

Patofiziologija metaboličkog sindroma

Pathophysiology of the Metabolic Syndrome

Lea Smirčić-Duvnjak

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

Sažetak Proučavanjem patofiziološke pozadine metaboličkog sindroma, inzulinska rezistencija i visceralni oblik pretilosti prepoznati su kao glavni čimbenici. Oba su stanja povezana s intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, poremećajima koagulacije i fibrinolize te disfunkcijom endotela. Inzulinska rezistencija označava stanje u kojem inzulin, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti svoje unutarstanične učinke.

Uzrokuju je prirodni ili stečeni čimbenici, odnosno njihova kombinacija, koji remete bilo koju stepenicu složenoga fiziološkog procesa, od trenutka vezanja inzulina za stanični receptor.

Prirodni čimbenici uključuju mutacije gena za inzulinski receptor, transportere glukoze i signalne proteine, protutijela na inzulinski receptor, kao i brojna druga, do sada neidentificirana stanja. Među stečenim čimbenicima prepoznati su neaktivnost, nezdrava prehrana, starija dob, utjecaj nekih lijekova, glukotoksičnost i lipotoksičnost.

Osim rijetkih slučajeva postojanja protutijela ili mutacija gena za inzulinski receptor koji uzrokuju poremećaj sinteze, razgradnje i funkcije receptora i uzrok su rijetkih sindroma, inzulinska rezistencija u metaboličkome sindromu posljedica je poremećaja koji nastaju nakon vezanja inzulina na receptor.

Iako molekularna osnova inzulinske rezistencije nije razjašnjena, njezine metaboličke posljedice rezultat su interakcije inzulinske rezistencije s učincima kompenzatorne hiperinzulinemije u organizmu koji zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. Heterogenost patoloških stanja povezanih s inzulinskom rezistencijom proizlazi iz raznovrsnih učinaka inzulina, kojima regulira temeljne energetske procese u organizmu.

Iako se debljina tradicionalno definira kao povećanje tjelesne mase, u procjeni kardiovaskularnog rizika, važnija je raspodjela nego količina tjelesne masti. S inzulinskom rezistencijom korelira masno tkivo u abdominalnoj šupljini (visceralno), koje je za razliku od supkutanog metabolički aktivan organ. Ono luči različite adipocitokine, udružene s upalom, disfunkcijom endotela i trombozom, uključujući leptin, adiponektin, PAI-1 (inhibitor aktivatora plazminogena 1), tumorski faktor nekroze alfa (TNF-alfa), interleukin 6 (IL-6), rezistin, kojima regulira osjetljivost na inzulin.

Po nekim autorima, visceralna debljina prethodi inzulinskoj rezistenciji generirajući navedene poremećaje, što odgovor na pitanje koji je od dva čimbenika primaran u patogenezi metaboličkog sindroma ostavlja otvorenim. S praktične strane, njihovo razdvajanje nema većeg značenja. Slikovito se može reći da je inzulinska rezistencija srž, a debljina najčešća klinička manifestacija metaboličkog sindroma.

Cljučne riječi: inzulin, inzulinski receptor, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, visceralna debljina

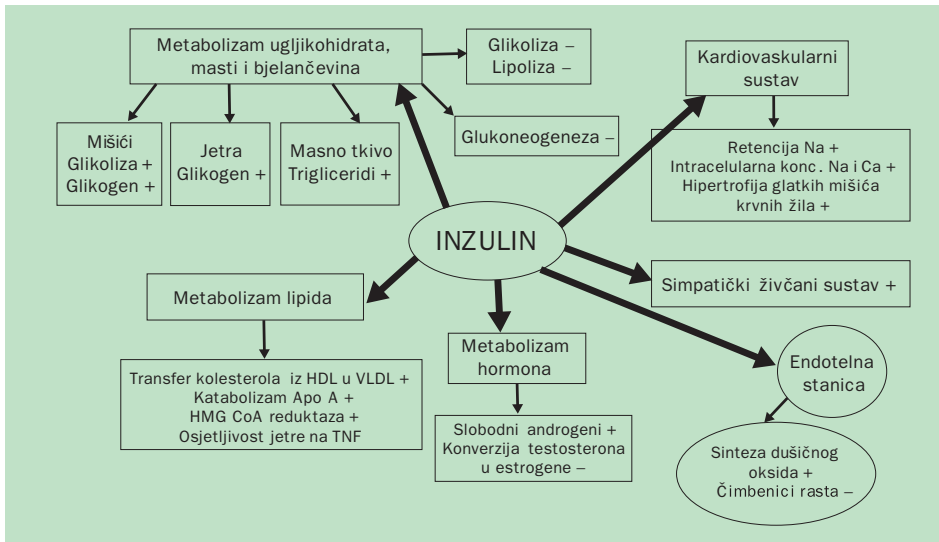
Summary Although the pathophysiology of the metabolic syndrome is extremely complex and not completely understood, insulin resistance and central obesity have been recognised as the most important pathogenic factors. Both conditions are independently associated with glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidaemia, hypertension, prothrombotic and proinflammatory states and endothelial dysfunction. Insulin resistance could be defined as the inability of insulin to produce its numerous actions, in spite of unimpaired secretion from the beta cells. It could be caused by various genetic and acquired conditions, including insulin receptor gene, glucose transporters and signalling proteins mutation, insulin receptor antibodies, fat diet, inactivity, age and drug influence, glucotoxicity, lipotoxicity.

Except in a few rare cases involving antibodies to the insulin receptor or mutations in the insulin receptor gene, the insulin resistance of the metabolic syndrome results from impairments in cellular events distal to the interaction between insulin and its surface receptor. The molecular basis of this syndrome is not completely understood, although significant progress has been made in recent years toward an understanding of the intracellular signalling events that mediate insulin action. Metabolic abnormalities result from the interaction between the effects of insulin resistance located primarily in muscle and adipose tissue and adverse impact of the compensatory hyperinsulinemia on tissues that remain normally insulin sensitive. The clinical heterogeneity of the metabolic syndrome can be explained by its significant role on glucose, fat and protein metabolism, cellular growth and differentiation and endothelial function.

