

Metabolička inzulinska rezistencija i metabolizam masti

Metabolic Insulin Resistance and Metabolism of Fats

Diana Muačević-Katanec

Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma
"Vuk Vrhovac" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
10000 Zagreb, Dugi dol 4a

Sažetak Poremećaj metabolizma masti u osoba s metaboličkom inzulinskom rezistencijom važan je rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze. Brojne studije pokazale su značajnu povezanost između razine inzulina i triglicerida, kao i direktnu povezanost s razinom glukoze u krvi, kompenzatorne hiperinzulinemije i jetrene sekrecije lipidnih čestica bogatih trigliceridima (VLDL-TG). Ako primjenom standardnih mjera liječenja (dijeta, tjelesna aktivnost) nije došlo do normalizacije lipidnog statusa, potrebna je primjena farmakoterapije. Primjenom statina postiže se sniženje koncentracije lipoproteina male gustoće (LDL), koji također mogu djelovati i na sniženje koncentracije triglicerida (TG), te porast razine lipoproteina velike gustoće (HDL). Fibrati se rabe u svrhu sniženja razine TG ili za podizanje koncentracije HDL-a, no ponekad ih je potrebno primijeniti u kombiniranome liječenju zajedno sa statinima, možda i u kombinaciji s preparatima nikotinske kiseline, ako je potrebno dodatno sniziti razinu triglicerida ili povisiti razinu HDL-kolesterola. Preparati nikotinske kiseline smatraju se danas najmoćnijim sredstvom za podizanje razine HDL-kolesterola, a značajan je njihov utjecaj i na ostale komponente lipidnog trijasa, što uključuje sniženje razine triglicerida, povećanje gustoće, odnosno sniženje koncentracije visokoaterogenih, malih LDL-čestica.

Gljučne riječi: metabolička inzulinska rezistencija, VLDL, LDL, HDL, trigliceridi, farmakoterapija

Summary Dyslipidaemia in metabolic insulin resistance is an important risk factor in the development of atherosclerosis. A number of studies have shown a significant relationship between plasma insulin and triglyceride concentrations, and defined a direct relationship between resistance to insulin-mediated glucose disposal, compensatory hyperinsulinemia and hepatic secretion of very low density lipoprotein triglycerides (VLDL-TG). When dyslipidaemia is not adequately controlled in subjects with metabolic insulin resistance by lifestyle interventions, pharmacologic approaches are warranted. Statins are first-line pharmacotherapy due to their efficacy for lowering low-density lipoprotein levels, and may also improve high-density lipoprotein cholesterol (HDL) and triglyceride (TG) levels. Fibrates can be used as monotherapy for lowering triglycerides or raising HDL cholesterol. Fibrates and/or nicotinic acid may be useful in combination with a statin for additionally lowering triglycerides or raising HDL cholesterol. Niacin is the most effective pharmacotherapy currently available for raising HDL cholesterol levels. It has beneficial effects on other components of the atherogenic lipid triad, including lowering triglyceride levels, increasing LDL particle size, and reducing the concentration of small LDL particles.

Key words: metabolic insulin resistance, VLDL, LDL, HDL, triglycerides, pharmacotherapy

Poremećaji metabolizma masti obuhvaćaju pojačanu sintezu i smanjenu eliminaciju lipoproteina u serumu, s rezultirajućom hiperlipoproteinemijom, kao i sniženu razinu angioprotektivne HDL-frakcije. U najvećoj su mjeri genski uvjetovani, ali važnu ulogu u njihovu razvoju ima i prekomjerna tjelesna težina, prehrana bogata zasićenim mastima i kolesterolom, smanjena tjelesna aktivnost te konzumiranje većih količina alkohola. Poremećaji metabolizma masti važna su sastavnica metaboličke inzulinske rezistencije i važan rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Abdominalni tip pretilosti, osnovna komponenta metaboličke inzulinske

rezistencije, obilježen je metabolički visokoaktivnim, a na djelovanje inzulina rezistentnim visceralnim adipocitima, koji potiču razne patofiziološke procese, uključujući i razvoj dislipidemije. U ovih bolesnika čest je nalaz povišene razine kolesterola vrlo male gustoće (VLDL) i hipertrigliceridemije, uz nisku razinu HDL-kolesterola (hiperlipoproteinemija tip IV). Razina TG u plazmi korelira s promjenama u procesu koagulacije, u prvom redu s povišenom razinom inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), povećavajući tako rizik od stvaranja tromba. Dokazana je pozitivna korelacija između indeksa tjelesne mase (BMI) i razine TG.

