

## Sindrom metaboličke inzulinske rezistencije i metabolizam ugljikohidrata

### *Metabolic Insulin Resistance Syndrome and Metabolism of Carbohydrates*

**Željko Metelko, Neva Crkvenčić**

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma

"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Dugi dol 4a

**Sažetak** Stanje metaboličke inzulinske rezistencije jest nemogućnost ostvarenja biološkog učinka inzulina u koncentracijama koje su učinkovite u zdravih osoba. Utjecaj se primjećuje na metabolizmu glukoze, metabolizmu lipida, funkciji krvnih žila i trombocita te regulaciji autonomnoga živčanog sustava. Fizička neaktivnost, nepravilna prehrana i sedentarni način života značajno pridonose razvoju pretilosti, metaboličke inzulinske rezistencije i tipa 2 šećerne bolesti. Metabolička inzulinska rezistencija u tipu 2 šećerne bolesti obilježena je smanjenom mogućnošću inzulina da inhibira jetreno stvaranje glukoze i stimulira pohranu glukoze u mišićnome tkivu. Smanjena je supresija lipolize u masnome tkivu, što rezultira porastom neesterificiranih masnih kiselina koje stimuliraju glukoneogenezu, sintezu triglicerida i stvaranje glukoze u jetri, uz smanjenu utilizaciju glukoze u mišićima. Metabolička inzulinska rezistencija u mišićima posljedica je postreceptorskog defekta: smanjena je aktivacija inzulinskoga receptorskog supstrata 1 (IRS-1) i fosfatidil inozitol 3-kinaze (PI3-kinaza); neodgovarajuća je translokacija glukoznog transportera GLUT 4 i smanjena je sinteza glikogena. Metabolička inzulinska rezistencija u jetri očituje se u nemogućnosti inzulina da suprimira endogenu produkciju glukoze i VLDL-a. Inzulinska rezistencija obilježena je porastom vrijednosti triglicerida i LDL-a, smanjenjem vrijednosti HDL-a, smanjenjem vazodilatacije u perifernim arterijama te povećanjem tonusa simpatikusa zbog čega može doći do promjene stanja koagulacije. Mikrovaskularne komplikacije povezane su uz vrijednosti glikemije, dok je pojava makrovaskularnih komplikacija povezana i uz druge rizične čimbenike (hipertenzija, pretilost, dislipidemija).

**Ključne riječi:** metabolički sindrom, inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa 2, metabolizam glukoze, pretilost, oštećenje  $\beta$ -stanica gušterače, lipidi, hemoreologija, komplikacije šećerne bolesti

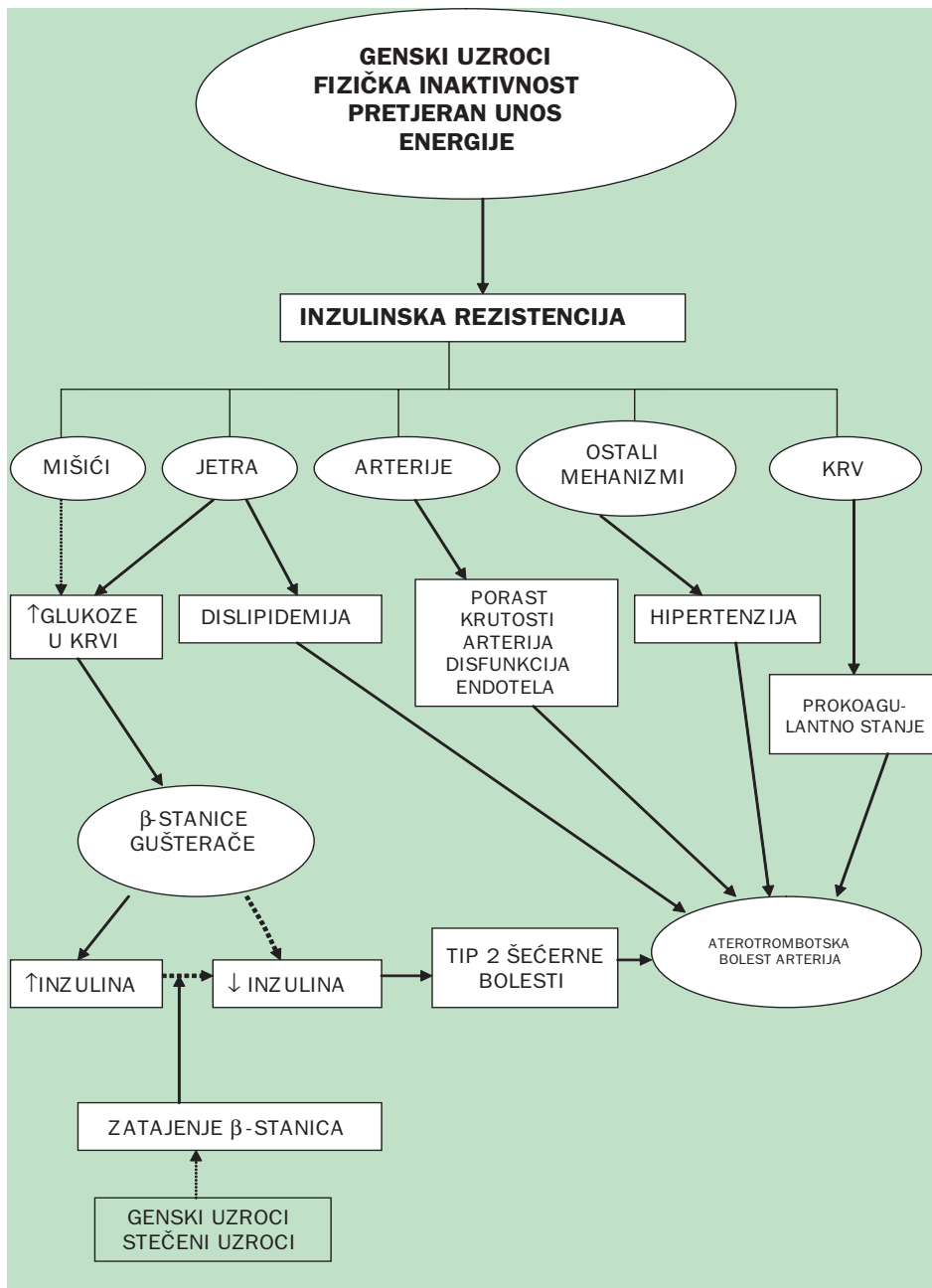
**Summary** Insulin resistance represents the inability of insulin to produce its usual biological effects at concentrations effective in healthy subjects. These effects include the effects on the metabolism of glucose, metabolism of lipids, vascular and platelet function and regulation of the autonomic nervous system. Physical inactivity, unhealthy diet and sedentary lifestyle significantly contribute to the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. Insulin resistance in type 2 diabetes is characterized by the impaired ability of insulin to inhibit hepatic glucose production and stimulate glucose uptake by skeletal muscle. Insulin also fails to suppress lipolysis in adipose tissue thus increasing the concentration of non-esterified fatty acids (NEFA) that stimulate gluconeogenesis, triglyceride synthesis and glucose production in the liver while further impairing glucose utilization by skeletal muscle. Insulin resistance in skeletal muscle is a result of multiple postreceptor site defects: decreased activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and phosphatidylinositol (PI)3-kinase, impaired translocation of glucose transporter (GLUT 4), and decreased glycogen synthesis. Insulin resistance in the liver is manifested by the failure of insulin to suppress both glucose output and very low density lipoprotein (VLDL) production. Insulin resistance is characterized by the increase in triglycerides and low density (LDL) lipoprotein, decrease in high density (HDL) lipoprotein, decreased vasodilatation of peripheral arteries and increased sympathetic nervous system which may lead to procoagulant changes. Microvascular complications are related to glycaemia, while macrovascular complications are related to other risk factors (hypertension, obesity, dyslipidaemia) as well.