Although adiposity has been traditionally defined as an increase in total body mass, cardiovascular risk is associated with visceral fat accumulation. Visceral fat, in comparison to subcutaneous tissue, represents a metabolically active organ, strongly related to insulin sensitivity. Moderating the secretion of various adipocytokines like leptin, adiponektin, PAI-1, TNF-alpha, IL-6, resistin, it is associated with the processes of inflammation, endothelial dysfunction and atherogenesis.

Some controversies exist around the key central role of the metabolic syndrome between insulin resistance and visceral adiposity. From the practical point of view, it seems there is no need to dissociate the two conditions. Insulin resistance is considered to be at the core of the syndrome, while central obesity is the most prevalent clinical manifestation.

Key words: insulin, insulin receptor, insulin resistance, hyperinsulinemia, visceral adiposity



Slika 1. Učinci inzulina u organizmu

Legenda:

+ = stimulira

- = suprimira

Proučavanje povezanosti metaboličkih poremećaja i rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti danas je u središtu znanstvenog i stručnog interesa.

Iako je povećana kardiovaskularna ugroženost osoba sa šećernom bolešću, dislipidemijom, hipertenzijom i debljinom prepoznata još tridesetih godina prošlog stoljeća, mnogo je vremena bilo potrebno da se ovi poremećaji etabliraju kao sindrom sa specifičnim dijagnostičkim i terapijskim implikacijama.

Proučavanjem patofiziološke pozadine metaboličkog sindroma, inzulinska rezistencija prepoznata je kao zajednički nazivnik metaboličkih i hemodinamskih poremećaja, istodobno prisutnih u jednoj osobi i odgovornih za povišeni kardiovaskularni rizik (1, 2). Iako se zbog velikog javnozdravstvenog značenja naglašava njezina veza sa šećernom bolešću i kardiovaskularnim incidentima, inzulinska rezistencija povezana je i s velikim brojem drugih kliničkih entiteta (3, 4).

Visceralna debljina drugi je važan patofiziološki čimbenik metaboličkog sindroma. Povezana je s intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom i inzulinskom rezistencijom. Po nekim autorima visceralna debljina prethodi inzulinskoj rezistenciji generirajući navedene poremećaje, što odgovor na pitanje koji je od dva čimbenika primaran u patogenezi metaboličkog sindroma ostavlja otvorenim. S praktične strane, njihovo razdvajanje nema većeg značenja. Slikovito se može reći da je inzulinska rezistencija srž, a debljina najčešća klinička manifestacija metaboličkog sindroma (5).

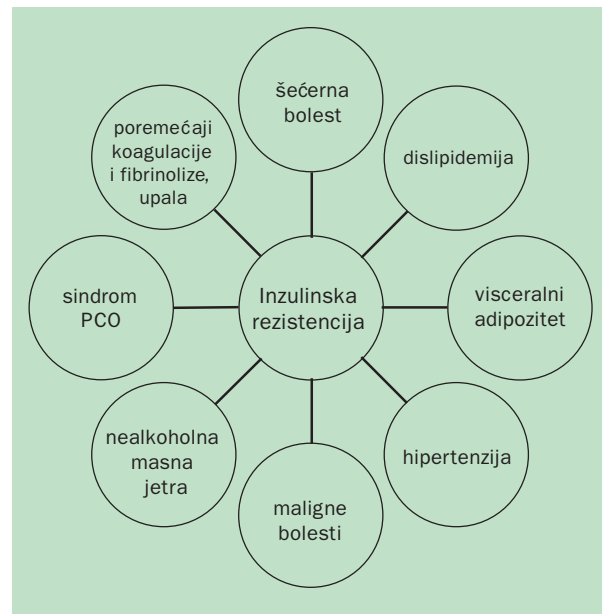
Inzulinska rezistencija

Definicija

Inzulinska rezistencija označava stanje u kojem inzulini, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti

svoje unutarstanične učinke (4, 6). On je najsnažniji anabolički hormon u našem organizmu koji regulira metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina, hormon rasta, diferencijaciju stanica i endotel krvne žile (slika 1).

Upravo iz raznovrsnih učinaka inzulina proizlazi heterogenost patoloških stanja povezanih s inzulinskom rezistencijom (6) (slika 2).



Slika 2. Klinička stanja povezana s inzulinskom rezistencijom

Legenda:

PCO = policistični ovariji

Mehanizam djelovanja inzulina u stanici

Inzulin ulazi u stanicu vezanjem za receptor stanične membrane, koji prenosi fosfat iz ATP-a na tirozinske ostatke unutarstaničnih proteina, a čine ga dvije alfa i beta-podjedinice vezane disulfidnim mostom. Vezanje inzulina na alfa-podjedinicu uzrokuje autofosforilaciju beta-podjedinice, koja je enzim tirozin kinaza, i aktivira katalitičko djelovanje receptora.

Aktivacija receptora uzrokuje fosforilaciju brojnih unutarstaničnih proteina, među kojima su najbolje istraženi inzulinski receptorski supstrati (IRS) 1-4, koji posreduju specifične učinke inzulina u pojedinim tkivima. Sposobnost autofosforilacije inzulinskog receptora i fosforilacije unutarstaničnih supstrata ključan je čimbenik koji generira kompleksne stanične odgovore na inzulin.

Fosforilacija inzulinskih receptorskih supstrata u daljnjem slijedu aktivira signalne putove koji posreduju metaboličke i mitogene učinke inzulina (7).

