív korrelációt találtak a testtömeg-index és bőr alatti zsírsejtek UCP-2 expressziója között. Az UCP-2 elhízásban játszott szerepe ellen szól az is, hogy egyrészt hiánya nem okoz elhízást (17), másrészt, hogy éhezésben – a kompenzatórikusan csökkenő adaptív termogenezis ellenére – növekszik a szintje (18). Az utóbbi mechanizmusát a későbbiekben ismertetjük.

Az UCP-2 eddig ismert legfontosabb kóroki szerepe a pancreas béta-sejtjeinek kimerülésében lehet és talán ez a legfontosabb UCP-2-et érintő eddigi felfedezés. Chan és mtsai. kimutatták (19), hogy az emelkedett UCP-2 szint gátolja a béta-sejtjelek inzulinválasztását (2. ábra). Ennek az az oka, hogy az UCP-2 rontja a mitokondriális elektrontranszport hatékonyságát, ami csökkent ATP-szinttel és így ATP-függő káliumcsatorna záródással jár, ami – a következményesen csökkenő kalciumbeáramlás miatt – csökkenti az inzulin-ekréción (20).

Az UCP-2 emelkedését a magas vércukor és szabad zsírsav (FFA) váltja ki. Az utóbbi hatás a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor-alfa (PPAR α) aktiválásán keresztül valósul meg (21) és a jelátviteli út az AMP-aktivált proteín kinázon (AMPK) keresztül vezet (22), aminek a hatására fokozódik a béta-sejtjelek zsírsav-oxidációja és ez az UCP-2 (és bizonyos szövetekben az UCP-3) expressziójának általános induktora. Fontos megemlíteni, hogy ugyanakkor a PPAR α szintetikus aktivátorai, a perifériás inzulinrezisztencia csökkentésén keresztül ható thiazolidin-dion (TZD) antidiabetikumok nem fokozzák a béta-sejtjelek UCP-2 szintjét. Az UCP-2 hiánya viszont véd a diabétesz kialakulásától (23). Érdekes adat, hogy a leptin is csökkenti a béta-sejtjelek UCP-2 expresszióját (24), ami hozzájárulhat a leptin antidiabetikus hatásához.

AZ UCP-3

Az UCP-3 elsősorban az izomszövetben, kisebb mértékben a zsírszövetben van jelen (25). Adaptív termogenezisben játszott szerepe mellett szól, hogy az UCP-3 izomban való transzgenetikusan fokozott expressziója soványságot okoz, fokozott étvágy ellenére is

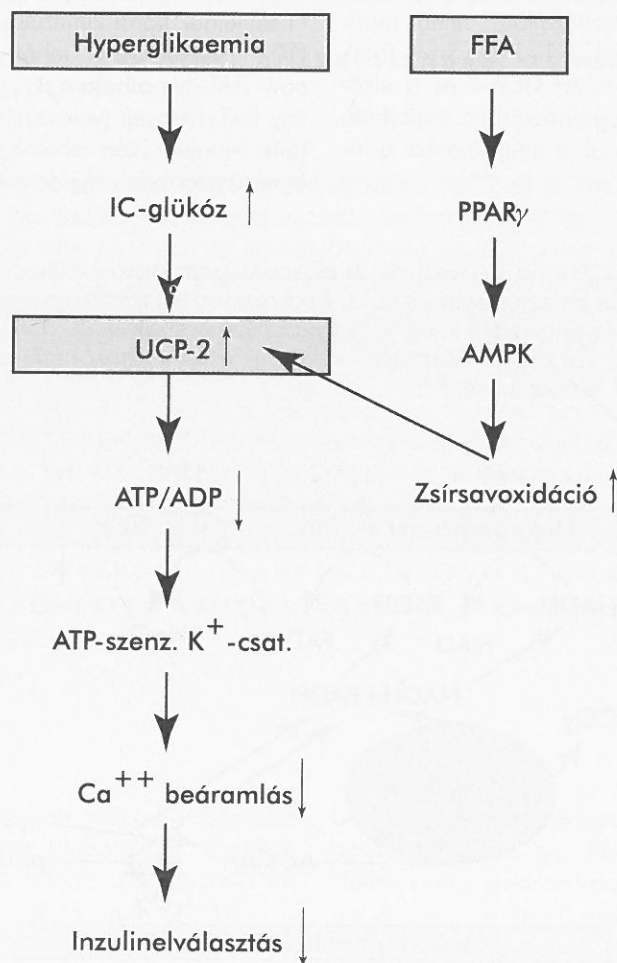
(26). Ennek megfelelnek bizonyos humán adatok is. Egyrészt Harper és mtsai. kimutatták, hogy a fogyókúrás diétára nem reagáló nők izom UCP-3 szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a sikeresen fogyni tudóké (27). Másrészt Herrmann és mtsai. összefüggést találtak az UCP-3 polimorfizmus és a hízáshajlam között (11). Harmadrészt Collins és mtsai. adatai felvetik az izom UCP-3 tumoros cachexia kialakulásában játszott szerepét (28), aminek a hátterében TNF-alfa-hatás állhat, ami mind az UCP-2, mind az UCP-3 szintjét emeli (29).