**Key words:** metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes, glucose metabolism, obesity, impaired  $\beta$  cell function, lipids, hemorheology, diabetes complications

## Metabolički sindrom i inzulinska rezistencija

Metabolički sindrom je skup poremećaja koji uključuje inzulinsku rezistenciju, poremećaj metabolizma masti, povišen krvni tlak, trbušni tip debljine, promjenu koagulacije, promjene endotela s inflamacijom, promjene metabolizma purina te kardiovaskularnog i autonomnoga živčanog sustava. Bolesnici koji pate od ovog poremećaja imaju povećan rizik obolijevanja od tipa 2 šećerne bolesti, bolesti srca i krvnih žila. Inzulinska rezistencija je stanje nemogućnosti postizanja biološkog učinka inzulina u koncentracijama

koje su učinkovite u zdravih osoba i čini patofiziološku osnovu metaboličkog sindroma. Osim utjecaja na metabolizam glukoze, inulin utječe i na metabolizam lipoproteina, funkciju krvnih žila (smanjuje krutost velikih arterija, potiče sporu vazodilataciju perifernih krvnih žila) i trombocita (smanjuje agregaciju trombocita i njihovu interakciju s kolagenom) te regulaciju autonomnoga živčanog sustava (djeluje centralno povisujući tonus simpatikusa). Rezistencija se može razviti na svim mjestima djelovanja inzulina. Inzulinska rezistencija može se mjeriti na razne načine uključujući i euglukemijski hiperinzulinemijski *clamp* test (1) (slika 1).



Slika 1. Uzroci i posljedice inzulinske rezistencije modificirano prema Yki-Järvinen<sup>(1)</sup>

Inzulinska rezistencija osnovni je dio metaboličkog sindroma pa ga neki uzimaju kao sinonim. Nastaje nemogućnost inzulina da ostvari biološki učinak, a odražava se najprije na metabolizam glukoze, kasnije i na druga mjesta djelovanja inzulina (metabolizam lipida, funkcija krvnih žila i trombocita, hemostaza i koagulacija te autonomni živčani sustav).

## Metabolizam glukoze u zdravih osoba

Postoje klasični i neklasični ciljni organi djelovanja inzulina (tablica 1). Klasični ciljni organi za djelovanje su mišići, jetra i masno tkivo. U njima je hipoglikemijski učinak inzulina posljedica neposrednog i posrednog djelovanja inzulina. Neposredno djelovanje inzulina je putem inzulinskog receptora, dok posredni mehanizmi djelovanja inzulina uključuju promjene metabolizma proteina i lipida posredovane inulinom koje posredno utječu i na metabolizam glukoze, zatim koordinaciju protoka glukoze između različitih tkiva i regulaciju cirkulirajućih čimbenika uključenih u komunikaciju između mišića, jetre i masnog tkiva. Neklasični ciljni organi/tkiva inzulina, koji sudjeluju u regulaciji metabolizma glukoze, jesu  $\beta$ -stanice gušterače, središnji živčani sustav i vaskularne stanice. Nađeni su tkivno specifičnim utvrđivanjem inzulinskih receptora. Njihov utjecaj je posredan i znatno manji od utjecaja klasičnih ciljnih organa (5).

Tablica 1. Klasični i neklasični ciljni organi djelovanja inzulina (modificirano prema Konrad i sur. (4))

| ORGANI/TKIVA                    | DJELOVANJE INZULINA |            |
|---------------------------------|---------------------|------------|
|                                 | Direktno            | Indirektno |
| <b>Klasični ciljni organi</b>   |                     |            |
| Skeletni i srčani mišić         | +                   | +          |
| Jetra                           | +                   | +          |
| Masno tkivo                     | +                   | +          |
| <b>Neklasični ciljni organi</b> |                     |            |
| $\beta$ -stanica gušterače      | ?                   | +          |
| mozak/SŽS                       | ?                   | +          |
| vaskularne stanice              | ?                   | +          |

+ utjecaj postoji; ? utjecaj je upitan

Tijekom gladovanja razina inzulina je 5-20% od vrijednosti poslije jela. Ta količina inzulina potrebna je da bi se uspostavila ravnoteža s djelovanjem kontraregulatornih hormona te da bi se spriječila ketoacidoza. Glukoza nastaje glikogenolizom (prevladava u stanju natašte) i glukoneogenezom (povećava se produljenim gladovanjem).

