

# A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktorok élettani szerepe

Halmos Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Suba Ilona dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MAZSIHISZ Szeretetkórház, Metabolikus Ambulancia, Budapest

<sup>2</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház-Rendelőintézet, Tüdőgondozó Intézet, Budapest

Az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek) létezését a porcba történő szulfátbeépítés stimulálása kapcsán ismerték fel. Az IGF-ek a növekedési hormonnal (GH) kölcsönhatásban részt vesznek az embrionális fejlődésben és a születés utáni növekedésben. Az IGF1-ek fiziológiai hatása a szövetek növekedése és fejlődése, lipid- és szénhidrát-metabolizmus, túlélés/anti-aging<sup>3</sup>, gyulladáscsökkentő, anabolikus antioxidáns, neuro- és hepatoprotektív tulajdonságok. A GH-IGF-tengelyről szóló ismereteink szereteágazóak, részben ellentmondásosak, kutatásuk napjainkban is intenzíven folyik. Ezért tartottuk érdemesnek e hatalmas ismeretanyag áttekintését és interpretálását. A GH-IGF-szisztéma működésével kapcsolatos közlemények tanulmányozása, különös tekintettel a kevésbé ismert anyagcsere-szabályozásra. A növekedési faktorok 75%-ban a májban keletkeznek GH- és inzulinstimulációra, hatásukat specifikus receptoraikon fejtik ki, és kötőfehérjék módosítják. Az IGF1 növeli az izomtömeget és a csontsűrűséget. A mikrobióta indukálja az IGF1-et, ami elősegíti a csontnövekedést és -átépülést. A rövid láncú zsírsavak, melyek a mikrobióták által fermentált rostokban keletkeznek, IGF1-et indukálnak, ami arra utal, hogy a mikrobióta a csont egészségét is befolyásolja. Az IGF1-nek direkt és indirekt glükózsztantsökkentő hatása is van, fokozza az izomban a szabadzsírsav-oxidációt; ez csökkenti a szabadzsírsav-beáramlást a májba, így az inzulin-jelátvitel javul, csökken a máj glükózkibocsátása. Az inzulinszerű peptidek bioaktivitását az agyban a neuronális túlélés, az izgalmi és gátló neurotranszmisszió, a normális szabadzsírsav-szint fenntartása, a kognitív funkció javítása, a sejtkárosodás elleni védelem, neurogenesis, angiogenesis jellemzik. Az IGF1 közvetlenül befolyásolja a cirkadián BMAL1-gén expresszióját a hypothalamicus sejtekben. Ez a szabályozás az IGF1 újonnan felismert 'zeitgeber' szerepére utal. Az IGF2 hatásai kevésbé tisztázottak, bár releváns szerepe van a fetus fejlődésében, és protektíven hat az agyra. Az IGF-ek hiánya vagy éppen túlzott jelenléte számos betegségben kimutatható, illetve ezekkel oki összefüggésbe hozható. E felismerés hasznosítása a klinikai orvostudomány legközelebbi feladatai közé tartozik.

Orv Hetil. 2019; 160(45): 1774–1783.

**Kulcsszavak:** inzulinszerű növekedési faktorok, metabolizmus, cirkadián CLOCK, mikrobióta

## The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors

The existence of insulin-like growth factors (IGFs) was recognized in connection with the stimulation of sulfate incorporation into cartilage. IGFs take part in the embryonal development and postnatal growth, in interaction with the growth hormone (GH). The physiological effects of IGF1 are promotion of tissue growth and development, stimulation of cell proliferation, effects on lipid and carbohydrate metabolism, anti-aging, anti-inflammatory, anabolic, anti-oxidant, neuro- and hepatoprotective properties. Our knowledge about the GH/IGF axis is diverse, partly contradictory, their research is continued intensively nowadays. We considered it worthwhile to review and interpret this information. Study on GH/IGF medical reports, with particular reference to the less known metabolic control. 75% of the growth factors are produced in the liver by GH and insulin stimulation; their effects are expressed on specific receptors, and modified by specific binding proteins. IGF1 directly increases the muscle mass, bone density, and the structure of the bones. Intestinal microbiota induces secretion of IGF1, which promotes the development and remodeling of the bones. Short-chain fatty acids, produced in microbial fermented fibers, induce secretion of IGF1, suggesting that microbial activity also affects bone health *via* IGF1. IGF1 also has a direct and indirect glucose-lowering effect, enhances free fatty acid oxidation in the muscle, reducing the flow of free fatty acid into the liver, improving insulin signaling, resulting in the reduction of hepatic glucose output, and improves insulin sensitivity. IGF1 directly influences the expression of circadian BMAL1 in hypothalamic cells: this refers to the newly recognized 'zeitgeber' role of IGF1. The bioactivity of insulin-like peptides in the brain is characterized by neuronal survival, excitatory and inhibitory neurotransmission, maintenance of normal free fatty acid levels, improvement of cognitive function, protection against cell damage, neurogenesis and angiogenesis. The effects of IGF2 are less outlined, however, it has a relevant role in the development of the fetus, and acts protectively on the brain. Lack or

over-expression of IGF1 can be detected or may causally associated in many pathological conditions. According to these collected data, insulin sensitivity may be improved by different pathways. The role of IGFs in these processes should be a task of future research.

**Keywords:** insulin-like growth factors, metabolism, circadian CLOCK, microbiota

Halmos T, Suba I. [The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors]. *Orv Hetil.* 2019; 160(45): 1774–1783.

(Beérkezett: 2019. április 16.; elfogadva: 2019. május 24.)

### Rövidítések

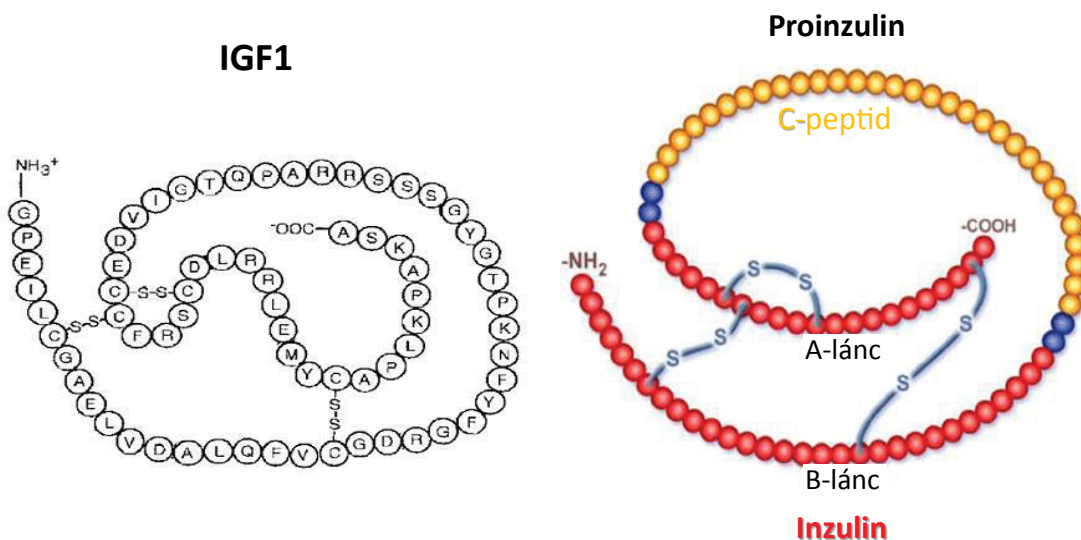
AKT = szerin/treonin specifikus proteinkináz-B; ALS = (acid-labile subunit) savérzékeny alegység; Cry = (cryptochrom) kriptokrom gének; CSF = cerebrospinalis folyadék; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; GH = (growth hormone) növekedési hormon; GHR = GH-receptor; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IGF1R = IGF1-receptor; IGF2 = (insulin-like growth factor 2) inzulinszerű növekedési faktor-2; IGF2R = IGF2-receptor; IGFBP = (IGF bounding protein) IGF-kötő fehérje; IGF = IGF-receptor; IL1 $\beta$  = interleukin-1-béta; IR = inzulinreceptor; IRA-IGF1R és IRB-IGF1R = hibrid receptorok; IRS = (insulin receptor substrate) inzulinreceptor-szubsztrát; LRP1 = (low-density lipoprotein receptor-related protein 1) alacsony sűrűségű lipoproteinnel kapcsolatos fehérje-1; mRNS = (messenger) hírvívó ribonukleinsav; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlőseknél; Per = period gén; PPAR $\gamma$  = (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ); peroxiszóma-proliferátor aktiváló receptor-gamma; PI3K = (phosphatidylinositol-3-kinase) foszfátidilinozitol-3-kináz; PTH = (parathyroid hormone) mellékpajzsmirigy-hormon; PTHrP = (parathyroid hormone-related peptide receptor) mellékpajzsmirigy-hormonnal kapcsolatos peptidreceptor; RXR $\alpha$  = (retinoid X receptor alpha) 9-cisz-retinsav-receptor-alfa; SAT = (subcutaneous adipose tissue) szubkután zsírszövet; SCFA = (short chain fatty acid) rövid láncú zsírsav; SIRT1 = (silent information regulator 1) szirtuinférférfé-család (csendes információszabályozó-1); STAT5 = (signal transducer and activator of transcription 5) jelátviteli és transzkripció aktivátor-5; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; TH = (thyroid hormone) pajzsmirigyhormon; TNF $\alpha$  = tumor nekrozisfaktor-alfa; VAT = (visceral adipose tissue) zsigeri zsírszövet