Dva su glavna postreceptorska signalna puta. Prvi uključuje fosforilaciju IRS-a 1 i 2 i aktivaciju fosfatidilinozitol (PI) 3-kinaze, nuždan je za nastanak metaboličkih učinaka inzulina, a pridonosi i mitogenom učinku. Signalni put PI 3-kinaza regulira glukozne transportere ovisne o inzulinu putem kojih glukoza ulazi u tkiva (GLUT). Ulazak glukoze u periferna tkiva osjetljiva na inzulin određen je brojem i aktivnošću glukoznih transportera. Transporteri su strukturno slični, ali njihovu ekspresiju reguliraju različiti geni. GLUT 2 posreduje unos glukoze u jetru i beta-stanice gušterače. GLUT 4 je glavni transporter glukoze u mišiće i masno tkivo, a nalazi se na membrani i u intracelularnim

vezikulama. Vezanje inzulina na inzulinski receptor na membrani aktivira niz intracelularnih signala koji uzrokuju pomak vezikula što sadržavaju GLUT 4, njihovu fuziju s membranom i ulazak glukoze u stanice.

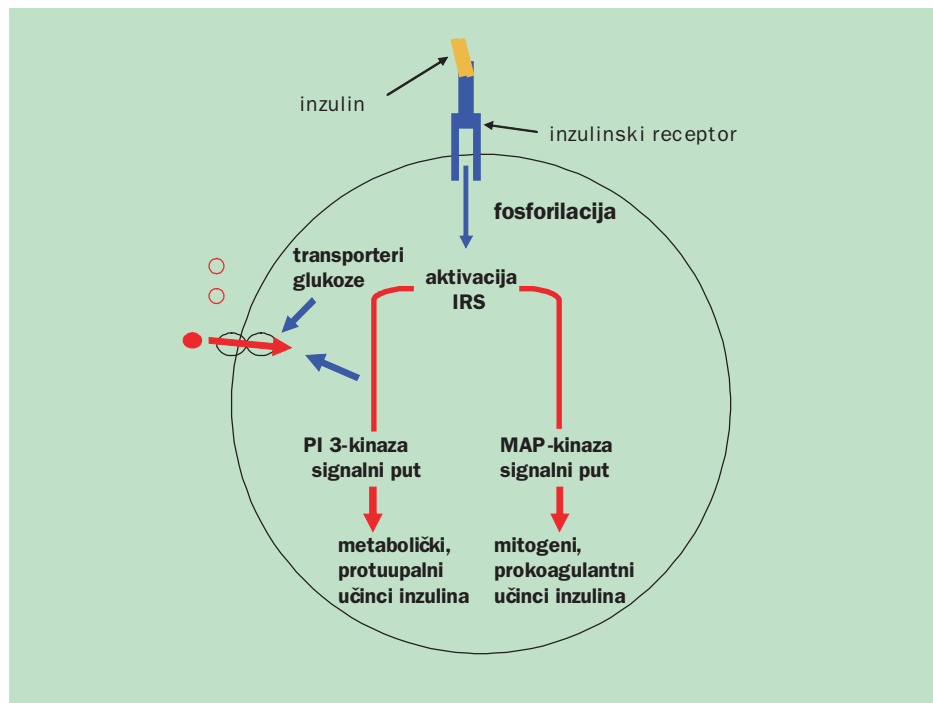
Drugi signalni put uključuje aktivaciju protein kinaze aktivirane mitogenom (MAP) i posreduje samo mitogeni učinak inzulina, rast i proliferaciju stanica, i prokoagulantno djelovanje (7, 8) (slika 3).

Uzroci inzulinske rezistencije

Prirođeni ili stečeni čimbenici, ili njihova kombinacija, koji remete bilo koju stepenicu navedenoga fiziološkog procesa, od vezanja inzulina za stanični receptor, preko kompleksne kaskade signalnih putova koji posreduju energetske učinke inzulina u temeljnim metaboličkim procesima, mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju (4).

Prirođeni čimbenici uključuju mutacije gena za inzulinski receptor, transportere glukoze i signalne proteine, protutijela na inzulinski receptor, kao i brojna druga, do sada neidentificirana stanja. Među stečenim čimbenicima prepoznati su neaktivnost, nezdrava prehrana, starija dob, utjecaj nekih lijekova, glukotoksičnost i lipotoksičnost (tablica 1).

Osim rijetkih slučajeva postojanja protutijela ili mutacija gena za inzulinski receptor koji uzrokuju poremećaj sinteze, razgradnje i funkcije receptora i uzrok su rijetkih sindroma, inzulinska rezistencija u metaboličkome sindromu posljedica je poremećaja koji nastaju nakon vezanja inzulina na receptor (3, 4, 8).



Slika 3. Unutarstanični put inzulina

Legenda:

IRS = inzulinski receptorski supstrat

PI 3-kinaza = fosfatidilinozitol kinaza

MAP-kinaza = mitogena aktivirana protein kinaza

Tablica 1. Uzroci inzulinske rezistencije

PRIROĐENI	STEČENI
<i>Prereceptorski</i> <ul style="list-style-type: none"> • MUTACIJE INZULINA • ANTIINZULINSKA PROTUTIJELA 	<ul style="list-style-type: none"> • Nezdrava prehrana • Tjelesna inaktivnost
<i>Receptorski</i> <ul style="list-style-type: none"> • SMANJEN BROJ RECEPTORA (izostanak aktivacije tirozin kinaze) • SMANJENO VEZANJE INZULINA • MUTACIJE RECEPTORA • PROTUTIJELA NA INZULINSKI RECEPTOR 	<ul style="list-style-type: none"> • Starija životna dob • Lijekovi • Povećana sekrecija antagonista inzulina • Glukotoksičnost
<i>Postreceptorski</i> <ul style="list-style-type: none"> • POREMEĆAJ PRIJENOSA SIGNALA • MUTACIJE TRANSPORTERA GLUKOZE (GLUT) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipotoksičnost • Primjena inzulina
KOMBINIRANI POREMEĆAJI receptorski + postreceptorski	

Do sada nije identificiran jedinstveni poremećaj na staničnoj razini koji bi mogao objasniti sve posljedice inzulinske rezistencije u metaboličkome sindromu.