Tijekom gladovanja jetra, a u manjoj mjeri bubrezi, otpuštaju glukozu. Skladištenje glukoze u mišće i masno tkivo je minimalno, a lipidi postaju glavni izvor energije. Poslije jela, porastom glukoze i inzulina nastaje gotovo potpuna supresija endogenog stvaranja glukoze u jetri, započinje skladištenje glukoze u mišće, jetru i masno tkivo, a i inhibicija glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize (15, 16). Glukoza ulazi u stanicu glukoznim transporterima, poslije čega se fosforilira u glukoza-6-fosfat (G-6-P), koji može poslužiti kao izvor energije (glikoliza) ili se može pohraniti kao glikogen ili trigliceridi.

Inzulin regulira koji će se od navedenih biokemijskih putova odigrati putem dvaju mehanizama:

1. stimulirajući ulazak glukoze u stanicu i
2. djelujući na regulatorne enzime koji sudjeluju u pojedinim biokemijskim putovima.

Tijekom inzulinske stimulacije ulazak glukoze se povećava nekoliko puta uz porast kapaciteta skladištenja glikogena. Nastaje translokacija proteina GLUT 4 iz intracelularnog prostora do membrane. Intracelularna glukoza se odmah fosforilira u glukoza-6-fosfat (G-6-P) koja najvećim dijelom prelazi u glikogen (putem aktivacije enzima glikogen-sintetaze potaknute inulinom i alosteričnom aktivacijom G-6-P samim sobom). "Porodica" GLUT 4 ima 13 članova od kojih njih 7 ima ulogu u transportu glukoze (GLUT 1-4, 6, 8, 11). GLUT 4 nalazi se u mišićnim i masnim stanicama. Djelovanjem inzulina dolazi do translokacije GLUT 4 na plazmatsku membranu koja je odgovorna za skladištenje inzulina posredovano inulinom. Inzulinska povećava ulazak glukoze u mišićne stanice od 2 do 8 puta. U bazalnim uvjetima GLUT 4 kontinuirano kruži prema plazmatskoj membrani i od nje. Fosforilacija inzulinskoga receptorskog supstrata (IRS) važna je za mobilizaciju GLUT 4 ovisnu o inulinu. Porast ulaska glukoze veći je nego promjena u sadržaju GLUT 4 u plazmatskoj membrani, što upućuje na mogućnost aktivacije GLUT 4 zbog njegove translokacije (5).

## Smanjenje tjelovježbe i porast tjelesne težine

Fizička neaktivnost, nepravilna prehrana i sedentarni način života značajno pridonose razvoju pretilosti i nastajanju tipa 2 šećerne bolesti (7). Wei i suradnici ispitivali su povezanost objektivno izmjerene kardiorespiratorne kondicije i incidencije tipa 2 šećerne bolesti. Muškarci s manjom kondicijom imali su 3,7 puta veći rizik od razvoja dijabetesa nego oni s većom kondicijom (uzeti su u obzir dob, pušenje, konzumiranje alkohola i podatak o šećernoj bolesti u obitelji). Nakon eliminacije utjecaja "body mass indexa" (BMI-a), HDL-kolesterola, triglicerida i hipertenzije, skupina s manjom kondicijom i dalje je imala značajno povišen rizik od razvoja šećerne

bolesti (2,6 puta) (8). Smanjenje tjelesne težine koje je najčešće povezano uz povećanu tjelesnu aktivnost znatno pridonosi smanjenju inzulinske rezistencije i smanjuje rizik od progresije oštećene tolerancije glukoze u šećernu bolest (2).

## Porast tjelesne težine i inzulinska rezistencija

Povećanje tjelesne težine na temelju porasta sadržaja masnog tkiva započinje i povećava metaboličku inzulinsku rezistenciju. Pri tome se smanjuje djelovanje inzulina na skladištenje glukoze i mogućnost supresije endogene produkcije glukoze u jetri, a kasnije mijenja i djelovanje inzulina na krvne žile i trombocite (1). Povećana ponuda glukoze dovodi do početnog nakupljanja njezina viška u visceralnome masnom tkivu, dok se višak triglicerida uz redovitu tjelovježbu nakuplja u potkožnome masnom tkivu. Ako se osoba prestane baviti fizičkom aktivnošću, višak triglicerida se počinje također nakupljati u visceralnome masnom tkivu, što uz višak glukoze dovodi do hiperenergetskog stanja, povećanog metabolizma glukoze i masti, porasta slobodnih masnih kiselina i oksidativnog stresa u mitohondrijima (osobito masnih stanica), što konačno rezultira inzulinskom rezistencijom. Visceralno nakupljanje masnog tkiva i nakupljanje triglicerida u nemasnome tkivu, osobito mišićima i jetri, pridonose razvoju šećerne bolesti tipa 2 (slika 2).

Pretilost se najčešće definira prema vrijednosti BMI-a kao vrijednost veća od 30 kg/m<sup>2</sup>, iako se smatra da se količina masnog tkiva bolje može procijeniti mjereći omjer struk/bokovi ili posebno opseg struka (9). Smatra

se da je upravo centralna (visceralna) raspodjela masnog tkiva ta koja češće dovodi do metaboličkih poremećaja karakterističnih za metaboličku inzulinsku rezistenciju i dijabetes kao što su: povišena razina LDL-kolesterola, triglicerida, hipertenzija, povišena razina mokraćne kiseline i prokoagulantno stanje [porast inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1)] (10, 11).

Porast tjelesne težine u odrasloj dobi od oko 5 kg ili više u dobi od 18 godina, pridonosi riziku od razvoja dijabetesa u dobi od 30 do 50 godina 2-3 puta, uspoređeno s osobama stabilne tjelesne težine, neovisno o BMI-u (19).