Az inzulinszerű növekedési faktor-1 és -2 (IGF1, IGF2) jelentős szerkezeti homológiát mutat az inzulinnal. A szerkezeti hasonlóság arra utal, hogy a proinzulin, az IGF1 és az IGF2 egyetlen prekursor molekulából alakult ki sok millió évvel ezelőtt. Ez a prekursor molekula jelezte a primitív organizmusok sejteinek, hogy megfelelő-e a tápanyagellátás a metabolikus szükségletekhez, a fehérjeszintézishez és a sejtproliferációhoz. A gerincek megjelenésével az inzulin elkülönült az IGF-ektől, kialakult az agyalapi mirigy, mely növekedési hormont termelt. E hormonok funkciója tette lehetővé a tápanya-

gok elérhetőségének szabályozását az éhezés és a jóllakottság időszakában, valamint megfelelő szignálokat és szubszttrátot biztosított a növekedéshez [1].

### Az IGF-rendszer felfedezésének története

Az IGF-család elsőként identifikált tagja az inzulin volt, melynek tisztázódott a glükózanyagcserében betöltött szerepe. 1923-ban F. Banting, Ch. Best és JJ. Macleod felfedezte, hogy az inzulin alkalmas a diabetes kezelésére; 1958-ban F. Sanger elsőként határozta meg az inzulin aminosavszekvenciáját [2]. Az IGF-ek létezését először *Salmon és Daughaday* feltételezték 1957-ben. Eredeti tanulmányukban felfedezték, hogy a növekedési hormon (growth hormone = GH) nem közvetlenül stimulálja a szulfát beépítését a porcba, hanem valamely szérumfaktoron keresztül [3, 4]. Ezt a faktort eredetileg szulfatációs faktornak, majd somatomedinnek és végül inzulinszerű növekedési faktor-1-nek (IGF1) és inzulinszerű növekedési faktor-2-nek (IGF2) nevezték. Az „inzulinszerű” terminológiát azért alkalmazták, mert ezek a faktorok képesek stimulálni a zsírsejtek és az izom glükózfelvételeit, s mind az IGF1, mind az IGF2 50%-os homológiát mutat az inzulinnal, és bizonyos mértékű átfedést a jelátviteli utakban [5]. Az IGF-ek hatékony mitogenetikus tulajdonsággal bíró peptidek. Inzulinszerű proteinek nemcsak valamennyi gerinces élőlényben, hanem puhatestűekben, férgekben, rovarokban is kimutattak. Ezek a megfigyelések arra utaltak, hogy azok a gének, melyek mind a gerinces, mind a puhatestűek inzulinszerűen ható molekuláit kódolták, egy közös ősi géntől származnak, erősítve az inzulin-„szupercsalád” koncepciót [6]. Az IGF-ek részt vesznek az embrionális fejlődésben és a születés utáni növekedésben. Az IGF1-nek sokféle fiziológiai hatása van, mint a szövetek növekedése és fejlődése, proliferatív hatás, lipid- és szénhidrát-metabolizmus, élettartam-szabályozó, gyulladáscsökkentő, anabolikus, antioxidáns, neuro- és hepatoprotektív tulajdonságok. Az IGF1 megvédi a mitokondriumokat a megnövekedett metabolizmus által okozott oxidatív károsodásoktól, növeli az ATP szintézist, és csökkenti a szabad gyökök intramitochondriális termelődését [7] (1. ábra).



1. ábra Az IGF1 és a proinzulin/inzulin molekuláris szerkezete. Az IGF1 egyetlen láncban 70 aminosavból áll, strukturális homológia (>60%) a proinzulin-nal. Az IGF1 molekuláris szerkezete nagyon hasonló az inzulinéhoz, és hatásai is hasonlóknak az inzulinéhoz

IGF1 = inzulinszerű növekedési faktor-1

Az IGF-rendszer a szervezetben mindenütt jelen van, parakrin, endokrin és metabolikus hatásai vannak. Az inzulin, az IGF1 és az IGF2 a szignifikáns szerkezeti homológia ellenére jelentős különbségeket mutatnak a receptoraikhoz viszonyított affinitást illetően [1].

## Az IGF-ek és receptoraik

Az IGF-ek jelátvivő fehérjemolekulák (~7,5 kDa), melyek hatásait az IGF-receptor (IGFR) közvetíti, és a receptorhoz történő hozzáférést az IGF-kötő fehérjék (IGF binding protein = IGFBP) szabályozzák; ezek nagysága változó (~22–31 kDa között), aminosavszekvenciájuk és szerkezetük hasonló [8]. A közös eredet talaján a proinzulinhoz szerkezetileg hasonló IGF-ek interakcióba léphetnek az inzulinreceptor-A- és -B-izoformokkal, az 1-es típusú IGF-receptorral (IGF1R) és a hibrid receptorokkal (IRA-IGF1R és IRB-IGF1R), így mediálják a jelátvitelt a különböző szövetekbe, ezáltal szabályozzák a fehérje-, szénhidrát- és zsírmetabolizmust [9, 10]. A hepatocyták és az érett adipocyták bőségesen tartalmaznak IRB-t. Az inzulinnak az IGF1-nél 2 nagyságrenddel nagyobb az affinitása az IRB-hez, így e szövetekben az inzulin szerepe meghatározó az anyagcserében. A praeadipocyták bőséges IGF1R-rel rendelkeznek, melyekhez az IGF1 affinitása két nagyságrenddel nagyobb, mint az inzuliné; itt az IGF1 közvetíti a praeadipocytaproliferációt, -differenciálódást és -túlélést [11]. Az adipocytadifferenciálódás során az IGF1R expressziója eltolódik az IRB expressziójának irányába. Az izomban mind az inzulinreceptorok, mind az IGF1R-ek jelen vannak, ezek és a hibrid receptorok is hozzájárulnak a metabolikus jelátvitelhez. Felismerték, hogy az IRA-hoz az inzulinhoz hasonló affinitással kötődő IGF2-nek is lehet bizonyos metabolikus szerepe [12]. Az IGF/

mannóz-6-foszfát-receptor (IGF2R) megköti az IGF2-t, ezáltal szabályozza elérhetőségét a jelátvitel számára [13]. Mindezek a receptorok tirozin-kináz-aktivitással bírnak, így természetes és hatékony aktiválói az AKT-szignálútnak (AKT = szerin/treonin specifikus proteinkináz-B), mely a sejtnövekedés és -proliferáció stimulálásért, valamint a programozott sejthalál gátlásáért felelős. Az IGF1 az AKT-nak egyik legfontosabb természetes aktiválója.