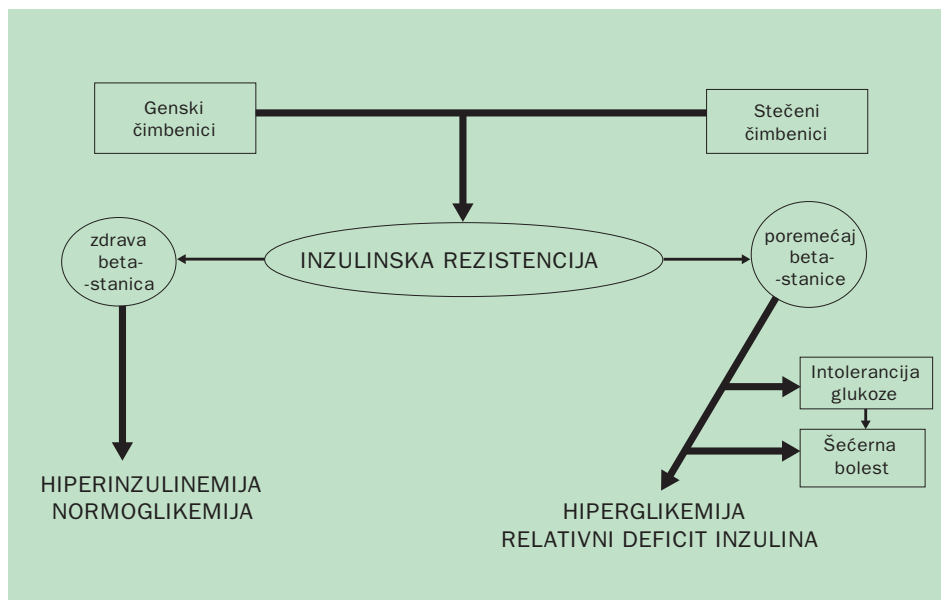
Opisani su poremećaji aktivnosti tirozin kinaze stimulirane inzulinom i signalnih putova, uključujući IRS, fosforilaciju i aktivaciju PI 3-kinaze.

Delecija IRS-a 1 i 2 uzrokuje inzulinsku rezistenciju na razini skeletnih mišića i jetre te hiperplaziju beta-stanica gušterače. Inzulinska rezistencija u mišićima i masnom tkivu posljedica je poremećaja signalnih putova koji reguliraju translokaciju GLUT 4 ovisnog o inzulinu u mišiće (8).

Važni procesi koji remete signalne putove inzulina su glukotoksičnost i lipotoksičnost.

Glukotoksičnost označava učinak povišene razine glukoze na različita tkiva, poglavito jetru, mišiće i gušteraču. Stanični mehanizmi su dijelom razjašnjeni (9). Istraživanja na kulturama mišićnih i masnih stanica dokazala su da izloženost visokoj koncentraciji glukoze uzrokuje smanjenje prijenosa glukoze ovisnog o inzulinu u stanice i obrnuto, niska koncentracija glukoze povećava unos glukoze u stanice. To znači da kronična izloženost hiperglikemiji, neovisno o inzulinu, remeti ulazak glukoze u stanice. Hiperglikemija aktivira glukozamin 6-fosfatni put, relativno inaktivan put razgradnje glukoze do glukozamin 6-fosfata, u kojem nastaju glikoproteini, glikolipidi i proteoglikani. Ovaj put u normalnim uvjetima čini neznatni dio staničnog metabolizma glukoze, a njegova pojačana aktivacija, zbog sniženja razine adenozin trifosfata (ATP) u

stanicama, inhibira prijenos inzulinskog signala, od inzulinskog receptora do transportera glukoze (7). Osim poremećaja djelovanja inzulina, glukozamin može poremetiti i sekreciju inzulina iz beta-stanica. Lipotoksičnost označava učinak povišene razine slobodnih masnih kiselina (SMK) ili povećanog unutarstaničnog sadržaja masti na različita tkiva, poglavito jetru, mišiće i gušteraču. Tradicionalno objašnjenje lipotoksičnosti uključuje Randleov ciklus glukoza-masne kiseline. Povišena razina masnih kiselina remeti oksidaciju glukoze, štiteći na taj način stanice od prevelikog utroška energije. Proizvod oksidacije glukoze i masti je acetil koenzim A (acetil CoA), koji se iskorištava u mitohondrijima u ciklusu trikarbonske kiseline za dobivanje supstrata za oksidativnu fosforilaciju. Acetil CoA inhibira iskorištavanje glukoze inhibicijom piruvat dehidrogenaze, koja katalizira pretvorbu piruvata u acetil CoA (8, 9). Dodatno, acetil CoA se u ciklusu trikarbonskih kiselina metabolizira do citrata, koji je važan inhibitor fosfofruktokinaze i glikolize. Povećana količina masnih kiselina remeti unos glukoze u stanice inhibicijom signalnih putova inzulina na više razina. SMK inhibiraju ekspresiju gena za GLUT 4 u mišićima i masnom tkivu i pomak vezikula koje sadržavaju GLUT 4 do stanične membrane. Uz to, masne kiseline sprječavaju ugradnju glukoze u glikogen i stimuliraju oslobađanje glukoze iz jetre. Očito je postojanje fiziološke kompeticije između iskorištavanja glukoze i masti kao staničnoga goriva. Oksidacija masti remeti unos i metabolizam glukoze u stanicama, a glukoza inhibira iskorištavanje masti. Metabolizmom glukoze nastaje acetil CoA, koji se razgrađuje do ugljičnog



Slika 4. Odgovor beta-stanice gušterače na inzulinsku rezistenciju

dioksida i vode i generira nastanak ATP-a oksidativnom fosforilacijom. U stanjima povećane raspoloživosti energetskih supstrata, acetil CoA se konvertira u malonil CoA, koji predstavlja prvu stepenicu u sintezi masti, a ujedno je i snažan inhibitor unosa masnih kiselina u mitohondrije posredovanog nosačima (3, 9, 10).