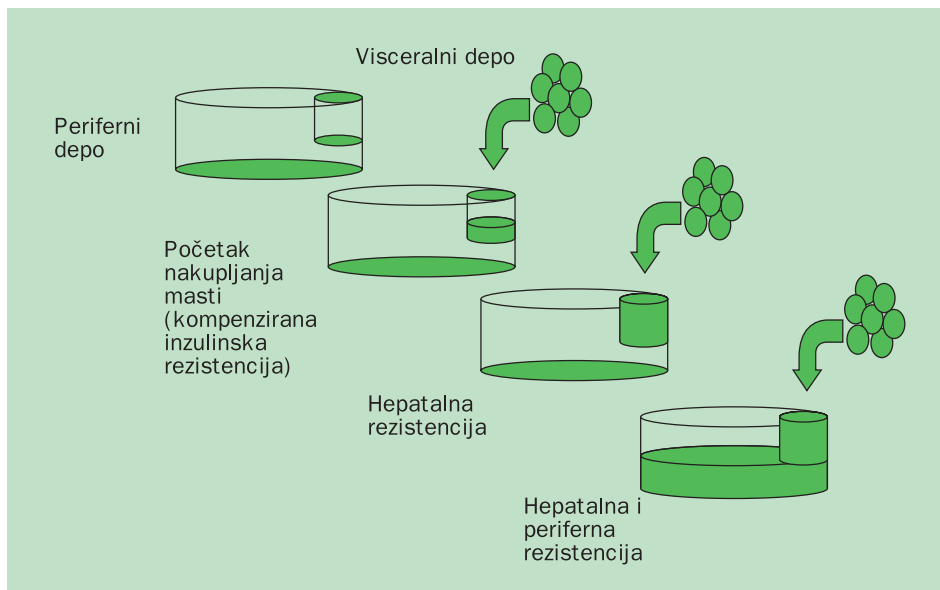
Inzulinska rezistencija u pretilih manifestira se inzulinskom rezistencijom na razini mišića (ulazak i iskorištavanje glukoze) i na razini jetre (nemogućnost inzulina da spriječi endogenu produkciju glukoze) te na razini β-stanica smanjenjem funkcije. Mehanizmi koji su u to uključeni jesu:

### 1. povećana lipoliza

Povećana lipoliza u masnome tkivu dovodi do porasta neesterificiranih masnih kiselina koje potiču oksidaciju masti, što dovodi do smanjenja oksidacije glukoze u mišićima i jetri, uz smanjenje sinteze glikogena u mišićima i poticanje glukoneogeneze u jetri. Nakupljanje triglicerida u mišićima direktno inhibira djelovanje inzulina na staničnome nivou – interferira sa signalnim putovima prema aktivaciji protein kinaze C, stvaranjem ceramida i vjerojatno direktno inhibira GLUT 4 (13, 14).

### 2. nakupljanje triglicerida u mišićima i jetri

Nakupljanje triglicerida u jetri dovodi do jetrene disfunkcije i neosjetljivosti na inzulin.



Slika 2. Stupnjevi popunjavanja depoa masnih stanica

### 3. povećanje adipocita

Adipociti luče citokine koji pridonose inzulinskoj rezistenciji [tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); interleukin 6 (IL-6); rezistin] i one koji pridonose smanjenju inzulinske rezistencije (poput leptina i adiponektina) (2). Adiponektin povećava osjetljivost na inzulin, najvećim dijelom suprimirajući stvaranje glukoze u jetri i povećavajući ulazak glukoze u mišiće. Leptin preko receptora u hipotalamusu signalizira da se smanji unos hrane i poveća potrošnja energije te također može djelovati na regulaciju osjetljivosti na inzulin. Inzulin pozitivno regulira ekspresiju gena i sekreciju leptina iz masnog tkiva te može regulirati ekspresiju gena za adiponektin (4).

4. Porast aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava može direktno interferirati s učinkom inzulina (signalni putovi) u mišićima i masnome tkivu te također potiče lipolizu, smanjuje protok krvi kroz mišiće i smanjuje razinu leptina, a povećava razinu TNF- $\alpha$ .

U početku  $\beta$ -stanica kompenzira takvo stanje lučeći veću količinu inzulina, što konačno može dovesti do iscrpljenja i hiperglikemije (2).

Fizička neaktivnost neposredno je povezana uz pojavu pretilosti, a pretilost s razvojem inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija u pretilih pojavljuje se s inzulinskom rezistencijom na razini mišića (ulazak i iskorištavanje glukoze) i na razini jetre (nemogućnost inzulina da suprimira endogenu produkciju glukoze).

## *Inzulinska rezistencija u mišićima i metabolizam glukoze*

Inzulinska rezistencija u mišićima posljedica je multiploga postreceptorskog defekta koji uključuje smanjenu aktivaciju inzulinskoga receptorskog supstrata 1 (IRS-1) i fosfatidil inozitol 3-kinaze (PI3-kinaza); neodgovarajuću translokaciju glukoznog transportera GLUT 4 i smanjenu sintezu glikogena. Nakupljanje triglicerida u miocitima korelira sa smanjenim učinkom inzulina tako da "lipotoksičnost" pridonosi inzulinskoj rezistenciji. Povišena razina neesterificiranih masnih kiselina smanjuje skladištenje i utilizaciju glukoze u mišićima, a i sama hiperglikemija smanjuje utilizaciju glukoze. Smatra se da ne postoji promjena u vezanju inzulina, već je smanjena aktivnost tirozin-kinaze na  $\beta$ -podjedinici inzulinskog receptora nastala sekundarno zbog metaboličkih promjena (smanjenjem tjelesne težine smanjena aktivnost je reverzibilna). Smanjena je aktivacija IRS-1 (koji je supstrat za tirozin-kinazu i PI3-kinazu), što je nužno za inzulinsku stimulaciju transporta glukoze i sintezu glikogena. Također je smanjen ulazak glukoze u mišiće posredovan inulinom: smanjena je translokacija glukoznih transportera 4 (GLUT 4) i stimulacija fosforilacije (1). Uloga mišića u održavanju metabolizma glukoze manja je nego što

se smatralo prije. Rezistencija skladištenju glukoze u mišiće nije ograničena samo na bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti, već postoji i u nekih osoba koje nemaju šećernu bolest. Miševi koji imaju tkivno-specifičnu depleciju inzulinskog receptora u mišićima imaju normalnu koncentraciju glukoze i inzulina (17), dok u miševa kojima nedostaje inzulinski receptor u jetri inzulin ne može suprimirati jetreno stvaranje glukoze, što rezultira hiperinzulinemijom i intolerancijom glukoze (18).