## IGF-kötő proteinek

Az IGF-ek egyedülálló tulajdonsága, hogy képesek kötődni az inzulinszerű növekedési faktort kötő fehérjékhez (IGFBP-k) [14]. Eddig 6 nagy affinitású IGFBP-t írtak le, melyek közül a IGFBP3 a legfontosabb: koncentrációja emelkedik a GH hatására, és ez a teljes IGF1-szint növekedésének szignifikáns hányadát teszi ki [15]. Az IGF1 elérhetőségét szabályozzák az IGF-kötő fehérjék, melyek az IGF1 felezési idejét percekről órára növelhetik (a leggyakrabban tercier komplexet képezve a savérzékeny alegységgel [ALS = acid-labile subunit] és az IGFBP3-mal), ugyanakkor blokkolják az IGF1R-hez való kötődését [16].

Az IGFBP-k képesek az IGF1-et bizonyos szövetekbe irányítani, gátolni vagy fokozni az IGF1 hatásait, mely független szubsztrátként hathat az IGF1R-re és más specifikus membrán-, intracelluláris vagy nukleáris receptorokra [7, 17]. Az IGFBP1-et az anyagcsere-betegségek résztvevői közé sorolták, mivel mennyiségét az inzulin, a glükóz és a GH negatívan szabályozza [18]. Praediabetesben az IGFBP1 csökken, de a betegség előrehaladásával hasnyálmirigy-szekréciós kapacitása is csökken, ami krónikus inzulinhiányt okoz, valamint fokozza az IGFBP1-szintet [19]. Az IGFBP-k fontos biológiai fo-

lyamatokat modulálnak, mint sejtproliferációt, -túlélést, -migrációt, -öregedést, autofágiát és angiogenezist. E kötőfehérjék szabályozzák, módosítják a növekedési faktorok kiterjedt funkcióit, szerepük elválaszthatatlan az IGF-ek valamennyi metabolikus és immunológiai működésétől [16].

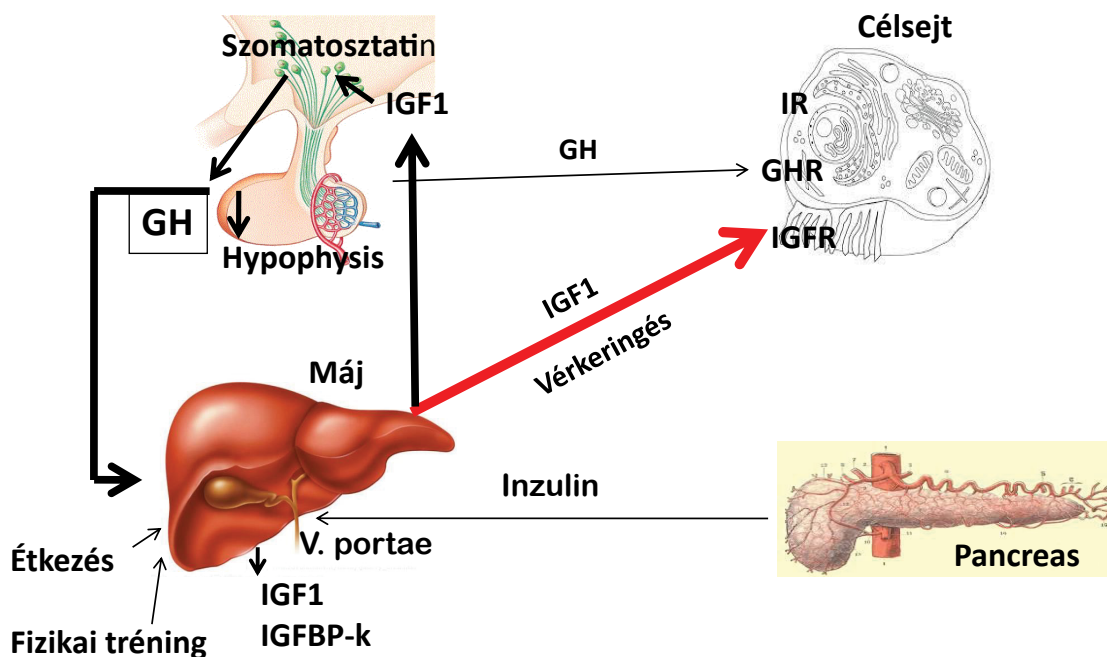
### Az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1)

Az IGF1 70 aminosavból álló polipeptid hormon – endokrin, parakrin és autokrin hatásokkal –, amely szerkezeti homológiát (>60%) mutat az IGF2-vel és a proinzulinnal. Főleg a májban termelődik (a keringő IGF1 ~75%-a) a GH és inzulinstimuláció hatására. Ugyanakkor az IGF1 közvetíti a GH anabolikus és növekedést elősegítő hatásait, és mitogenetikus, valamint inzulinszerű metabolikus aktivitással is rendelkezik [20]. Egészséges egyéneknél más szövetek is termelnek IGF1-et a GH parakrin/autokrin hatására [21]. Az IGF1 expresszióját más hormonok is befolyásolják, így ösztrogének, adrenokortikotrop hormon, tireotropinfelzabadtó hormon, luteinizáló hormon, folliculusstimuláló hormon, humán koriongonadotropin, inzulin és más növekedési faktorok, mint vérlemezke-eredetű növekedési faktor, epidermális növekedési faktor és fibroblastnövekedési faktorok, csakúgy, mint az életkor, a nem és a táplálék összetétele. E faktorok a tápanyagbevitel változásaival koordináltan befolyásolják az IGF1 hatását a növekedés és az anyagcsere szabályozására [22].

### IGF1-szintézis

Az IGF1-szintézist a táplálkozás és a növekedési hormon stimulálja a májban és más szövetekben. Nemi különbségek vannak a májban a GH-érzékenység szempontjából: a nőknek több GH-ra van szükségük hasonló hatáshoz [23]. Kalóriarestrikció esetén emlősökben kevesebb IGF1 szintetizálódik, a máj refrakterre válik a GH-stimulációra [24]. Ez gátolja a növekedést és a fehérjeszintézist, ha a tápanyagok elérhetősége veszélybe kerül. Étkezés után a GH-ra való reakciókészség és az IGF1-szintézis helyreáll. Nem kielégítő szénhidrátfogyasztás esetén a portális vénás inzulinkoncentráció csökkenése az IGF1 szintézisének csökkenését okozza a májban [25, 26].