Učinci inzulinske rezistencije i

hiperinzulinemije

Iako molekularna osnova inzulinske rezistencije nije razjašnjena, njezine metaboličke posljedice rezultat su interakcije inzulinske rezistencije s učincima kompenzatorne hiperinzulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin (3). Kompenzatorna hiperinzulinemija nastaje zbog pojačanih napora beta-stanice gušterače da prevlada inzulinsku rezistenciju u masnom i mišićnom tkivu i održi normalnu razinu glikemije. Međutim, ona nije tek neudžni pratilac inzulinske rezistencije jer pojačani učinak inzulina generira niz poremećaja u tkivima s održanom osjetljivošću na inzulin (4, 10).

Metabolizam ugljikohidrata

Inzulin regulira razinu glikemije održavajući ravnotežu između oslobađanja glukoze iz jetre i njezina iskorištavanja u mišićima. U stanju inzulinske rezistencije izostaje inhibitory učinak inzulina na smanjenje glukoneogeneze u jetri i stimulacijski učinak na iskorištavanje glukoze u mišićima (7). Iako se u svakodnevnoj praksi inzulinska rezistencija obično povezuje uz šećernu bolest tipa 2, valja naglasiti da se u osobe s inzulinskom rezistencijom neće razviti poremećaj metabolizma ugljikohidrata ako je beta-stanica gušterače zdrava. Zdrava beta-stanica

gušterače kompenzirat će navedeno stanje lučenjem sve veće količine inzulina, uz posljedičnu hiperinzulinemiju i normoglikemiju. Ako postoji poremećaj na razini beta-stanice, javlja se hiperglikemija s relativnim deficitom inzulina (slika 4). Obično se prvo verificira postprandijalna hiperglikemija, kao odraz nemogućnosti iskorištavanja glukoze u mišićima i masnom tkivu nakon jela. Poslije se javlja hiperglikemija natašte kao posljedica povećane glukoneogeneze u jetri (2, 3).

Međutim, oko 25% osoba s inzulinskom rezistencijom ima uredan nalaz 2h OGTT-a i u njih inzulinska rezistencija znači samo povećani rizik od nastanka šećerne bolesti. Važno je shvatiti da druge metaboličke posljedice inzulinske rezistencije mogu biti prisutne i prije pojave hiperglikemije, odnosno u osoba u kojih se nikada neće razviti poremećaj metabolizma ugljikohidrata (4, 11).

Metabolizam masti

Poremećaj metabolizma masti posljedica je rezistencije adipocita na učinak inzulina. Pri prekomjernom unosu masnoća trigliceridi se skladište u masnim stanicama osjetljivim na inzulin u kojima inzulin inhibira lipazu osjetljivu na hormon odgovornu za razgradnju triglicerida u slobodne masne kiseline (7).

U stanju inzulinske rezistencije izostaje inhibitory učinak inzulina na lipazu osjetljivu na hormon, te se ubrzanom lipolizom oslobađa u cirkulaciju povećana količina SMK. One, na razini tkiva, djeluju upravo suprotno inzulinu, inhibirajući unos glukoze u mišiće i stimulirajući glukoneogenezu u jetri (4).

Povišena razina SMK, uz povišenu razinu inzulina u plazmi, u jetri stimulira sintezu i sekreciju triglicerida i lipoproteina vrlo male gustoće (very low density lipoproteins - VLDL). Opisani mehanizam je primjer interakcije inzulinske rezistencije u mišićima i

masnom tkivu s učincima hiperinzulinemije na razini jetre. Povišenjem triglicerida u cirkulaciji snizuje se razina HDL-a (high density lipoprotein) i javljaju male, guste LDL (low density lipoprotein) čestice. Pri srazu čestica VLDL-a s lipoproteinima velike gustoće kolesterolesterski transferni protein posreduje prijelaz estera kolesterola iz srži HDL-a u VLDL i prijelaz triglicerida iz VLDL-a u HDL-a. Time se razina HDL-a, koji više ne sadržava estere kolesterola u srži, snizuje, a VLDL postaje bogatiji za proaterogenu komponentu kolesterola. Pri srazu čestica VLDL-a s lipoproteinima male gustoće (low density lipoprotein - LDL), kolesterolesterski transferni protein posreduje prijenos triglicerida u LDL, koje potom hidroliziraju hepatička ili lipoproteinska lipaza. LDL-čestica se smanjuje, zadržavajući apolipoprotein B (ApoB). Nastaju male, guste LDL-čestice koje su podložnije oksidaciji i unosu u krvne žile s pomoću specifičnih LDL-receptora. Povećano odlaganje ovih čestica u stijenku krvnih žila, uz toksični učinak na endotel, osnova je izrazitog aterogenog djelovanja. Ovim procesima nastaju karakteristični poremećaji metabolizma masti u inzulinskoj rezistenciji, koji se očituju povišenjem razine triglicerida, sniženjem zaštitne HDL-frakcije kolesterola i povišenjem razine malih, gustih LDL-čestica u serumu (slika 5). Važno je da svaki od ovih poremećaja predstavlja neovisan kardiovaskularni rizični čimbenik (12, 13).