Mégis nagyban az UCP-3 testsúlyszabályozásban játszott szerepe ellen szól, hogy egyrészt hiánya nem okoz testsúlyzavart (30), másrészt éhezés fokozza az expresszióját, akárcsak az UCP-2-ét. Az UCP-3 működése az izomszövetben a zsírsav-anyagcsere fokozódá-

sával lehet kapcsolatos. Ha ugyanis az izomszövet zsírsav-felvétele és metabolizmusa a legkülönbözőbb okok miatt megnő, ezzel együtt fokozódik az UCP-3 expressziója is (18). Ilyen ok lehet a vérben megemelkedő keringő FFA-mennyiség éhezésben (31, 16), inzulinhiány vagy lipidinfúzió hatására (32, 33), illetve az izomszövet zsírsav felvételének fokozódása fizikai munka (34, 35), hypoxia (36), vagy a lipoprotein-lipáz (LPL) transzgenetikusan fokozott expressziójának a következtében (37), ami mind-mind az izomszövetben az UCP-3-expresszió fokozódását hozza létre. Ez utóbbi mechanizmus révén nagy mennyiségű zsírsav kerül az izomsejtekbe a keringő trigliceridus lipoproteinek fokozott szöveti hasítása során.

Vidal és mtsai. az FFA- és UCP-3-szintjei között pozitív korrelációt is ta-

2. ÁBRA: A β -SEJTEK KÖZÖS GLÜKO-LIPOTOXICITÁSÁNAK NEGATÍV HATÁSA AZ INZULINVÁLASZTÁSRA (RÖVIDÍTÉSEKET LD. A SZÖVEGBEN)



láltak elhízottakon (38), amit azonban *Noland* és *mt sai*. nem tudtak megerősíteni más populáción (34).

Érdekes módon viszont a *Vidal munkacsoport* sem talált szignifikáns különbséget az elhízottak és nem elhízottak UCP-3 expressziójában (16, 18). Ennek hátterében elképzelhető, hogy az elhízottak alkatilag esetleg a csökkent UCP-3 expresszióját kiegyenlíti az emelkedett FFA-szintből eredő UCP-3-fokozódás. Az UCP-3 fokozódásának a mechanizmusa AMPK-függő (36). Érdekes jövőbeli kutatási irány lehet, hogy az UCP-szinteket hogyan befolyásolja az adiponektin, ami egy AMP-aktivált proteinkinázon (AMPK) keresztül ható, zsírsejtek által termelt, inzulinhatást fokozó adipocitokin (39, 40). Hatására fokozódik a szöveti zsírsav-oxidáció, ami a keringő FFA, valamint a máj-, és izomszövet intracelluláris trigliceridtartalmának csökkenéséhez vezet. Megjegyzendő, hogy az adiponektin lehet felelős a TZD-antidiabetikus szerek hatásának közvetítéséért is.