Od još većeg značenja je obrnuta korelacija između BMI i HDL-kolesterola, čija smanjena razina u plazmi ima veću ulogu u razvoju ateroskleroze od povišene razine triglicerida. Obrnuto, gubitak tjelesne težine dovodi do pada razine ukupnog i povišenja razine HDL-kolesterola. Razina LDL-kolesterola često je na gornjoj granici normale, iako i ona može biti povišena (hiperlipoproteinemija tip IIb).

Etiopatogeneza dislipidemije u metaboličkoj inzulinskoj rezistenciji

Abdominalni tip pretilosti ključan je za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma. U osoba s ovim tipom pretilosti pojačano lučenje kortikoida do kojeg dolazi zbog aktivacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi, smanjuje antilipolitički učinak inzulina, s posljedičnim smanjenjem inhibicije lipaze osjetljive na hormon. Dolazi do pojačanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina (SMK) iz visceralnih adipocita. Istodobno pojačana aktivnost simpatičkoga živčanog sustava u ovih osoba dovodi do daljnjeg oslobađanja SMK, uz inhibiciju sinteze leptina i stimulaciju stvaranja faktora tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), što ima dodatni učinak na metaboličku inzulinsku rezistenciju. Pojačani dotok SMK iz visceralnih depoa u jetru rezultira njihovom pojačanom oksidacijom i stvaranjem acetil-koenzima A, što dovodi do stimulacije piruvatkarboksilaze s povećanim stvaranjem glukoze iz piruvata u jetri. Istodobno se povećava sinteza TG i LDL-čestica bogatih trigliceridima, a smanjuje se koncentracija HDL-kolesterola (1-3).

Međutim, razmišljanja na koji način metabolička inzulinska rezistencija i kompenzatorna hiperinzulinemija utječu na pojačano jetreno lučenje VLDL-TG-čestica su oprečna. Smatra se da do povećane sinteze VLDL-a i razvoja hipertrigliceridemije u osoba s metaboličkom inzulinskom rezistencijom dolazi zbog smanjene osjetljivosti jetrenih stanica na djelovanje inzulina (4, 5). Infuzija inzulina u osoba s hipertrigliceridemijom dovodi do supresije jetrene produkcije VLDL-TG-čestica (6). S druge strane, niz studija je pokazao da je sama perfuzija slobodnih masnih kiselina životinjama s manjkom inzulina (insulin deficient rats), koje su ujedno i rezistentne na djelovanje inzulina, nedostatna za sintezu VLDL-TG. To bi značilo da inzulinska rezistencija zajedno s posljedičnom kroničnom hiperinzulinemijom ima ključnu ulogu u jetrenoj sintezi aterogenih lipidnih čestica u osoba bez šećerne bolesti. Drugim riječima, što je duže jetra izložena stanju kronične hiperinzulinemije, to će biti veća sinteza VLDL-čestica i TG, i to kod različitih koncentracija SMK (7).

Hiperlipoproteinemija u bolesnika s metaboličkom inzulinskom rezistencijom i šećernom bolešću tipa 2