Uz učinak na sintezu triglicerida, hiperinzulinemija stimulira lipogenezu u jetri pojačavajući sintezu SMK iz glukoze. Povišena razina masti pridonosi inzulinskoj rezistenciji i na razini adipocita. Povećanjem obujma masnih stanica, smanjuje se njihova sposobnost

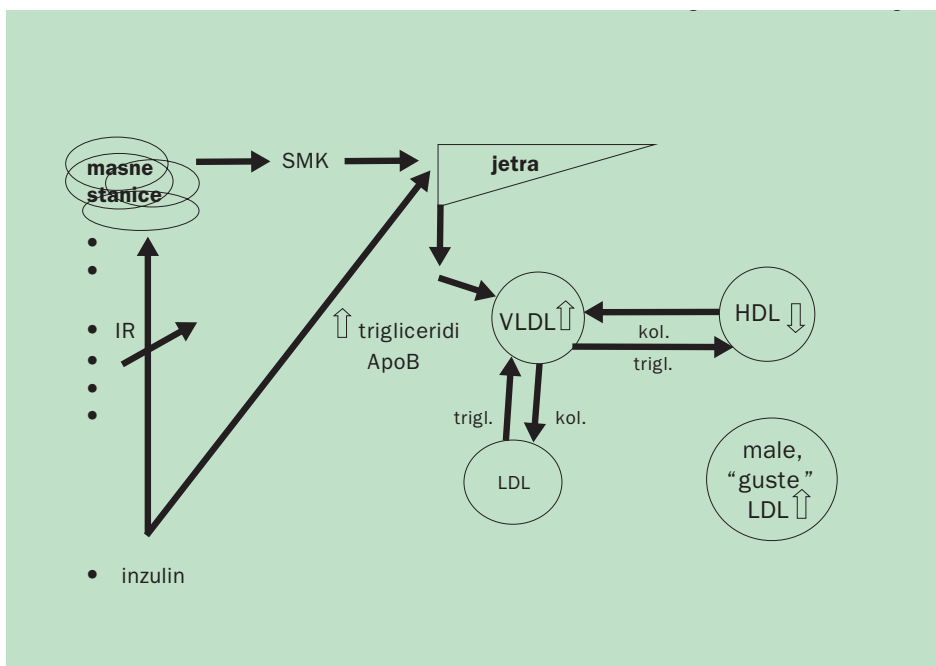
skladištenja lipida, koji se odlažu u mišićima, jetri i beta-stanicama gušterače, pridonoseći inzulinskoj rezistenciji u tim organima. Smatra se da SMK remete ne samo učinak već i sekreciju inzulina, uzrokujući apoptozu beta-stanica gušterače (4, 12, 13).

Arterijska hipertenzija

Do sada opisani poremećaji posljedica su inzulinske rezistencije u masnom i mišićnom tkivu te interakcije inzulinske rezistencije navedenih tkiva s posljedicama hiperinzulinemije na razini jetre. Učinak hiperinzulinemije odražava se i na drugim organima s održanom osjetljivošću na inzulin (3, 4).

Povišena razina inzulina uzrokuje u bubrezima sniženje klirensa mokraćne kiseline i retenciju soli i vode. Uz to, pojačava aktivnost simpatičkoga živčanog sustava.

Retencijom natrija u bubrezima i povišenjem intracelularne koncentracije natrija i kalcija, povećava se osjetljivost glatkih mišića stanica krvnih žila na presorne učinke noradrenalina, angiotenzina i opterećenje solju, što dovodi do povišenja krvnog tlaka (7). Pri stimulaciji simpatičkoga živčanog sustava antagonistički učinak adrenalina na inzulin dovodi do daljnjeg pogoršanja hiperinzulinemije. Čimbenik rasta sličan inzulinu (Insulin like growth factor 1; IgF-1) uzrokuje hipertrofiju glatkih mišića krvnih žila s posljedičnim suženjem njihova lumena. Inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija prisutne su u oko 50% osoba s hipertenzijom. Iako nisu jedini uzrok arterijske hipertenzije, one su patofiziološki čimbenici koje ne treba zanemariti u dijagnostičkom i terapijskom pristupu hipertenziji (14).



Slika 5. Metabolizam masti u inzulinskoj rezistenciji

Legenda:

- SMK = slobodne masne kiseline
- IR = inzulinska rezistencija
- ApoB = apolipoprotein B
- VLDL = lipoproteini vrlo male gustoće
- LDL = lipoproteini male gustoće
- HDL = lipoproteini velike gustoće

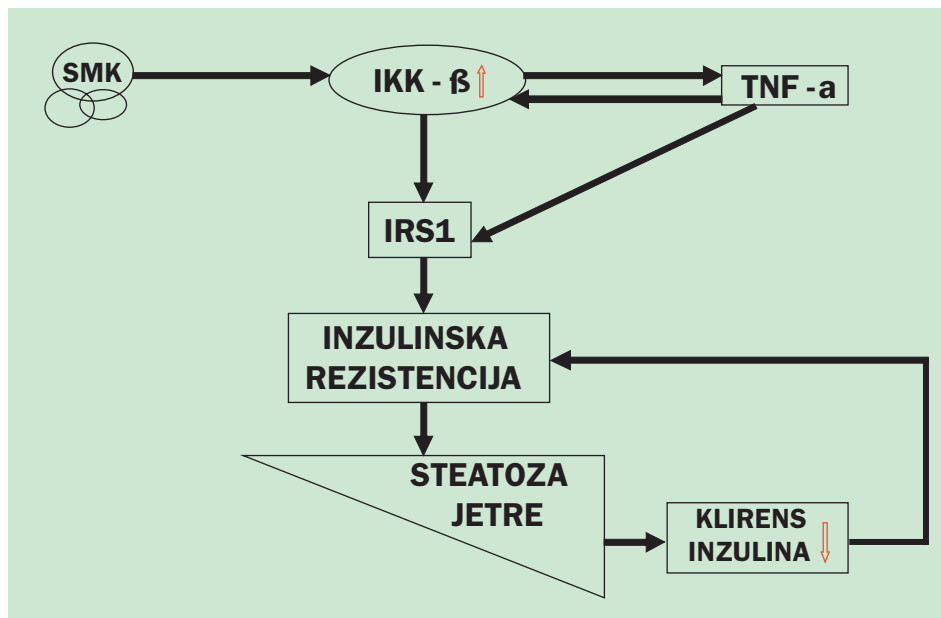
Nealkoholna masna jetra i nealkoholni steatohepatitis