Kettes típusú diabétesz esetén is ki lehet mutatni a fokozott UCP-3-expressziót (38), ami azonban – szemben a nem diabéteszes obesekkel – nem fokozódik a kalóriamegvonás hatására. Ennek hátterében az állhat, hogy a zsírsejtek inzulinhiány által aktiválódó hormon szenzitív lipáz aktivitása – és ezáltal a keringő FFA – éhezéskor már nem növekszik tovább, a szabad kalóriabevitelhez képest. Másrészt, érdekes módon az inzulin maga nem befolyásolja az UCP-2 és 3-expressziót az euglikémiás hyperinsulinaemiás clamp technika alkalmazása során (16).

Másrészt viszont *Samec* és *mt sai*. (41) az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) során mért vércukor-emelkedés és a harántcsíkolt izom UCP-2 és 3-expresszió között találtak pozitív korrelációt. Ezen stimulusok egy része esetén az UCP-2 aktiválódását is ki lehetett mutatni (33, 42, 16, 18). Más vizsgálok viszont a zsírsav-metabolizmus fokozódása kapcsán nem észlelték az UCP-2 aktiválódását, csak az UCP-3-ét (34, 32), sőt, megjegyzendő, hogy *Pedersen* és *mt sai*. (31) az UCP-3 fokozódását sem tudták kimutatni ilyen körülmények között. *Samec* és *mt sai*. vizsgálatai alapján a keringő zsírsavmennyiség-csökkenése ezzel ellentétes hatású, mind az UCP-2, mind az UCP-3 szintjét csökkenti (41).

A szívizomzat UCP-szintjének FFA hatására bekövetkező változása hasonló a harántcsíkolt izmokéhoz, amennyiben az UCP-2 és -3 szintje csökken alacsony FFA mellett, azonban magas FFA-szint hatására csak az UCP-3-szint nő, az UCP-2 nem (43). A zsírszövet UCP-2 és 3 expressziója lipidinfúzió hatására nem változik szignifikánsan (32), erélyes fogyás során viszont csökken (44).

A TÖBBSZÖRÖSEN TELÍTETLEN ZSÍRSAVAK SZEREPE AZ UCP-SZABÁLYOZÁSBAN

Az étrend többszörösen telítetlen zsírsavai (PUFA) testsúlycsökkentő és inzulinérzékenységet fokozó hatással rendelkeznek (45), de az UCP-expressziót is befolyásolják. A halolajok a harántcsíkolt izom UCP-3 expresszióját fokozzák, míg az UCP-2-t a harántcsíkolt izomban nem befolyásolják, a szívizomban és a májban pedig csökkentik (46).

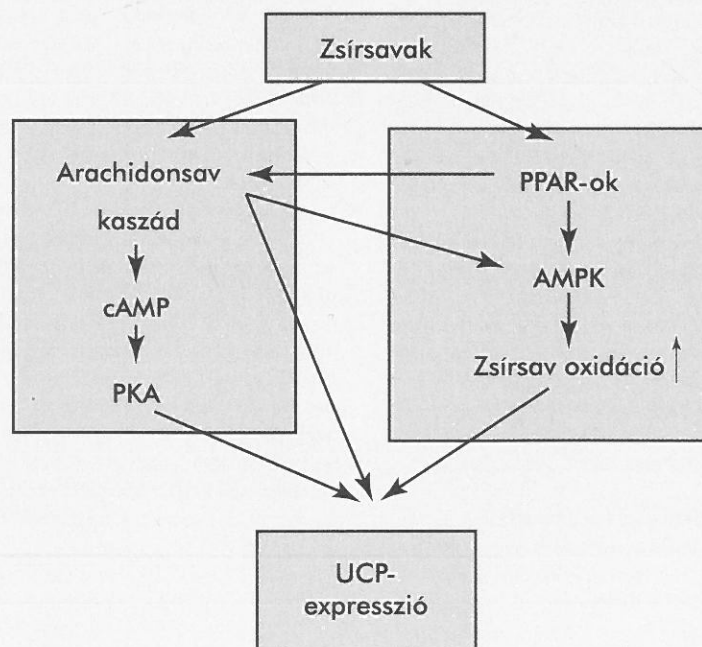
Ryder és *mt sai*. pedig azt mutatták ki, hogy a konjugált linolénsav – miközben javítja az elhízott, diabéteszes ZDF patkányok anyagcsereállapotát – fokozza az UCP-2-expressziót, mind a