U bolesnika s metaboličkom inzulinskom rezistencijom (MIR) i tipom 2 šećerne bolesti hipertrigliceridemija i niska razina HDL-kolesterola često perzistiraju i nakon početka liječenja šećerne bolesti te se čini da ne ovise o stupnju postignute glukoregulacije. Ovakav poremećaj lipidnog statusa naziva se dijabetička dislipidemija, a osim povišenih vrijednosti VLDL-kolesterola i TG te niske razine angioprotektivne HDL-frakcije često uključuje i prisutnost malih LDL-čestica (tzv. aterosklerotski fenotip), nakupljanje ostatnih čestica lipoproteina bogatih trigliceridima (IDL) te abnormalnosti u samom sastavu HDL-kolesterola. Osim TG nastaju i LDL te HDL bogati trigliceridima, koji podliježu djelovanju hepatičke lipaze (HL), čija je aktivnost povećana u MIR te potiče stvaranje LDL i HDL-čestica bogatih trigliceridima. Takav HDL podliježe ubrzanom kataboliziranju, čime se objašnjava niska razina plazmatskog HDL-kolesterola, dok se LDL obogaćen trigliceridima otežano veže za receptore u jetri, čime se usporava njegova eliminacija (8).

Terapijski pristup osobi s metaboličkom inzulinskom rezistencijom i/ili šećernom bolešću tipa 2

Poremećaj metabolizma masti u najvećoj je mjeri odgovoran za razvoj ateroskleroze, pa je u svake osobe s metaboličkim sindromom, a poglavito u osoba s oštećenom tolerancijom glukoze ili već razvijenom šećernom bolešću tipa 2, nužno provoditi liječenje. Terapijski pristup poremećaju metabolizma masti u osoba s metaboličkom inzulinskom rezistencijom i/ili šećernom bolešću zahtijeva sveobuhvatnu strategiju koja uključuje smanjenje aterogenih lipoproteina bogatih trigliceridima, obrat lipidnog trijasa (\uparrow TG, \uparrow LDL, \downarrow HDL) te učinkovitu promjenu metaboličkog sindroma. Liječenje hipertrigliceridemije započinje agresivnim programom promjene načina života. Ograničeni unos alkohola i ugljikohidrata može značajno sniziti razinu TG kod mnogih bolesnika, dok sniženje razine LDL-kolesterola najčešće zahtijeva primjenu farmakoterapije. Prema smjernicama NCEP-a (National Cholesterol Education Program), liječenje se provodi u svrhu postizanja preporučenih ciljnih vrijednosti:

1. u osoba s visokim rizikom terapijska opcija je sniziti razinu LDL-a ispod 1,81 mmol/L
2. u osoba s umjereno visokim rizikom postaviti za cilj razinu LDL-a ispod 2,59 mmol/L
3. HDL > 1,02 mmol/L za muškarce, HDL > 1,28 za žene

4. trigliceridi < 1,7 mmol/L

Kada se lijekovi rabe za sniženje LDL-a u bolesnika s visokim ili umjereno visokim rizikom, savjetuje se da intenzitet liječenja bude takav da se postigne sniženje od najmanje 30-40%, a koje ugrubo korelira s 30-40%-tnim sniženjem rizika od infarkta miokarda ili smrti od srčanožilne bolesti (9, 10). Ako provjerena provedba temeljnih principa liječenja poremećaja metabolizma masti (edukacija o prehrani, smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne aktivnosti) tijekom tri mjeseca nije dovela do korekcije lipidnog statusa, indicirano je započeti liječenje lijekovima (hipolipemicima), ali i tada obavezno valja nastaviti s dijetom. Postoji više vrsta lijekova s različitim djelovanjem na pojedine vrste lipoproteinskih čestica koji utječu na različite faze njihova metabolizma. Zato se u novije vrijeme sve češće, osim liječenja dijetom i jednom vrstom lijeka, daju kombinacije lijekova s idejom da će se njihov učinak poboljšati zbog istodobnog djelovanja različitim farmakološkim mehanizmima. Najčešći lijekovi u liječenju hiperlipoproteinemija su inhibitori HMG-CoA reduktaze i fibrati.