A GH a receptora (GHR) extracelluláris doménjéhez kapcsolódik, amely jelen van a különböző sejtek felszínén. Ez a kötődés az intracelluláris protein JAK2 (Januskináz) autofoszforilációját indukálja, ami az aktivált GHR-rel együtt indukálja a STAT5 (signal transducer and activator of transcription 5) foszforilációját. Ezt követi a STAT5 dimerek transzlokációja a nucleusba, ahol determinálják számos célgénnek, így az IGF1-nek és az ALS-nek, a leucinban gazdag glikoproteinek a szabályozását [27]. A JAK protein-tirozin kinázokat mint a citokinreceptor-alegységek integráns részeit azonosították. Szerepük van az embrionális fejlődés kiinduló lépésében, a szöveti enzimaktivációban, a haemopoeticus rendszer fejlődésében és differenciálódásában, a veleszületett és adaptív immunitásban és a gyulladósos reakciókban.



2. ábra

Az IGF1-szintézis. Az IGF1 főként a májban termelődik GH és inzulin hatására. Az IGF1 negatív visszacsatolás útján gátolja a GH szekrécióját

GH = növekedési hormon; GHR = GH-receptor; IGF1 = inzulinszerű növekedési faktor-1; IGFBP = IGF-kötő fehérje; IGFR = IGF-receptor; IR = inzulinreceptor

Az IGF1 negatív „feedback” mechanizmussal gátolja a GH-szekréciót azáltal, hogy stimulálja a szomatostatintermelését az agyalapi mirigyben. A GH is fontos metabolikus szerepet tölt be, amely független az IGF1 hatásától, beleértve a lipolízis stimulálását és az inzulin-jelátvitel gátlását a zsír- és az izomszövetben. Így a GH-nak a gátlása IGF1-visszacsatolás által, a közvetlen metabolikus hatások csökkentésével növeli az inzulinérzékenységet. Az inzulin mellett és annak hatását kiegészítve az IGF1 közvetlenül is szabályozza a fehérje-, a szénhidrát- és a zsírsavcsere. Az IGF1 növeli az inzulinérzékenységet, függetlenül a GH hatásától is [28] (2. ábra).

### A fizikai tréning hatásai az IGF1-re

Az izomműködés ismert hatása a plazma IGF1-szintjének növekedése. Egyszeri mérsékelt vagy intenzív fizikai munka a teljes IGF1-plazmaszintet ~10–30%-kal növeli, a „csúcs” 5–10 perccel a tréning kezdete után áll be [29]. Ez a rapid hatás az IGF1-nek a szöveti raktárakból történő kiáramlása vagy az IGF1 proteolitikus bontása miatt következik be. Az intenzív izommunka a pH-értéket drámaian csökkenti, ez negatívan hathat az IGF1 affinitására az IGF1/2 iránt [30]. Fizikai tréning során a hippocampalis neuroprogenitor sejtek megsaporodnak, javul a neuroglia működése [31]. Újabban bebizonyították, hogy az IGF1 centrális adagolása szintén javította a teljes test inzulinszenzitivitását. Ez azt is jelentheti, hogy a gyors IGF1-növekedés a plazmában nemcsak periférikus hatás, hanem centrális effektus eredménye is lehet [32].

### A GH/IGF1 hatása a csontokra és az izomra

A vázizomzat és a csontrendszer fejlődésének, növekedésének és fiziológiai szilárdságának fenntartása érdekében számos növekedési tényezőre van szükség. Ezek közül az egyik fő szereplő az IGF1, mely közvetlenül növeli az izomtömeget és a csontsűrűséget. A két szervrendszer közötti mechanikus kölcsönhatás közvetlenül megváltoztatja az izom-csont rendszer állapotát, túlmutatva a receptoron keresztül ható közvetlen aktivitáson.

A csontrendszer fejlődése rendkívül összehangolt folyamat, amelyhez először a releváns prekursorok összegyűlése és jövőbeli csonthelyekre irányuló migrációja, valamint chondrogen és osteogen vonalakra való szétválása szükséges, és a végső differenciálódás során nyerik el porc- vagy csontképző képességüket. A csontvázképződést, amely meghatározza a csontok számát és alakját, a progenitorok felvétele és „elkötelezettsége” szabályozza; a csontnövekedési ráta elsősorban a chondrogen és osteogen sejtek proliferációjától, túlélésétől és differenciálódásától függ. A növekedési ráta is IGF1-szignált igényel. Úgy látszik, hogy az IGF1 közvetlenül hat az izom-

ra és a csontokra, és potenciálisan közvetve is hat a csontokra, az izomtömeg növelése útján.

Az IGF1 csontképződést stimuláló hatását postnataisan elsősorban a GH és a parathormon (PTH) szabályozza, bár a pajzsmirigyhormon (TH) is szerepet játszik. A glükokortikoidok viszont csökkentik az IGF1 expresszióját a növekedési lemezekben, ami valószínűleg hozzájárul a csontváz növekedésére gyakorolt negatív hatásukhoz. Az nem világos, hogy IGF1-expresszió szabályozása az intrauterin fejlődés során hogyan történik, de lehetséges, hogy a PTHrP-nek (parathyroid hormone-related peptide receptor) van szerepe [33].

### Az IGF1 metabolikus hatásai

Bár az IGF1 fontos növekedési tényező, az összes sejttípus növekedését serkenti, jelentős metabolikus hatásai is vannak. Az IGF1 jelzi a sejteknek, hogy megfelelő tápanyag áll-e rendelkezésre az apoptózis elkerüléséhez, a sejtfehérje-szintézis fokozásához, a sejtipertrófiához és a sejtosztódás stimulálásához. Az IGF1 még felnőtt egyének szöveteiben is, így például a neuronokban és a vázizmokban is fontos trofikus hatásokat fejt ki, melyek a celluláris metabolizmus megváltozásához vezethetnek. Mivel az IGF1-receptorok mindenütt jelen vannak, ezek a változások minden sejttípusban előfordulhatnak. Az IGF1R stimulálása biztosítja a protein-, a szénhidrát- vagy a zsírsavcsere különböző sejttípusok közötti koordinációját. E folyamatok az inzulinnal összhangban vannak, és különböző célszövetekben vagy az inzulin, vagy az IGF1 lehet a metabolikus folyamatok elsődleges meghatározója [10].

### Az IGF1 és a szénhidrát-metabolizmus

Az IGF1 bizonyos perifériás szövetekben elősegíti a glükózfelvételt, hatása az inzulinénak 4–7%-a. Exogén IGF1 beadása csökkenti a szérumglükózszintet nemcsak egészséges egyéneknél, hanem 2-es típusú diabetes (T2DM) betegekben is [34]. Kísérletesen igazolták, hogy inzulinrezisztencia esetén az inzulin/IGF1 hibrid receptor expressziója fokozódik az izomban és a zsírszövetben [35]. Az IGF1 szérumkoncentrációja 100-szor nagyobb az inzulinéhoz képest, ha azonban IGF1-hez kötődik, biológiai aktivitása módosul, és a szabad kötetlen formától eltérő hatásokat mutat. Nagy dózísú IGF1 beadása hypoglykaemiát okoz, annak ellenére, hogy a keringő inzulin koncentrációját hatásosan szupprimálja [36]. Ezt a hatást az inzulinreceptor közvetíti, de kísérleti, inzulinreceptorgén-KO-egerekben is észlelték az IGF1 hatékony, glükózszintet csökkentő hatását, vagyis a hypoglykaemiás hatást részben a saját IGF1R közvetíti [37].

Az IGF1-nek indirekt glükózszintcsökkentő hatása is van azáltal, hogy fokozza az izomban a FFA-oxidációt, ez csökkenti a FFA-beáramlást a májba, így az inzulin-jelátvitel javul, és ennek következtében csökken a máj glükózkibocsátása [38]. Az IGF1 csökkenti a szérum-

GH-szinteket, ezáltal gátolja a májban a GH hatásait, így fokozza az inzulin hatását [39]. A GH mind a zsírszövetben, mind a májban stimulálja a PI3K (foszfatidilinozitol-3-kináz) p85-alegységének szintézisét, ami a p110-alegység aktivitásának gátlásához és így az inzulin hatásának antagonizálásához vezet [40]. Az IGF1 tehát közvetve modulálhatja a szénhidrát-anyagcserét a GH-szuppresszió és az inzulinhatás fokozása révén.