Inzulinska rezistencija u mišićima posljedica je postreceptorskog defekta: smanjena je aktivacija inzulinskoga receptorskog supstrata 1 (IRS-1) i fosfatidil inozitol 3-kinaze (PI3-kinaza); neodgovarajuća je translokacija glukoznog transportera GLUT 4 i smanjena je sinteza glikogena.

## *Inzulinska rezistencija u jetri i metabolizam glukoze*

Inzulinska rezistencija u jetri manifestira se nemogućnošću inzulina u suprimiranju stvaranja i otpuštanja glukoze i stvaranju lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL). Povišena razina neesterificiranih masnih kiselina potiče jetrenu glukoneogenezu stimulirajući oksidaciju masnih kiselina do acetil-koenzima A i enzim piruvat karboksilazu, što dovodi do pojačane sinteze glukoze iz piruvata. Nakupljanje triglicerida u jetri također smanjuje učinak inzulina (1, 2).

## *Porast tjelesne težine i oštećenje $\beta$ -stanica gušterače u metabolizmu glukoze*

Porast tjelesne težine utječe na disfunkciju  $\beta$ -stanica gušterače smanjujući normalnu pulsabilnost sekrecije inzulina, smanjenom prvom fazom inzulinske sekrecije nakon jela i povećanim otpuštanjem djelomično "sazrelog" inzulina (u obliku proinzulina). Rezultati nedavnih studija upućuju na to da pretilost dovodi do "toksičnosti  $\beta$ -stanica" zbog nakupljanja triglicerida. Jedan od mogućih mehanizama je povećana količina inducibilne sinteze dušičnog oksida (iNOS) unutar otočića, što dovodi do povećane sinteze dušičnog oksida u mitohondrijima, koji reagira s kisikom stvarajući slobodne radikale i na taj način uzrokujući apoptozu  $\beta$ -stanica. Drugi mehanizam oštećenja  $\beta$ -stanica je nakupljanje amiloidnog polipeptida otočića (islet amyloid polypeptide – IAPP) (2).



## *Inzulinska rezistencija i promjene metabolizma glukoze u šećernoj bolesti*

Inzulinska rezistencija u tipu 2 šećerne bolesti obilježena je smanjenom mogućnošću inzulina da inhibira jetreno stvaranje glukoze i stimulira pohranu glukoze u mišićnome tkivu. Uz to je smanjena supresija lipolize u masnome tkivu, što rezultira porastom neesterificiranih masnih kiselina koje stimuliraju glukoneogenezu, sintezu triglicerida i stvaranje glukoze u jetri, a smanjuju utilizaciju glukoze u mišićima (to djelovanje prisutno je i kod pretilih osoba koje ne boluju od šećerne bolesti ili drugih osoba s inzulinskom rezistencijom tako da, samo po sebi, ne može potpuno objasniti patogenezu hiperglikemije u tipu 2 šećerne bolesti). U osoba s tipom 2 šećerne bolesti poslije jela dolazi do porasta glukoze i inzulina koji ne dovodi do potpune supresije stvaranja glukoze u jetri. Smatra se da mogućnost jetre da uskladišti glukozu nije poremećena ili je tek blago smanjena. Budući da mozak iskorištava otprilike istu količinu glukoze u zdravih osoba i osoba sa šećernom bolešću, glavni razlog postprandijalne hiperglikemije je neodgovarajuća supresija endogenog stvaranja glukoze u jetri. Taj je poremećaj posljedica smanjene sekrecije inzulina, inzulinske rezistencije (inzulin ne suprimira endogenu produkciju glukoze) i nemogućnosti same glukoze da suprimira otpuštanje glukoze iz jetre.

Defekt djelovanja inzulina u mišićima jače je izražen u osoba s tipom 2 šećerne bolesti nego u jednako pretilih nedijabetičara (iste dobi, spola i distribucije masnog tkiva). To upućuje na to da postoje dodatni genski defekti ili metabolički poremećaji koji su odgovorni (kronična hiperglikemija i "glukotoksičnost", neesterificirane masne kiseline, nakupljanje lipida u miocitima – "lipotoksičnost"). Nemogućnost skladištenja glukoze u mišićima, sama za sebe, ne može objasniti razvoj značajne hiperglikemije u tipu 2 šećerne bolesti. Mnogi genski čimbenici i čimbenici okoline pridonose razvoju inzulinske rezistencije u tipu 2 šećerne bolesti. Genski faktori su jaki, poligenski, a većina ih još nije poznata. Malena porođajna težina, pretilost i fizička inaktivnost mogu biti predispozicija razvoju inzulinske rezistencije. Kronična hiperglikemija – "glukotoksičnost" – može dovesti do smanjenog skladištenja glukoze posredovanog inulinom u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u odnosu na nedijabetičare. Bez obzira na to što hiperglikemija inducira inzulinsku rezistenciju, utilizacija glukoze je proporcionalna njezinoj koncentraciji u okolini, čak i kod dijabetičara. S obzirom na to da glukoza stimulira vlastito skladištenje, bolesnici s tipom 2 šećerne bolesti koji imaju hiperglikemiju mogu uskladištiti istu količinu glukoze kao i normalne osobe u stanju normoglikemije. Stupanj inzulinske rezistencije direktno je proporcionalan težini hiperglikemije. Inzulinska rezistencija može se promatrati kao kompenzatorni

mehanizam koji štiti mišiće od pretjeranog ulaska glukoze (1).

Postoji pitanje je li inzulinska rezistencija primarni poremećaj koji prethodi zatajenju  $\beta$ -stanica gušterače u evoluciji hiperglikemije u tipu 2 šećerne bolesti. Studije su pokazale usku povezanost prve faze inzulinske sekrecije, inzulinske rezistencije koja utječe na skladištenje glukoze i porasta koncentracije inzulina poslije jela. Postoji linearno smanjenje u prvoj fazi sekrecije inzulina i osjetljivosti na inzulin kod pojedinaca koji progrediraju od normalne tolerancije glukoze do oštećene tolerancije glukoze.  $\beta$ -stanica gušterače ima inzulinske receptore i može odgovoriti na inzulin. U miševa sa selektivnom deplecijom inzulinskih receptora u  $\beta$ -stanici gušterače primijetili su da inzulinska rezistencija utječe ne samo na metabolizam glukoze u perifernim tkivima i jetri nego može i smanjiti inzulinsku sekreciju (1, 3).