harántcsíkolt izomban, mind a zsírszövetben (47). A telítetlen zsírsavak egyik jelfogói a PPAR-ok lehetnek: a szívizomban (43) és a májban a PPAR-alfa (48), a harántcsíkolt izomban (49) és az előzsírsejtekben (50) a PPAR-béta, míg az érett zsírsejtekben a PPAR-gamma (50, 51). A jelátviteli út egyrészt magában foglalja a korábban ismertetett AMPK-irányt, ami a zsírsav-oxidációt fokozza, másrészt az arachidonsav (AA) kaszkádon keresztül vezet (3. ábra). Az utóbbinak megfelelően a ciklooxygenáz (COX) gátlása kivédi a PUFA-indukálta UCP-változásokat (48). A jelátviteli út ettől disztálisan magában foglalja cAMP-protein-kináz-A (PKA) ágat is, de csak részben, mert míg bizonyos eikozanoidok hatása (PGE2) kivédhető PKA-gátlással, másoké (AA és cPGI2) nem (49). A kétféle jelátviteli út között valószínűleg jelentős a közlekedés.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az előbb említettek is azt mutatják, hogy a mitokondriális szétkapcsoló fehérjék (UCP-k) komplex szerepet játszanak az anyagcsere-folyamatokban, amelyek pontosabb megismerése közelebb vihet az obesitas és a vele kap-

3. ÁBRA: A ZSÍRSAVAK OKOZTA UCP-EXPRESSZIÓ FOKOZÓDÁS MECHANIZMUSA (RÖVIDÍTÉSEKET LD. A SZÖVEGBEN)



csolatos betegségek patomechanizmusának pontosabb megértéséhez és ezáltal a kezelési módszerek tudatosabb tervezéséhez.

Az UCP-k egyfajta biztonsági szelep feladatot láthatnak el, ami védőhatású lehet a fokozott energiahasznosulás okozta elhízással, a mitokondriumok-

ból kezelhetetlen mennyiségben áradó szabad gyökökkel, vagy a zsírsav-oxidáció egyéb káros következményeivel szemben.