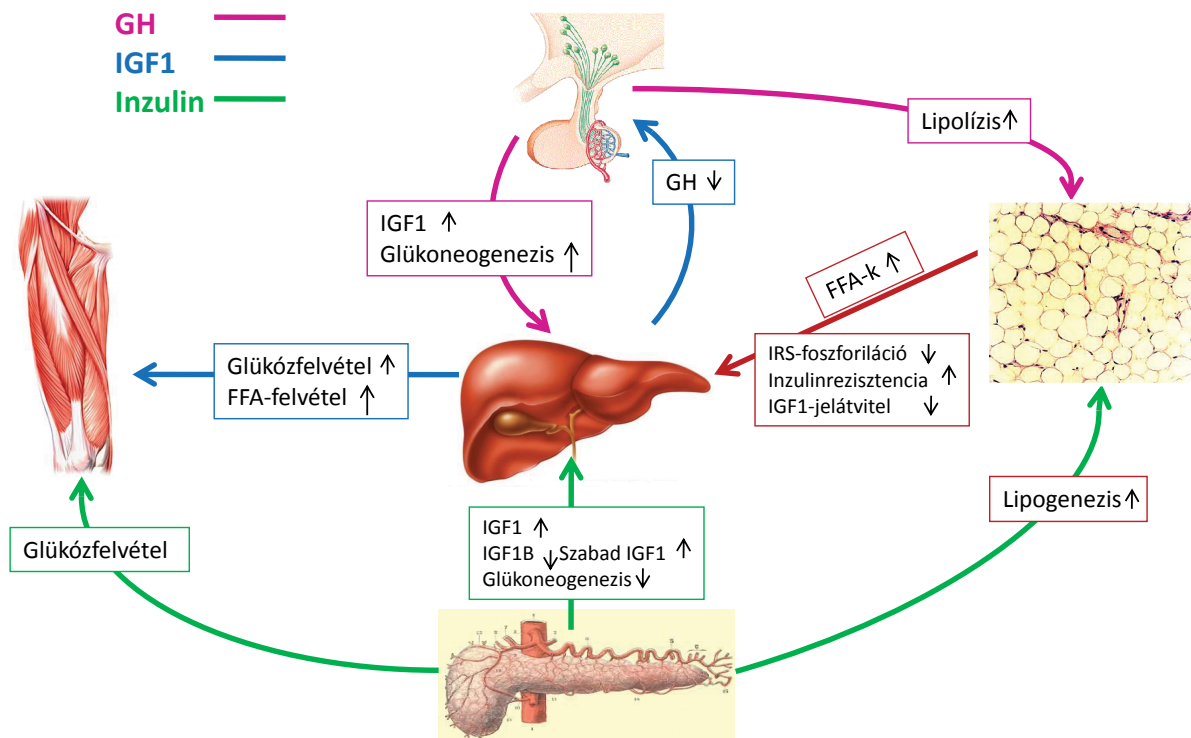
Az IGFBP-k is szerepet játszanak a glükózyanyagcserében. Az IGFBP1 a glükózszerinteket a szabad IGF1-re gyakorolt hatásával szabályozza. Az IGFBP2 hatásai inzulinhoz kötöttek, bár csak hyperinsulinaemia esetén [41]. Az IGFBP3 egy nukleáris receptorhoz, a 9-cisz-retinsav-receptor-alfához (RXR $\alpha$ ) kötődik, mely interakcióba lép a peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gammával (PPAR $\gamma$ ), egy olyan nukleáris proteinnel, mely részt vesz a glükóz- és a lipidanyagcsere szabályozásában [42, 43].

### Az IGF1 és a lipidmetabolizmus

Az IGF1 elősegíti a prae adipocytadifferenciálódást, azonban a prae adipocyták a differenciálódásuk során be-szüntetik az IGF1R-ek expresszálását, és ezt a funkciót az inzulinreceptorok veszik át, amelyek száma jelentősen megnövekszik. Így a zsírszövetben az élettani IGF1-koncentrációk nem hatékonyak a lipidszintézis vagy lipo-

lízis változásainak stimulálásában [44, 45]. Az érett adipocyták nem célsejtjei az IGF1-nek, de termelik azt. Szövettenyésztésben az adipocyták több IGF2-t termelnek, mint IGF1-et és elsősorban IGFBP4-et. Az IGF1 szekrécióját a GH, az interleukin-1- $\beta$  (IL1 $\beta$ ) és a TNF $\alpha$  szabályozza, míg az IGF2-t kizárólag a TNF $\alpha$  regulálja, így ezek a citokinek kontrollálhatják az adipocyták homeostasisát, szabályozva a lokális IGF1-szintézist [46].

Az inzulin hatásos serkentője a lipidszintézisnek, az inzulin- és IGF1-receptorok tirozinfoszforilációja aktíválja az inzulinreceptor-szubsztrátot (IRS), ennek következtében indul be a jelátviteli kaszkád, és gátlódik a trigliceridek lebontása. A GH antagonizálja az inzulin hatásait [47]. A megnövekedett FFA-efflux a zsírszövetből a zsírérzékeny szövetekbe (májba, vázizomzatba és szívizomba) irányul, megnövelve az IRS szerinfoszforilációját; ez a tirozinresiduomok foszforilációjának gátlásához vezet az IRS-ben, ami inzulinrezisztenciát okoz. Az IGF1 elősegíti a zsírsavtranszportot az izomban, és ennek gátlása súlyos következményekhez vezet, mint inzulinrezisztencia és esetenként diabetes [48]. Ennek oka, hogy a máj a keringő FFA-t teljes mértékben felveszi, amely azután interferál az inzulinnal és az IGF-jelátvitellel, és esetenként steatosis hepatis (nem alkoholos zsírmáj) kialakulásához vezethet. Az IGF1 két fő hatása tehát: 1) FFA-hasznosítás az izomzat által és 2) a GH gátlása (3. ábra).



3. ábra

A GH-IGF1-tengely és az inzulin szerepe a szénhidrát- és zsíryanycserében. Az inzulin mellett és annak hatását kiegészítve az IGF1 közvetlenül is szabályozza a szénhidrát- és a zsíryanycserét

FFA = szabad zsírsav; GH = növekedési hormon; IGF1 = inzulinszerű növekedési faktor-1; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát

## A GH-IGF-szisztéma és a visceralis zsírszövet

A növekedési hormon fontos közvetlen hatással van az érett adipocytákra többféle jelátviteli útvonalon keresztül, ami fokozott lipolízist és csökkent lipogenezist eredményez [49]. A növekedési hormon közvetett hatással is van az adipocytá növekedésére és differenciálódására az IGF1-szintézis stimulálásával. Az IGF1 serkenti a praeadipocyták proliferációját, és az inzulinnal összhangban stimulálja az adipocytá differenciálódását. A praeadipocytától az adipocytáig történő differenciálás során az I-es típusú IGF-receptorok expressziója csökken, és az IGF1-nek az inzulinhoz képest kevésbé fontos közvetlen szerepe van az érett adipocytákban [10]. Az IGF1 és az inzulin okozta receptoraktiváció több intracelluláris kinazt serkent, köztük a szerin/treonin kináz AKT-ot.