Inzulinska rezistencija u tipu 2 šećerne bolesti obilježena je smanjenom mogućnošću inzulina da inhibira jetreno stvaranje glukoze i stimulira pohranu glukoze u mišićno tkivo. Uz to smanjena je supresija lipolize u masnome tkivu, što rezultira porastom neesterificiranih masnih kiselina koje stimuliraju glukoneogenezu, sintezu triglicerida i stvaranje glukoze u jetri, a smanjuju utilizaciju glukoze u mišićima.

## *Inzulinska rezistencija i promjene metabolizma drugih tvari u šećernoj bolesti*

Akutni fiziološki učinak inzulina na stijenke krvnih žila je smanjenje krutosti velikih arterija i vazodilatacija u perifernim otpornim žilama. Pri inzulinskoj rezistenciji oba su učinka smanjena, no ostaje pitanje je li vazodilatacija posredovana endotelom posljedica samo inzulinske rezistencije ili je eventualno povezana i uz metaboličke poremećaje poput dijabetičke dislipidemije. Poznato je da inzulinska rezistencija u duljem razdoblju ubrzava aterosklerozu. Pitanje direktnog utjecaja inzulina na krvne žile u tipu 2 šećerne bolesti pokušala je objasniti United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) koja je pokazala da incidencija makrovaskularne bolesti nije povećana tijekom devetogodišnjeg liječenja inulinom ili preparatima sulfonilureje (20).

Inzulin može doći do hipotalamusa i nekih drugih dijelova mozga gdje djeluje centralno stimulirajući simpatički živčani sustav. Povećava mišićnu aktivnost, djeluje na autonomnu kontrolu frekvencije rada srca, smanjujući vagalni tonus i povećavajući simpatički. U pretilih osoba rezistentnih na inzulinske bazalni simpatički tonus je povišen, a odgovor na inzulinske je oslabljen. Taj je defekt također prisutan kod neprettilih osoba rezistentnih na inzulinske i bolesnika koji boluju od tipa 2

šećerne bolesti.

Inzulinska rezistencija dovodi do prokoagulantnog stanja – smanjena je fibrinoliza, povišena razina inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i poremećena funkcija trombocita (utjecaj inzulina na inhibiciju agregacije trombocita je smanjen).

Inzulinska rezistencija obilježena je porastom vrijednosti triglicerida i malih, gustih čestica LDL-a, smanjenom vrijednosti HDL-a, smanjenim učinkom inzulina na krvne žile (krutost arterija i vazodilatacija u perifernim otpornim arterijama), povećanim tonusom simpatikusa te postojanjem prokoagulantnog stanja.

## *Metabolička inzulinska rezistencija i komplikacije šećerne bolesti*

Akutna komplikacija tipa 2 šećerne bolesti je hiperosmolarno neketotično stanje i koma. Najčešće se javlja u pretilih osoba s tipom 2 šećerne bolesti u kojih je očuvano lučenje vlastitog inzulina, no njegova je razina u nekim stanjima poput infekcija, visokog tlaka i bolesti srca dovoljna da spriječi lipolizu, ali ne i hiperglikemiju. Obilježena je izrazitom hiperglikemijom, dehidracijom i hiperosmolalnošću seruma, no bez ketonemije i bitnijih promjena pH arterijske krvi.

Mikrovaskularne komplikacije najčešće su povezane uz vrijednosti glikemije natašte, dok su uz makrovaskularne povezane s osjetljivošću na inzulini, dislipidemijom i hipertenzijom (21).

Hadjad i suradnici su proveli studiju u kojoj je ispitivano koje su komponente inzulinske rezistencije povezane s mikrovaskularnim komplikacijama – retinopatija i nefropatija u tipu 1 šećerne bolesti. Dokazano je da su dislipidemija i pretilost povezane uz dijabetičku nefropatiju, a hipertenzija i pretilost uz dijabetičku retinopatiju (22). Bolesnici s metaboličkim sindromom imaju veću prevalenciju periferne vaskularne bolesti, retinopatije, distalne senzorne polineuropatije, mikroalbuminurije i makroalbuminurije i koronarne bolesti srca. Više prisutnih komponenti metaboličkog sindroma povećava pojavu kroničnih komplikacija šećerne bolesti (23).

Oštećena tolerancija glukoze, kao marker stanja inzulinske rezistencije, pretkazuje pojavu mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (24). Inzulinska rezistencija je rizični čimbenik koji najbolje korelira s metaboličkim abnormalnostima što prethode dijagnozi šećerne bolesti i povezana je uz razvoj kardiovaskularnih komplikacija u tipu 2 šećerne bolesti (25). Isomaa i sur. opisali su da bolesnici s metaboličkim sindromom imaju veću prevalenciju kardiovaskularne bolesti, mikroalbuminurije i makroalbuminurije i distalne

neuropatije od bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti bez metaboličkog sindroma. Iako je kronična hiperglikemija glavni prediktor mikrovaskularnih komplikacija, taj je rizik modificiran nekim komponentama metaboličkog sindroma (26).

Mikrovaskularne komplikacije povezane su uz vrijednosti glikemije natašte, dok je pojava makrovaskularnih komplikacija povezana i uz ostale rizične faktore (hipertenzija, pretilost, dislipidemija).

## *Zaključak*

Inzulinska rezistencija osnovni je dio metaboličkog sindroma. Radi se o nemogućnosti inzulina da ostvari biološki učinak, a odražava se osim na metabolizam glukoze i na druga mjesta djelovanja inzulina (metabolizam lipida, funkcija krvnih žila i trombocita, hemostaza i koagulacija te autonomni živčani sustav).