Inhibitori 3-hidroksi-3-metilglutaril- -koenzim A (HMG-CoA) reduktaze

Za sniženje koncentracije kolesterola u bolesnika s hiperlipoproteinemijom tipa 2a (↑ LDL) najčešće se rabe lijekovi iz skupine statina. To su inhibitori enzima 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze (HMG-CoA reduktaza) koji koče sintezu kolesterola u stanicama. Lijekovi iz te skupine kompetitivno inhibiraju enzim, koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A u preteču kolesterola, mevalonat, s posljedičnim porastom broja LDL-receptora. To dovodi do pojačanog uklanjanja LDL-kolesterola iz krvi, odnosno do smanjenja koncentracije LDL-kolesterola za 30%-40%. Koncentracija HDL-kolesterola u krvi može se povećati za oko 10%. Za sniženje koncentracije kolesterola u bolesnika hiperlipoproteinemijom tipa 2a (↑ LDL) liječenje provodimo primjenom nekih od statina (npr. Statex®, PLIVA). Za sniženje koncentracije kolesterola u bolesnika s hiperlipoproteinemijom tipa 2b (↑ LDL; ↑ TG) te dominantnim nalazom hiperkolesterolemije, liječenje se također započinje primjenom statina. Kako se primjenom viših doza statina najčešće postiže i smanjenje koncentracije VLDL-kolesterola, praćeno padom koncentracije triglicerida u plazmi, ova terapija je često dostatna. Ako se radi o bolesniku s hiperlipoproteinemijom tipa 2b i dominantnim nalazom hipertrigliceridemije, liječenje se može započeti fibratima (vidi dalje), a nakon kontrole treba donijeti odluku o eventualnoj izmjeni terapije (statin; kombinirano liječenje). Osim atorvastatina (Atorvox®, PLIVA) koji se može dati u bilo koje doba dana, statini se obično daju u jednoj dnevnoj dozi, i to navečer, jer je biosinteza kolesterola najveća oko

ponoči (11-15). U slučaju potrebe za primjenom viših doza statina, lijek se može dati podijeljen u dvije dnevne doze.

Fibrati

Iako uloga hipertrigliceridemije u nastanku koronarne bolesti tek treba biti rasvijetljena, sve je više dokaza da je hipertrigliceridemija pokazatelj povećanog rizika od njezina razvoja. U liječenju hipertrigliceridemija (hiperlipoproteinemija tipa IV i tipa V) najviše se rabe fibrati, koji su agonisti PPAR (peroxisome proliferator activated receptors) alfa-receptora. To su spojevi nastali iz klofibrata, koji značajno snižuju razinu TG (i do 50%), a u mnogo manjoj mjeri razinu kolesterola (5%-10%). Smatra se da povećavajući aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL), povećavaju katabolizam i smanjuju sintezu VLDL-čestica. U ljudi smanjuju lipolizu u masnome tkivu te smanjenjem unosa slobodnih masnih kiselina u jetru utječu na smanjenje jetrene sinteze VLDL-TG. Iako u odnosu na inhibitore HMG-CoA reduktaze pokazuju značajno manji učinak na sniženje razine LDL-kolesterola, oni djeluju na LDL-frakciju kolesterola u smislu promjene iz vrlo malih aterogenih u lakše, veće čestice, koje su manje podložne procesu oksidacije. Smatra se da koče sintezu i povećavaju eliminaciju apo B-100, što dovodi do smanjenog stvaranja VLDL-TG-čestica i njihove povećane eliminacije (16). Neke su studije pokazale da fibrati također mogu imati učinak i na smanjenje razine C-reaktivnog proteina (17).

Kombinirano liječenje

Razina TG tijekom primjene statina često ostaje povišena, dok se ponekad može primijetiti porast koncentracije LDL-kolesterola za vrijeme liječenja fibratima. U ovih bolesnika indicirano je kombinirano liječenje nekim od statina i fibratom, ali tek pošto su iscrpljene sve mogućnosti monoterapije. Ovakvo liječenje zahtijeva redovito praćenje bolesnika u kraćim vremenskim intervalima, zbog povećanog rizika od razvoja miopatije, poglavito u prisutnosti bubrežne bolesti (18).