IRODALOM

- Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477–1482.
- Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318: 467–472.
- Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999; 283: 212–214.
- Rolfe DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997; 77: 731–758.
- Elmqvist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioural effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: S78–82.
- Thomas SA, Palmiter RD. Thermoregulatory and metabolic phenotypes of mice lacking noradrenaline and adrenaline (see comments). *Nature* 1997; 387: 94–97.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 1990; 4: 2890–2898.
- Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, et al. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 1997; 387: 90–94.
- Lowell BB, S-Susulic V, Hamann A, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740–742.
- Guerra C, Navarro P, Valverde AM, et al. Brown adipose tissue-specific insulin receptor knockout shows diabetic phenotype without insulin resistance. *J Clin Invest* 2001; 108: 1205–1213.
- Herrmann SM, Wang JG, Staessen JA, et al. Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *J Mol Med* 2003; 81: 327–332.
- Fleury C, Neveleva M, Collins S, et al. Uncoupling protein-2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997; 15: 269–272.
- Skulachev VP. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1363: 100–124.
- Evans D, Wolf AM, Nellessen U, et al. Association between polymorphism in candidate genes and morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25 (Suppl 1): S19–21.
- Oberkofler H, Liu YM, Esterbauer H, et al. Uncoupling protein-2 gene: reduced mRNA expression in intraperitoneal adipose tissue of obese humans. *Diabetologia* 1998; 41: 940–946.
- Millet L, Vidal H, Andreelli F, et al. Increased uncoupling protein-2 and -3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997; 100: 2665–2670.
- Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000; 26: 435–439.
- Millet L, Vidal H, Larrouty D, et al. mRNA expression of the long and short forms of uncoupling protein-3 in obese and lean humans. *Diabetologia* 1998; 41: 829–832.
- Chan CB, MacDonald PE, Saleh MC, et al. Over expression of uncoupling protein 2 inhibits glucose-stimulated insulin secretion from rat islets. *Diabetes* 1999; 48: 1482–1486.
- Chan CB, De Leo D, Joseph JW, et al. Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes* 2001; 50: 1302–1310.
- Patane G, Anello M, Piro S, et al. Role of ATP production and uncoupling protein-2 in the insulin secretory defect induced by chronic exposure to high glucose or free fatty acids and effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibition. *Diabetes* 2002; 51: 2749–2756.
- Li LX, Skorpene F, Egeberg K, et al. Induction of uncoupling protein 2 mRNA in beta-cells is stimulated by oxidation of fatty acids but not by nutrient oversupply. *Endocrinology* 2002; 143: 1371–1377.
- Zhang CY, Baffy G, Perret P, et al. Uncoupling protein-2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 2001; 105: 745–755.
- Brown JE, Thomas S, Digby JE, et al. Glucose induces and leptin decreases expression of uncoupling protein-2 mRNA in human islets. *FEBS Lett* 2002; 513 (2-3): 189–92.
- Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A, et al. Uncoupling protein-3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *FEBS Lett* 1997; 408: 39–42.
- Clapham JC, Arch JR, Chapman H, et al. Mice over expressing human uncoupling protein-3 in skeletal muscle are hyperphagic and lean. *Nature* 2000; 406: 415–418.
- Harper ME, Dent R, Monemdjou S, et al. Decreased mitochondrial proton leak and reduced expression of uncoupling protein 3 in skeletal muscle of obese diet-resistant women. *Diabetes* 2002; 51: 2459–2466.
- Collins P, Bing C, McCulloch P, et al. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer* 2002; 86: 372–375.
- Busquets S, Sanchis D, Alvarez B, et al. In the rat, tumor necrosis factor alpha administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Lett* 1998; 440: 348–350.
- Gong DW, Monemdjou S, Gavrilova O, et al. Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3. *J Biol Chem* 2000; 275: 16251–16257.
- Pedersen SB, Borglum JD, Kristensen K, et al. Regulation of uncoupling protein (UCP) 2 and 3 in adipose and muscle tissue by fasting and growth hormone treatment in obese humans. *J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 968–975.
- Khalifallah Y, Fages S, Laville M, et al. Regulation of uncoupling protein-2 and uncoupling protein-3 mRNA expression during lipid infusion in human skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Diabetes* 2000; 49: 25–31.
- Fabris R, Nisoli E, Lombardi AM, et al. Preferential channeling of energy fuels toward fat rather than muscle during high free fatty acid availability in rats. *Diabetes* 2001; 50: 601–608.
- Noland RC, Hickner RC, Jimenez-Linan M, et al. Acute endurance exercise increases skeletal muscle uncoupling protein-3 gene expression in untrained but not trained humans. *Metabolism* 2003; 52: 152–158.
- Schrauwen P, Hesselink MK, Vaartjes J, et al. Effect of acute exercise on uncoupling protein 3 is a fat metabolism-mediated effect. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E11–17.
- Zhou M, Lin BZ, Coughlin S, et al. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-activated protein kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E622–629.
- Kratky D, Strauss JG, Zechner R. Tissue-specific activity of lipoprotein lipase in skeletal muscle regulates the expression of uncoupling protein 3 in transgenic mouse models. *Biochem J* 2001; 355: 647–652.
- Vidal H, Langin D, Andreelli F, et al. Lack of skeletal muscle uncoupling protein 2 and 3 mRNA induction during fasting in type-2 diabetic subjects. *Am J Physiol* 1999; 277: E830–837.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288–1295.
- Tomas E, Tsao TS, Saha AK, et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16309–16313.
- Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Post-starvation gene expression of skeletal muscle uncoupling protein 2 and uncoupling protein 3 in response to dietary fat levels and fatty acid composition: a link with insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 436–441.
- Boss O, Samec S, Dulloo A, et al. Tissue-dependent upregulation of rat uncoupling protein-2 expression in response to fasting or cold. *FEBS Lett* 1997; 412: 111–114.
- Young ME, Patil S, Ying J, et al. Uncoupling protein 3 transcription is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor (alpha) in the adult rodent heart. *FASEB J* 2001; 15: 833–845.
- Vettor R, Mingrone G, Manco M, et al. Reduced expression of uncoupling proteins-2 and -3 in adipose tissue in post-obese patients submitted to biliopancreatic diversion. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 543–550.
- Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem*