A fehér zsírszövetben a rapamicin-útvonal aktivációja központi szerepet játszik az IGF1-re és az inzulinra adott proliferatív válaszban [50]. Ezen útvonal aktiválása elősegíti a gyulladásos citokinek hiperszekrécióját. Az mTOR (mammalian target of rapamycin) egy kináz, amelyet emberben az mTOR-gén kódol. Az mTOR tirozin-protein kinázként működik, mely elősegíti az inzulinreceptorok és az IGF1R-ek aktivációját.

Elhízott egyénekben az AKT-útvonal IGF1-aktiválása károsodott a VAT-ból (visceral adipose tissue) származó praeadipocytákban a SAT-hoz (subcutaneous adipose tissue) viszonyítva, és ez részben magyarázatot adhat e szövetekben a proliferatív válaszok különbözőségére [51]. Az IGF1 és az inzulin által közvetített útvonalak aktiválják a FoxO1-et, egy transzkripciós faktort is, amely számos, a zsírszövet differenciálódását szabályozó gént koordinál [52]. A GH-IGF-rendszer szerepet játszhat a glükokortikoidérzékenység módosításában is a zsírszövetben [53].

## A fehérje-anyagcsere és az IGF1

A vázizomzatban az IGF1 serkenti az aminosavtranszportot, de egyúttal közvetlen stimulánsa a fehérjeszintézisnek is, és fontos gátlója a proteinlebontásnak. A fehérjeszintézis jelentős fokozódását olyan koordinált molekulárbiológiai hatások eredményezik, melyek ismertetése meghaladná e dolgozat kereteit [10].

## Inzulinszerű növekedési faktor-2 (IGF2)

Az IGF2 hatásai kevésbé tisztázottak, bár releváns szerepe van a feto fejlődésében, és protektíven hat az agyra [54, 55]. Az IGF2 képes a saját receptorán (IGF2R) keresztül hatni, amely meghatározatlan hatású mannóz-6-foszfát transzmembrán fehérje. Úgy gondolják, hogy mint egy 'scavenger' receptor, megköti az IGF2-t és az IGF1-et az extracelluláris térből, megsemmisítés céljából, és intracelluláris célokat is szolgál [56]. Újabb felfedezés, hogy az IGF2R aktiválja a  $G_{\alpha q}$ -fehérjét a cardi-

omyocytákon. A G-proteinek ( $G_{\alpha q}$  vagy  $G_{\alpha 11}$ ) aktiválják a foszfolipáz-C-t (PLC), mely részt vesz különböző celluláris jelátviteli utakban [57]. Az IGF2 az IGF1R-en és hibrid receptorokon is képes hatni, de csökkent affinitással.

## Inzulinszerű növekedési faktorok az agyban

Az inzulinszerű peptidek bioaktivitása az agyban: a neuronális túlélés, izgalmi és gátló neurotranszmisszió, a normális szabadzsírsavszint fenntartása, a kognitív funkció javítása, védelem a sejtkárosodás ellen, neurogenesis, angiogenesis és amyloid clearance [58].

Az IGF1 és az IGF1R a különböző agyterületeken szoros közelségben expresszálódnak, ami parakrin vagy autokrin funkcionális hurokra utal. Az IGF1 expresszálódik a rágszáloembrióban, a születés utáni második héten éri el a csúcát, de továbbra is folytatja expresszióját a felnőttagyban is, különösen az idegsejtekben. Az IGF2 viszont elsősorban a mesenchymalis szövetekben, főként a meninxen és a chorioid plexusban expresszálódik. Az utóbbi struktúra a cerebrospinalis folyadék (CSF) fő IGF2-forrása. Az IGF1R széles körben expresszálódik, regionális eloszlást is mutat, amely a legkifejezettebb a fejlődő kisagyban, a középagyban, a nervus olfactoriusban és a hátsóagy ventralis részében [59]. Az IGF1R-expresszió szintje a születés után gyorsan csökken a felnőtt szintjéig, de viszonylag magas marad a chorioid plexusban, a meninxen és az érrendszerben [60].

Az IGF-peptidek befolyásolhatják az agyműködést akár helyi szöveti expresszió, akár perifériás keringő peptidek révén, amelyek átjutnak a vér-agy-gáton. Az átteresztett keringő IGF-ek magukban foglalják az IGF1R-t és egy, az alacsony sűrűségű lipoproteinreceptorhoz kapcsolódó fehérjét (low-density lipoprotein receptor-related protein 1 = LRP1), és ezek az IGF-ek elérhetik a cerebrospinalis folyadékot, valamint a hypothalamust és a hippocampust. Az agy más területeit ezután speciális szállítási mechanizmusokon keresztül éri el. Kísérleti bizonyítékok azt sugallják, hogy az IGF1-hez kapcsolódó peptidek, köztük az inzulin, az agy egyes régióiban is termelődnek [61]. Így mind a helyi termelésből, mind a perifériás keringésből származó peptidek szerepet játszhatnak az agyműködés szabályozásában.

A neurotrop hatások mellett a keringő IGF1 a kognitív funkcióra is hatással van. A humán megfigyelések szerint, és ez állatmodelleken is igazolódott, a szérum IGF1-szintjének csökkenése kognitív diszfunkcióval jár együtt. Ezek a kognitív zavarok reverzibilisek voltak az IGF1 tartós szisztémás adagolására. Ezen eredmények azt sugallják, hogy az IGF1 neurotrop hatásai befolyásolják a glutamaterg szinapszisokat a hippocampalis körökön belül, ezáltal befolyásolva a tanulást és a memóriát. Az IGF1 egyéb hatásai az agysejtekre is kiterjednek,

ezek a sejt sérülés elleni védelem, a neurogenesis, az angiogenesis és az amyloid clearance [62, 63].

Az IGF1-hez hasonlóan az IGF2 is szerepet játszik a memória javításában [64]. Bár az IGF2R-nek a legmagasabb az affinitása az IGF2 iránt, nincs intrinszik jelátvivő funkciója, így az IGF2-hatások többnyire az IGF1R és/vagy az IR közvetítésével érvényesülnek. Az IGF2-mRNS és a fehérje expressziója a hippocampalis régiókban fokozódik a rágsálók elhárítási tréningje után.

A 6 IGFBP közül az IGFBP2, -4 és -5 expressziója az agyban sokkal kifejezettebb, mint a többieké. A perifériás rendszerhez hasonlóan, az IGFBP-k szabályozó szerepet játszanak az IGF-ek megkötésével. Általánosságban elmondható, hogy az IGFBP-k géndeletiója és transzgenikus túltermelése befolyásolta az IGF-ek hatását az agy fejlődésére, de az IGFBP-k független hatását nem igazolták [65].

## A bélmikrobióta és az IGF1

A bélmikrobióta képes dinamikusan szabályozni a keringő IGF1 szintjét. Az adatok többsége szerint a mikrobióta indukálja a gazdaszervezet IGF1-szintézisét, ezáltal befolyásolja a növekedést [66]. A dysbiosis egyre inkább az anyagcsere-rendellenességekhez kapcsolódik, a mikrobióta hatása a csontváz egészségére kevésbé érthető. Korábbi vizsgálatok szerint a mikrobióta károsítja a csontot a felszívódás növelésével. *Yan és mtsai* ezzel szemben azt találták, hogy a bélben élő mikrobióta elősegíti a csontképződést és a reszorpciót is, ami hosszú távon a csontváz nettó növekedését eredményezi. A mikrobióta indukálja az IGF1-et, ami elősegíti a csontnövekedést és a 'remodelinget'. A rövid láncú zsírsavak (SCFA-k), amelyek mikrobióták által fermentált rostokban keletkeznek, szintén IGF1-et indukálnak, ami olyan mechanizmusra utal, mellyel a mikrobióta befolyásolja a csont egészségét. A mikrobiótának vagy metabolitjainak manipulálása lehetőséget adhat a csontok egészségének és növekedésének optimalizálására. Az inzulinszerű növekedési faktor ismert csontváz-növekedési hormon is, szérumszintje a mikrobiális kolonizáció hatására jelentősen megemelkedik, a máj és a zsírszövet IGF1-termelése megnövekszik. A konvencionális egerek antibiotikumkezelése ezzel szemben csökkenti a szérum-IGF1-et, és gátolja a csontképződést. Az antibiotikummal kezelt egereknek rövid láncú zsírsavak adása az IGF1-et és a csonttömeget helyreállítja az antibiotikummal nem kezelt egerekben megfigyelt szintekre [67].