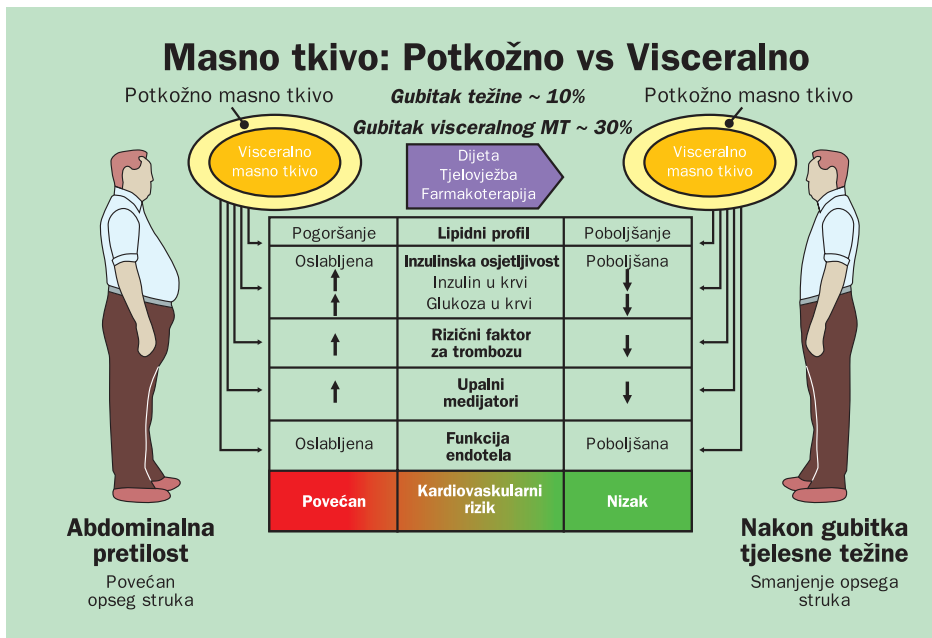
U bazalnim uvjetima glavni izvor energije su lipidi, dok je ulazak glukoze u mišiće, masno tkivo i jetru minimalan. Tijekom gladovanja glavni izvori glukoze su glikogenoliza i glukoneogeneza. Poslije inzulinske stimulacije dolazi do supresije glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize te povećanog skladištenja glukoze u mišiće, jetru i masno tkivo (translokacije GLUT 4, povećanog ulaska glukoze u stanicu mišića i porasta kapaciteta skladištenja glikogena).

Hiperenergetsko stanje koje je posljedica nakupljanja viška glukoze i triglicerida dovodi do njihova nakupljanja u visceralnome masnom tkivu uz povećanje metabolizma i glukoze i lipida, što dovodi do porasta slobodnih masnih kiselina i aktivacije oksidativnih procesa u mitohondrijima, osobito masnih stanica, što rezultira razvojem inzulinske rezistencije. Fizička neaktivnost neposredno je povezana uz pojavu pretilosti, a pretilost s razvojem inzulinske rezistencije. Inzulinska rezistencija u pretilih osoba pojavljuje se s inzulinskom rezistencijom na razini mišića (ulazak i iskorištavanje glukoze) i na razini jetre (nemogućnost inzulina da suprimira endogenu produkciju glukoze).

Inzulinska rezistencija u mišićima posljedica je postreptorskog defekta: smanjena je aktivacija inzulinskog receptorskog supstrata 1 (IRS-1) i fosfatidil inozitol 3-kinaze (PI3-kinaza); neodgovarajuća je translokacija glukoznog transportera GLUT 4 i smanjena je sinteza glikogena.

Inzulinska rezistencija u jetri očituje se u nemogućnosti inzulina da suprimira endogenu produkciju glukoze i VLDL-a.

Pretilost dovodi do kompleksnog poremećaja inzulinske rezistencije, metabolizma triglicerida i lučenja inzulina iz  $\beta$ -stanica te je najvjerojatnije posljedica nakupljanja triglicerida i/ili amiloida u  $\beta$ -stanicama gušterače.



Slika 3. Utjecaj smanjenja visceralnoga masnog tkiva na komponente inzulinske rezistencije

Inzulinska rezistencija u tipu 2 šećerne bolesti obilježena je smanjenom mogućnošću inzulina da inhibira jetreno stvaranje glukoze i stimulira pohranu glukoze u mišićno tkivo. Također je smanjena supresija lipolize u masnome tkivu, što rezultira porastom neesterificiranih masnih kiselina koje stimuliraju glukoneogenezu, sintezu triglicerida i stvaranje glukoze u jetri, a smanjuju iskorištavanje (utilizaciju) glukoze u mišićima.

Inzulinska rezistencija obilježena je porastom vrijednosti triglicerida i malih, gustih čestica LDL-a te smanjenom vrijednosti HDL-a, smanjenim učinkom inzulina na krvne žile (krutost arterija i vazodilatacija u perifernim otpornim arterijama), povećanim tonusom simpatikusa i postojanjem prokoagulantnog stanja.

Mikrovaskularne komplikacije najviše su povezane uz vrijednosti glikemije natašte, dok je pojava makrovaskularnih komplikacija povezana i uz druge rizične faktore (hipertenzija, pretilost, dislipidemija).

Fizička neaktivnost, nepravilna prehrana i sedentarni način života znajano pridonose razvoju pretilosti, metaboličke inzulinske rezistencije, tipa 2 šećerne bolesti i bolesti srca i krvnih žila. Postoji mogućnost intervencije na nekoliko razina.

Prva razina obuhvaća prevenciju pretilosti i promoviranje zdravog načina života i redovite fizičke aktivnosti. U pretilih pokušava se promjenom životnih navika i poticanjem fizičke aktivnosti utjecati na smanjenje tjelesne težine (nefarmakološkim metodama) (slika 3).

Ako tim metodama ne dođe do željenih rezultata, mogu se upotrijebiti lijekovi poput sibutramina i orlistata koji dovode do smanjenja tjelesne težine, a time i inzulinske rezistencije (tablica 2).

Kada dolazi do izražavanja i drugih sastavnih dijelova metaboličkog sindroma, posebno šećerne bolesti, važno je započeti liječenje inzulinske rezistencije bigvanidima ili tiazolidindionima, a kasnije betacitotropnim lijekovima i inzulinom.