Podizanje razine lipoproteina velike gustoće (HDL)

Snižena razina HDL-kolesterola neovisan je čimbenik rizika od nastanka ateroskleroze. Upravo zbog toga, tijekom proteklog desetljeća HDL-kolesterol i podizanje njegove razine u svrhu prevencije kardiovaskularnih bolesti, prepoznat je kao novi terapijski cilj. Podizanje razine HDL-kolesterola za 0,026 mmol/L smanjuje

rizik od KV bolesti za 2-3%. Na podizanje razine HDL-a učinak su pokazali fibrati. Značajno bolji učinak postiže se preparatima nikotinske kiseline. Danas na tržištu postoje dugodjelujući preparati, u kojih nije uočena hepatotoksičnost. Međutim primjena ovih preparata je upitna u dijabetičnih bolesnika, zbog mogućeg utjecaja na podizanje koncentracije šećera u krvi. Istodobno dolazi i do sniženja koncentracije LDL-kolesterola i triglicerida te CRP-a (17). U tijeku su kliničke studije koje ispituju djelovanje inhibitora transportnog proteina estera kolesterola (CETP) koji također podižu razinu HDL-a (18).

Zaključak

Poremećaj metabolizma masti u osoba s metaboličkom inzulinskom rezistencijom važan je rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze. Upravo iz tog razloga, baš kao i ostale sastavnice metaboličke inzulinske rezistencije, zahtijeva agresivan terapijski pristup. Promjena načina života od velikog je značenja, ali na žalost, često nije dostatna, pa liječenje dislipidemija zahtijeva i primjenu farmakoterapije. Racionalna farmakoterapija ovih poremećaja omogućuje značajno smanjenje rizika od razvoja ateroskleroze i njezinih posljedica.

Literatura

- POIRIER P, DESPRÉS JP. Lipid disorders in diabetes. U: Pickup JC, Williams G, (ur.) Textbook of diabetes. 3. izd. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2003, str. 54.1-54.21.
- YKI-JÄRVINEN H. Insulin resistance in type 2 diabetes. U: Pickup JC, Williams G, (ur.) Textbook of diabetes. 3. izd. Malden, Mass.: Blackwell Science; 2003, str. 22.1-22.19.
- MUAČEVIĆ-KATANEC D, METELKO Ž, BUŠLJETA I, CAR N. Society for Diabetes and Metabolic Diseases of the Croatian Medical Association. Recommendations on the approach to obese persons with diabetes mellitus. Diabetol Croat 2003;32(1):3-15.
- REAVEN GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia and dyslipidemia in syndrome X. U: Jacotot B, Mathé D, Fruchart J, (ur.) Atherosclerosis XI. Singapore: Elsevier Science Pte Ltd.1998.
- LEWIS GF. Fatty acid regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein production. Curr Opin Lipidol 1997; 8:146-53.
- LEWIS GF, UFFELMAN KD, SZETO LW, STEINER G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. Diabetes 1993; 42:833-42.
- KARNIELI E, HISSIN PJ, SIMPSON IA, SALANS LB, CUSHMAN SW. A possible mechanism of insulin resistance in the rat adipose cell in streptozotocin-induced diabetes mellitus. Depletion of intracellular glucose transport systems. J Clin Invest 1981;68:811-4.
- TASKINEN MR. Diabetic dyslipidemia. Atherosclerosis Supplements 2002;3:47-51.
- MITKA M. Guidelines: new lows for LDL target levels. JAMA 2004;292:911-3.
- DE BACKER G i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003;24(17):1601-10.
- BREWER HB, Jr. Increasing HDL cholesterol levels. N Engl J Med 2004;350:15.
- BRUNZELL JD, CHAIT A. Diabetic dyslipidaemia-pathology and treatment. U: Porte D Jr. Sherwin J, (ur.) Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. Norwalk CT: Appleton and Lange; 1966, str. 1077.
- HVIZDOS KM, GOA LG. Management of dyslipidaemias. The role of simvastatin. Dis Manage Health Outcomes 2000;7(2):83-109.
- REINER Ž. Ateroskleroza. U: Čustović F i sur. (ur.) Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1995, str. 471-84.
- UK Prospective Diabetes Study 27. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex. Diabetes Care 1997;20:1683-7.
- RUBINS HB, ROBINS HJ, COLLINS D i sur. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;341:410-8.
- ROSENSON RS. New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. Curr Probl Cardiol 2005;30(5):241-79.
- KNOPP RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999;341(7):498-511.