## Az IGF és a cirkadián ritmus

A molekuláris CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) mint domináns 'zeitgeber' ('időt adó', időzítő, szinkronizáló) biztosítja az energiaellátás állandóságát a szövetekben nappal és éjjel, a részt vevő sebesség-meghatározó enzimek cirkadián oszcillációja útján. A cirkadián CLOCK-rendszer szabályozza a szervezet fon-

tos neurohormonális tengelyének (hypothalamus-hypophysis, mellékvesék) aktivitását is [68]. Emlősökben a CLOCK és a BMAL1 (brain and muscle Arnt-like protein 1) bonyolult hálózatot alkot, mely további számos, ún. célgén működését szabályozza. Idetartoznak a kriptokróm (Cry) és a period (Per) gének, melyeknek fontos szerepük van számos életfunkcióban [69].

A kalóriamegszorítás a BMAL1 aktivációjához és expressziójához vezet cirkadián CLOCK-függő vagy -független mechanizmusokon keresztül. A kalóriamegszorítás a SIRT1-et (szirtuinfehérje-család = silent information regulator 1) is aktiválja, amely szabályozhatja a CLOCK-ot és a BMAL1-et. A SIRT1 aktivációja alacsony kalóriabevitel esetén kísérleti állatok megnyúlt élettartamának hátterében is kimutatható. Az extra aktivitás a hypothalamusban jelentkezik, amely az alapvető életfunkciókat – mint éhség, testhőmérséklet, stresszválasz és alvás-ébredés ciklusok – irányítja. A BMAL1 hozzájárul a keringő IGF1 szintjeinek a kalóriamegszorítás mediálta szabályozásához. Az IGF1 fontos tényezője az élettartam kalóriamegszorítás okozta meghosszabbodásának [70, 71]. Az IGF1-vérszintnek és az IGF1-jelátvitelnek cirkadián ritmusa van. A cirkadián szabályozás a kriptokrómokon (CRYs), a transzkripciós represszorokon és a cirkadián CLOCK-rendszer részein keresztül történik. Az IGF1-ritmus CRY-hiányos egerekben szétzilálódott, és az IGF1-szint 80%-kal csökkent, ami az IGF1-jelátviteli út csökkenéséhez vezetett. A CRYs fontos szabályozó szerepet játszanak az IGF1 termelésében és jelátvitelében. Legújabbban német szerzők elsőként mutatták ki, hogy az IGF1 közvetlenül befolyásolja a cirkadián BMAL1-gén expresszióját a hypothalamicus sejtekben. A hypothalamussejteknek ez a szabályozása az IGF1 újonnan felismert 'zeitgeber' szerepére utal [72].

## Következtetések

1. Az inzulin-, „szupercsalád” koncepcióról szóló ismeretek kapcsán betekintést nyerhetünk az evolúció egy fontos pillanatába, amikor egy pluripotens, a növekedést, fejlődést, anyagcserét önmagában szabályozó prekursor molekulából az egyes speciális folyamatokra 'szakosodott' molekulák alakultak ki. Az ősi somatomedinek (későbbi nevükön IGF-ek) megtartották főként mitogén, növekedést, fejlődést szabályozó tulajdonságaikat, de a hypophysis GH-jával tengelyt képezve és az inzulin-összhangban, jelenleg is részt vesznek az anyagcsere szabályozásában is.

2. Az IGF-eknek nagy szerepük van az embrionális és postnatalis fejlődésben, és később is – mint azt az adipocytatejlődés sejtvonala kapcsán láttuk – az éretlenebb sejtekben inkább az IGF-eknek, míg az érettekben az inzulin- a szabályozó hatása érvényesül.

3. Az IGF1 számos hatásmechanizmussal javítja az inzulinérzékenységet, T2DM-ben csökkenti az inzulinrezisztenciát.



4. A GH-nak és az IGF1-nek fontos szerepe van a csontok és az izomzat kifejlődésében.

5. Az IGF1 és -2 az agyi működés fiziológiájában is nélkülözhetetlen.

6. Újonnan felfedezett endokrin szervünk, az intestinális mikrobióta (is) indukálja az IGF1-et, ami elősegíti a csontnövekedést és a 'remodelinget'.

7. Az IGF1-vérszintnek és az IGF1-jelátvitelnek cirkadián ritmusa van. A cirkadián szabályozás a kriptokrómokon, transzkripció represszorokon és a cirkadián CLOCK-rendszer részein keresztül történik.

8. Az IGF-ek hiánya vagy éppen túlzott jelenléte számos betegségben kimutatható, illetve ezekkel oki összefüggésbe hozható. Ennek taglalása, illetve terápiás konzekvenciái meghaladnák e cikk kereteit, ezért ezek egy következő közlemény tárgyát képezik.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a kézirat elkészítéséhez. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Bayne ML, Applebaum J, Chicchi GG, et al. The roles of tyrosines 24, 31, and 60 in the high-affinity binding of insulin-like growth factor-I to the type I insulin-like growth factor receptor. *J Biol Chem.* 1990; 265: 15648–15652.
- [2] Stretton AO. The first sequence: Fred Sanger and insulin. *Genetics* 2002; 162: 527–532.
- [3] Salmon WD Jr, Daughaday WH. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. *J Lab Clin Med.* 1957; 49: 825–836.
- [4] Salmon WD Jr, Burkhalter VJ. Stimulation of sulfate and thymidine incorporation into hypophysectomized rat cartilage by growth hormone and insulin-like growth factor-I *in vitro*: the somatomedin hypothesis revisited. *J Lab Clin Med.* 1997; 129: 430–438.
- [5] Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem.* 1978; 253: 2769–2776.
- [6] Blumenthal S. From insulin and insulin-like activity to the insulin superfamily of growth-promoting peptides: a 20th-century odyssey. *Perspect Biol Med.* 2010; 53: 491–508.
- [7] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, et al. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016; 14: 3.
- [8] Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 538019.
- [9] Blundell TL, Humbel RE. Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors. *Nature* 1980; 287: 781–787.
- [10] Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 425–443.
- [11] Garten A, Schuster S, Kiess W. The insulin-like growth factors in adipogenesis and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 283–295.
- [12] Denley A, Bonython ER, Booker GW, et al. Structural determinants for high-affinity binding of insulin-like growth factor II to insulin receptor (IR)-A, the exon 11 minus isoform of the IR. *Mol Endocrinol.* 2004; 18: 2502–2512.
- [13] Costello M, Baxter RC, Scott CD. Regulation of soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor in human serum: Measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 611–617.
- [14] Clemmons DR, Dehoff MH, Busby WH, et al. Competition for binding to insulin-like growth factor (IGF) binding protein-2, 3, 4, and 5 by the IGFs and IGF analogs. *Endocrinology* 1992; 131: 890–895.
- [15] Holly J, Perks C. The role of insulin-like growth factor binding proteins. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 154–160.
- [16] Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 140: 19–24.
- [17] Rajpathak SN, Gunter MJ, Wylie-Rosett J, et al. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25: 3–12.
- [18] Hoefflich A, Russo VC. Physiology and pathophysiology of IGFBP-1 and IGFBP-2 – consensus and dissent on metabolic control and malignant potential. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29: 685–700.
- [19] Bar RS, Boes M, Clemmons DR, et al. Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF-binding proteins in the rat heart. *Endocrinology* 1990; 127: 497–499.
- [20] Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 159–169.
- [21] Laviola L, Natalicchio A, Giorgino F. The IGF-I signaling pathway. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 663–669.
- [22] Orrù S, Nigro E, Mandola A, et al. Functional interplay between IGF-1 and adiponectin. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2145.
- [23] Leung KC, Johannsson G, Leong GM, et al. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev.* 2004; 25: 693–721.
- [24] Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 999–1002.
- [25] Clemmons DR. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol.* 2006; 6: 620–625.
- [26] Fontana L, Villareal DT, Das SK, et al. Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell* 2016; 15: 22–27.
- [27] Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002; 23: 824–854.
- [28] Lewitt MS, Dent MS, Hall K. The insulin-like growth factor system in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2014; 3: 1561–1574.
- [29] Berg U, Bang P. Exercise and circulating insulin-like growth factor I. *Horm Res.* 2004; 62(Suppl 1): 50–58.
- [30] Brahm H, Piehl-Aulin K, Saltin B, et al. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int.* 1997; 60: 175–180.
- [31] Carro E, Trejo JL, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci.* 2001; 21: 5678–5684.
- [32] Huffman DM, Farias Quipildor G, Mao K, et al. Central insulin-like growth factor-1 (IGF-1) restores whole-body insulin action