- Biophys Res Commun 1998; 247: 911.
46. Baillie RA, Takada R, Nakamura M, et al. Coordinate induction of peroxisomal acyl-CoA oxidase and UCP-3 by dietary fish oil: a mechanism for decreased body fat deposition. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1999; 60: 351–356.
47. Ryder JW, Portocarrero CP, Song XM, et al. Isomer-specific antidiabetic properties of conjugated linoleic acid. Improved glucose tolerance, skeletal muscle insulin action, and UCP-2 gene expression. Diabetes 2001; 50: 1149–1157.
48. Armstrong MB, Towle HC. Polyunsaturated fatty acids stimulate hepatic UCP-2 expression via a PPARalpha-mediated pathway. J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: E1197–1204.
49. Chevillotte E, Rieusset J, Raques M, et al. The regulation of uncoupling protein-2 gene expression by omega-6 polyunsaturated fatty acids in human skeletal muscle cells involves multiple pathways, including the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor beta. J Biol Chem 2001; 276: 10853–10860.
50. Aubert J, Champigny O, Saint-Marc P, et al. Up-regulation of UCP-2 gene expression by PPAR agonists in preadipose and adipose cells. Biochem Biophys Res Commun 1997; 238: 606–611.
51. Camirand A, Marie V, Rabelo R, et al. Thiazolidinediones stimulate uncoupling protein-2 expression in cell lines representing white and brown adipose tissues and skeletal muscle. Endocrinology 1998; 139: 428–431.

Multifrekvenciás, nyolc elektródás, bioimpedancia elvén működő testösszetétel analízáló készülék



- Zsirtömeg, izomtömeg, fehérje, ásványi c mennyiségi meghatározása
- Méri a derék és a csípő zsíreloszlási arányát, mely utal az elhízás típusára-
- Testzsír százalék meghatározása
- Az összes testfolyadék nagypontosságú mérése
- Személyre szóló iránymutatás az optimális testösszetétel eléréséhez
- Jobb és baloldal, alsó és felső test fejlettségének értékelése
- Fittségi állapot értékelése

ABPM
Art

1196 Budapest, Hunyadi u. 153.
Tel.: 282-5504, Fax: 282-9934
E-mail: abpmart@mail.datanet.hu

- Alkalmos a fogyókúrában elért eredmények objektív értékelésére
- Rámutat a helytelen módszerrel végzett fogyókúra káros következményeire (izomtömeg veszteség és a csont-ásványi anyagok csökkenése)