Tablica 2. Lijekovi protiv pretilosti

| SIBUTRAMIN   | ORLISTAT   |
|--|--|
| Potiče osjećaj sitosti <ul style="list-style-type: none"> <li>• osjećaj zadovoljstva s manjom količinom hrane</li> <li>• veća kontrola unosa hrane</li> <li>• potrebna kontrola krvnog tlaka</li> <li>• jedanput na dan, neovisno o hrani</li> </ul> | Smanjuje apsorpciju oko 30% masti iz hrane <ul style="list-style-type: none"> <li>• masti prolaze neprobavljene</li> <li>• pomaže gubitak tjelesne težine</li> <li>• nuspojave u vezi s GI sustavom</li> <li>• tri puta na dan s jelom + dodatak vitamina</li> </ul> |

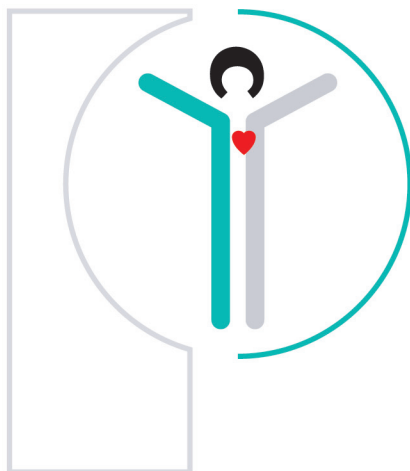


## Literatura

1. YKI-JÄRVINEN H. Insulin resistance in type 2 diabetes. U: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Blackwell Publishing. 2003; 22.1-22.19.
2. WILDING JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. U: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Blackwell Publishing. 2003; 21.1-21.16.
3. GERICH JE, SMITH TS.  $\beta$ -cell defects and pancreatic abnormalities in type 2 diabetes. U: Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes. Blackwell Publishing. 2003; 23.1-23.11.
4. KONRAD D, RUDICH A, KLIP A. Insulin-mediated regulation of glucose metabolism. U: Kumar S, O'Rahilly S. (ur.) Insulin Resistance. John Wiley and Sons, Ltd. 2005: 63-85.
5. BECK-NIELSEN H, ALFORD F, HOTHER-NIELSEN O. Insulin resistance in glucose disposal and production in man specific references to metabolic syndrome and type 2 diabetes. U: Kumar S, O'Rahilly, (ur.) Insulin Resistance. John Wiley and Sons, Ltd. 2005: 155-78.
6. REAVEN MG. Insulin resistance and its consequences. Type 2 diabetes mellitus and the insulin resistance syndrome. U: Leroith D, Taylor JS, Olfsky JM. Diabetes mellitus: A Fundamental and Clinical Text. Lippincott Williams and Wilkins. 2004: 899-917
7. PRENTICE AM, JEBB SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth. *BMJ* 1995; 311: 437-9.
8. WEI M, GIBBONS LW, MITCHELL TL, KAMPERT JB, LEE CD, BLAIR SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999; 130: 89-96.
9. JEBB SA. Measuring body composition: from the laboratory to the clinic. U: Kopelman P, Stock M, ur. *Clinical Obesity*. Oxford: Blackwell Science, 1998: 18-49.
10. ABATE N, GARG A, PESHOCK RM, STRAY-GUNDERSEN J, ADAMS-HUET B, GRUNDY SM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1684-93.
11. LEMIEUX S, PRUDHOMME D, NADEAU A, TREMBLAY A, BOUCHARD C, DEPRES JP. 7-year changes in body-fat and visceral adipose-tissue in women: associations with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*. 1996; 19: 983-91.
12. SHIMOMURA I, FUNAHASHI T, TAKAHASHI M, MAEDA K, KOTANI K, NAKAMURA T i sur. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800-3.
13. SCHMITZ-PEIFFER C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 2000; 12: 583-94.
14. SCHMITZ-PEIFFER C, BROWNE CL, OAKES ND, WATKINSON A, CHISHOLM DJ, KRAEGER EW i sur. Alterations in the expression and cellular localization of protein kinase C isozymes epsilon and theta are associated with insulin resistance in skeletal muscle of the high-fat-fed rat. *Diabetes* 1997; 46: 169-78.
15. GERICH JE, MEYER C, WOERLE HJ, STUMVOLL M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-91.
16. MOLLER N, RIZZA RA, FORD GC, NAIR KS. Assessment of postabsorptive renal glucose metabolism in humans with multiple glucose tracers. *Diabetes* 2001; 20: 747-51.
17. BRUNING JC, MICHAEL MD, WINNAY JN, HAYASHI T, HORSCH D, ACCILI D i sur. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1999; 2: 559-69.
18. MICHAEL MD, KULKARNI RN, POSTIC C, PREVIS SF, SHULMAN GI, MAGNUSON MA i sur. Loss of insulin signalling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6: 87-97.
19. COLDITZ GA, WILLET WC, ROTNITZKY A, MANSON JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481-6.
20. TRAYHURN P, DUNCAN JS, HOGGARD N, RAYNER DV. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 413-19.
21. HAFFNER SM. Statin therapy for the treatment of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:280-7.
22. HADJADJ S, PEAN F, GALLOIS Y, PASSA P, AUBERT R, WEEKERS L i sur. Different patterns of insulin resistance in relatives of type 1 diabetic patients with retinopathy or nephropathy: the Genesis France-Belgium Study. *Diabetes Care* 2004;27:2661-8.
23. COSTA LA, CANANI LH, LISBOA HR, TRES GS, GROSS JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:252-5.
24. SINGLETON JR, SMITH AG, RUSSELL JW, FELDMAN EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2867-73.
25. TENNYSON GE. Understanding type 2 diabetes mellitus and associated cardiovascular disease: linked by insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8(Suppl 16):S450-9.
26. ISOMAA B, HENRICSSON M, ALMGREN P, TUOMI T, TASKINEN MR, GROOP L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.



karvedilol  
**Carvetrend**



**Selektivni blokator  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora**

**Neselektivni blokator  $\beta$ -adrenergičkih receptora**

**Snažno antioksidativno djelovanje**

**INDIKACIJE:**  kongestivno zatajenje srca

**esencijalna hipertenzija**

koronarna bolest srca

**OBLICI:** tablete 28\*3,125 mg  tablete 28\*6,25 mg

tablete 28\*12,5 mg  tablete 28\*25 mg

**Slijedite trend!**

**PLIVA**  **kardio**