- in a model of age-related insulin resistance and IGF-1 decline. *Aging Cell* 2016; 15: 181–186.
- [33] Bikle DD, Tahimic C, Chang W, et al. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone* 2015; 80: 79–88.
- [34] Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, Rosen C, et al. Effect of IGF-I on FFA and glucose metabolism in control and type 2 diabetic subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282: E1360–E1368.
- [35] Federici M, Giaccari A, Hribal ML, et al. Evidence for glucose/hexosamine *in vivo* regulation of insulin/IGF-I hybrid receptor assembly. *Diabetes* 1999; 48: 2277–2285.
- [36] Turkalj I, Keller U, Ninnis R, et al. Effect of increasing doses of recombinant human insulin-like growth factor-I on glucose, lipid, and leucine metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75: 1186–1191.
- [37] Di Cola G, Cool MH, Accili D. Hypoglycemic effect of insulin-like growth factor-1 in mice lacking insulin receptors. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2538–2544.
- [38] del Rincon JP, Iida K, Gaylinn BD, et al. Growth hormone regulation of p85 $\alpha$  expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1638–1646.
- [39] Yuen KC, Dunger DB. Therapeutic aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment on visceral fat and insulin sensitivity in adults. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 11–22.
- [40] Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, et al. Increased P85 $\alpha$  is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces *in vivo* insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem.* 2005; 280: 37489–37494.
- [41] Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, et al. IGF-binding protein-2 protects against the development of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 285–294.
- [42] Schedlich LJ, Le Page SL, Firth SM, et al. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin  $\beta$  subunit. *J Biol Chem.* 2000; 275: 23462–23470.
- [43] Silha JV, Gui Y, Murphy LJ. Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor-binding protein-3-transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283: E937–E945.
- [44] Scavo LM, Karas M, Murray M, et al. Insulin-like growth factor-I stimulates both cell growth and lipogenesis during differentiation of human mesenchymal stem cells into adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3543–3553.
- [45] DiGirolamo M, Edén S, Enberg G, et al. Specific binding of human growth hormone but not insulin-like growth factors by human adipocytes. *FEBS Lett.* 1986; 205: 15–19.
- [46] Berryman DE, Glad CA, List EO, et al. The GH/IGF-1 axis in obesity: pathophysiology and therapeutic considerations. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 346–356.
- [47] Mauras N, O'Brien KO, Welch S, et al. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 1686–1694.
- [48] Fernández AM, Kim JK, Yakar S, et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. *Genes Dev.* 2001; 15: 1926–1934.
- [49] Garten A, Schuster S, Kiess W. The insulin-like growth factors in adipogenesis and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 283–295.
- [50] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149: 274–293.
- [51] Cleveland-Donovan K, Maile LA, Tsiaras WG, et al. IGF-I activation of the AKT pathway is impaired in visceral but not subcutaneous preadipocytes from obese subjects. *Endocrinology* 2010; 151: 3752–3763.
- [52] Gross DN, van den Heuvel AP, Birnbaum MJ. The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene* 2008; 27: 2320–2336.
- [53] Lewitt MS. The role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in visceral adiposity. *Biochem Insights* 2017; 10: 1178626417703995.
- [54] Garcia-Fernandez M, Sierra I, Puche JE, et al. Liver mitochondrial dysfunction is reverted by insulin-like growth factor II (IGF-II) in aging rats. *J Transl Med.* 2011; 9: 123.
- [55] Castilla-Cortázar I, García-Fernández M, Delgado G, et al. Hepatoprotection and neuroprotection induced by low doses of IGF-II in aging rats. *J Transl Med.* 2011; 9: 103.
- [56] Wolf E, Hoeflich A, Lahm H. What is the function of IGF-II in postnatal life? Answers from transgenic mouse models. *Growth Horm IGF Res.* 1998; 8: 185–193.
- [57] Wang KC, Tosh DN, Zhang S et al. IGF-2R-G $\alpha$ q signaling and cardiac hypertrophy in the low-birth-weight lamb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308: R627–R635.
- [58] Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 1947–1953.
- [59] Bondy CA, Werner H, Roberts CT Jr, et al. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience* 1992; 46: 909–923.
- [60] Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, et al. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocr Rev.* 2005; 26: 916–943.
- [61] Devaskar SU, Giddings SJ, Rajakumar PA, et al. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J Biol Chem.* 1994; 269: 8445–8454.
- [62] Åberg MA, Åberg ND, Hedbäcker H, et al. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Neurosci.* 2000; 20: 2896–2903.
- [63] Trejo JL, Piriz J, Llorens-Martin MV, et al. Central actions of liver-derived insulin-like growth factor I underlying its pro-cognitive effects. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 1118–1128.
- [64] Alberini CM, Chen DY. Memory enhancement: consolidation, reconsolidation and insulin-like growth factor 2. *Trends Neurosci.* 2012; 35: 274–283.
- [65] D'Ercole AJ, Ye P, O'Kusky JR. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. *Neuropeptides* 2002; 36: 209–220.
- [66] Yan J, Charles JF. Gut microbiota and IGF-1. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102: 406–414.
- [67] Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E7554–E7563.
- [68] Nader N, Chrousos GP, Kino T. Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications. *FASEB J.* 2009; 23: 1572–1583.
- [69] Reick M, Garcia JA, Dudley C, et al. NPAS2: an analog of clock operative in the mammalian forebrain. *Science* 2001; 293: 506–509.
- [70] Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res.* 2010; 106: 447–462.
- [71] Chaudhari A, Gupta R, Patel S, et al. Cryptochromes regulate IGF-1 production and signaling through control of JAK2-dependent STAT5B phosphorylation. *Mol Biol Cell* 2017; 28: 834–842.
- [72] Breit A, Miek L, Schredelseker J, et al. Insulin-like growth factor-I acts as a zeitgeber on hypothalamic circadian clock gene expression *via* glycogen synthase kinase-3 $\beta$  signaling. *J Biol Chem.* 2018; 293: 17278–17290.

(Halmos Tamás dr.,  
Budapest, Kikelet u. 43/a, 1125  
e-mail: fishwash@t-online.hu)