Inzulinska rezistencija je važan patofiziološki čimbenik u nastanku nealkoholne masne jetre i steatohepatitisa, koji se nazivaju "jetrenim manifestacijama metaboličkog sindroma" (4). Poznata su dva mehanizma kojima inzulinska rezistencija pridonosi razvoju steatoze jetre: kronična aktivacija I κ B-kinaze β (IKK β) i sniženi klirens inzulina (slika 6). Kronična stimulacija IKK β aktivira nuklearni čimbenik κ B, transkripcijski faktor uključen u proizvodnju upalnih citokina, poglavito tumorskog čimbenika nekroze alfa (tumor necrosis factor-TNF- α) i remeti postreceptorski intracelularni signalni put inzulina uzrokujući fosforilaciju serina umjesto tirozina. Do aktivacije IKK β dovode povećani oksidativni stres u jetri i proinflamatorni citokini, poglavito TNF- α . Povećani oksidativni stres posljedica je povećane mitohondrijske, peroksisomske ili mikrosomske oksidacije SMK, zbog prehrane bogate mastima, unosa alkohola i nekih lijekova ili genskih čimbenika. Proinflamatorni citokini, poglavito TNF- α , aktiviraju IKK β , koji potom stimulira njihovu daljnju sekreciju. Valja napomenuti da se TNF- α , čija je ekspresija povišena u jetri i masnom tkivu oboljelih od nealkoholnog steatohepatitisa i koji korelira s inzulinskom rezistencijom, smatra najvažnijim patofiziološkim čimbenikom u njezinu nastanku (15). Zbog inzulinske rezistencije, kao što je prije opisano, ubrzanom razgradnjom triglicerida oslobađa se povećana količina SMK u cirkulaciju. Kada povećana sekrecija triglicerida u jetri nadvlada mogućnost njihove ugradnje u VLDL, dolazi do pojačanog nakupljanja masti u jetri i nastaje steatoza ili masna jetra. Smatra se da u njezinu nastanku važniju ulogu ima visceralno nego supkutano masno tkivo, vjerojatno zbog direktnog pristupa SMK jetri, portalnim sustavom, te zbog smanjene sekrecije leptina. SMK oštećuju jetru putem nekoliko mehanizama: *de novo* sintezom ceramida, koji uzrokuju apoptozu,

rezistencijom na inzulin, koja remeti intracelularne signalne putove i lipidnom peroksidacijom. U normalnim uvjetima jetra se brani od toksičnih učinaka SMK sintezom i oksidacijom triglicerida, odnosno sintezom i sekrecijom VLDL-a, u čemu glavnu ulogu ima aktivirani receptor peroksisomskog proliferatora α (PPAR α). U promijenjenim uvjetima hiperinzulinemije, povećava se glikoliza i sinteza SMK, a inhibira oksidacija i smanjuje oslobađanje triglicerida u obliku VLDL-a (3, 10). U jednog dijela bolesnika s nealkoholnom steatozom bolest progredira do nealkoholnog steatohepatitisa, praćenog upalom, hepatocelularnom degeneracijom i fibrozom. Glavnim krivcima za progresiju jetrene bolesti smatraju se oksidativni stres i citokini (TNF- α), uz gensku predispoziciju. Ključni je događaj disfunkcija mitohondrija zbog oksidativnog stresa ili učinka TNF- α , uz posljedične promjene u prijenosu elektrona duž respiracijskog lanca, čime se u suvišku oslobađaju slobodni radikali. Kao čimbenici koji pridonose razvoju nealkoholnog steatohepatitisa prepoznati su lipopolisaharidni endotoksini koje luče crijevne bakterije, a stimuliraju sekreciju TNF- α , neki enzimi i višak željeza. O važnosti prepoznavanja ovog problema govori podatak da je nealkoholna bolest jetre najčešći uzrok kronične jetrene bolesti u SAD-u, s incidencijom od 10 do 24%. Valja napomenuti da je steatoza prisutna i u oko 35% osoba s normalnom tjelesnom težinom. Količina masti ne korelira s BMI (body mass index), visceralnim i supkutanim masnim tkivom, ali pokazuje signifikantnu korelaciju s razinom inzulina natašte, i triglicerida (15).

Sindrom policističnih ovarija

Jajnici su također organi koji u uvjetima inzulinske rezistencije na razini mišića i masnog tkiva, zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. Hiperinzulinemija se,



Slika 6. *Mehanizmi nastanka masne jetre*

Legenda:

SMK = slobodne masne kiseline

IRS 1 = inzulinski receptorski supstrat 1

IKK β = I κ B-kinaza

povišenjem sekrecije androgena u jajniku, upleće u složeni mehanizam patogeneze sindroma policističnih ovarija (PCO), najčešće endokrinopatije žena generativne dobi (3). Iako je temeljni patofiziološki poremećaj u nastanku ovog sindroma nerazjašnjen, ključnim čimbenicima smatraju se inzulinska rezistencija, hiperandrogenemija i promijenjena dinamika sekrecije gonadotropina. Inzulin može uzrokovati hiperandrogenemiju na dva načina, direktno, djelujući kao kognadotropin i povisujući učinak luteotropnog hormona (LH) stimulacijom ovarijskih receptora za inzulin i čimbenike rasta slične inzulinu (insulin-like growth factors), i posredno, pojačavajući amplitudu pulsova sekrecije LH. Nije u potpunosti poznat molekularni mehanizam kojim hiperinzulinemija uzrokuje hiperandrogenemiju (4, 10). U 50% žena sa sindromom PCO inzulinska rezistencija posljedica je pojačane fosforilacije serina, uz inhibiranu fosforilaciju tirozina i posljedičnu inhibiciju aktivacije inzulinskog receptora, inzulinskoga receptorskog supstrata 1 i 2 i signalnih putova. S obzirom na to da fosforilacija serina regulira i glavne enzime u biosintezi androgena, moguće je da isti defekt uzrokuje inzulinsku rezistenciju i hiperandrogenemiju (4). Dva poznata učinka kojima inzulin pridonosi hiperandrogenemiji u sindromu PCO jesu inhibicija sinteze *binding* globulina spolnih hormona (sex hormone-binding globulin - SHBG) i IGF-1 (insulin growth factor binding protein 1; IGF-1) u jetri, što povećava bioraspoloživost slobodnih androgena i estrogena te povisuje razinu IGF-1 u cirkulaciji. Činjenica je da je inzulinska rezistencija učestalija u žena sa sindromom PCO u odnosu na žene koje nemaju ovaj poremećaj i da nije ovisna o debljini i poremećaju metabolizma glukoze. Prisutna je u pretilih, ali i u žena s normalnom tjelesnom težinom, što znači da debljina doprinosi inzulinskoj rezistenciji drugim mehanizmima (5, 7). S obzirom na to da hiperandrogenemija nije prisutna u svih žena s inzulinskom rezistencijom, a verificira se u samo 52% dijabetičnih bolesnica, hiperinzulinemija nije jedini patogenetski čimbenik ove endokrinopatije. Moguće je da su signalni putovi kojima inzulin stimulira steroidogenezu i posreduje transport glukoze različiti, ili su rezistencija na inzulin i reproduktivni poremećaji posljedica dvaju različitih genskih poremećaja (16).

Poremećaji koagulacije i fibrinolize

Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija povezane su i s poremećajima koagulacije i fibrinolize koji pridonose razvoju arterijske tromboze (4).

Proces hemostaze reguliraju inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), brzo djelujući inhibitor fibrinolize i tkivni aktivator plazminogena (tPA), koji aktivira fibrinolizu. Hiperinzulinemija i čimbenici udruženi s inzulinskom rezistencijom, hipertrigliceridemija i povišenje LDL-a, povisuju sekreciju PAI-1 iz izoliranih hepatocita i endotelnih stanica. Povišena razina PAI-1 pridonosi razvoju tromboze i infarkta miokarda i

značajno korelira s razinom inzulina (12).

Razina inzulina korelira i s markerima akutne faze i endotelne disfunkcije: interleukinom 6, C-reaktivnim proteinom (CRP), fibrinogenom i von Willebrandovim faktorom (8, 12).

Upala

Hiperinzulinemija stimulira upalni proces u organizmu poticanjem sinteze prostaglandina E2, koji ima proinflamatorni učinak. Prostaglandin E2 i prostaglandin E3, s antiinflamatornim učinkom, sintetiziraju se iz omega 6 i omega 3 esencijalnih masnih kiselina, procesom koji kataliziraju enzimi delta 5 i delta 6-desaturaza. Kompeticijom za vezna mjesta na delta 5-desaturazi, hiperinzulinemija potiče pretvorbu linolenske u arahidonsku kiselinu, koja je prethodnik prostaglandina E2 (3,7).

Endotelna funkcija

Od temeljne je važnosti povezanost inzulinske rezistencije s endotelnom disfunkcijom, koja je početak procesa ateroskleroze. Oko trilijun endotelnih stanica koje oblažu stijenke krvnih žila, štiteći ih od nepovoljnih vanjskih utjecaja: ozljeda, povišenog tlaka i agregacije trombocita, čini najveći "organ" u našem organizmu. Endotelne stanice nisu samo permeabilna barijera između krvi i stijenke žila. Lučenjem različitih vazokonstriktivnih i vazodilatativnih čimbenika, inhibitora i promotora rasta te upalnih medijatora reguliraju rast i migraciju glatkih mišićnih stanica, procese koagulacije i fibrinolize (8, 17). Najjači endogeni vazodilatator je dušični oksid, koji nastaje iz aminokiseline L-arginina u procesu koji katalizira NO sintetaza. Njegovi vaskuloprotektivni učinci uključuju vazodilataciju i inhibiciju rasta glatkih mišićnih stanica, inhibiciju agregacije trombocita i interakcije leukocita s endotelom te antioksidativni učinak. Stalnim lučenjem dušičnog oksida endotel održava ravnotežu između stanja vazodilatacije i vazokonstrikcije. Vazodilatacija je prirodno stanje organizma, a vazokonstrikcija nastaje nakon ozljede endotela, praćena je proliferacijom glatkih mišićnih stanica, agregacijom trombocita i interakcijom leukocita s endotelom te oksidativnim stresom. Normalni oksidativni metabolizam krvnih žila uključuje *redox* stanje, što znači ravnotežu između stvaranja dušičnog oksida i superoksidnog aniona. Kada se ta ravnoteža pomakne u korist superoksidnog aniona, nastaje oksidativni stres koji stimulira ateziju leukocita na endotel i generira upalni proces ateroskleroze (17). Inzulin ima antiaterogeni učinak na endotelne i glatke mišićne stanice stijenke krvnih žila, koji posreduje signalni put PI 3-kinaza. Antiaterogeni učinak inzulina uključuje stimulaciju sinteze dušičnog oksida u endotelnim stanicama, inhibiciju endotelnih i trombocitnih čimbenika rasta koji potiču ekspresiju atezijskih molekula i interakciju s cirkulirajućim monocitima. U glatkim mišićnim stanicama krvnih žila

inzulin održava kontraktilnost, stimulira diferencijaciju, a inhibira proliferaciju uzrokovanu trombocitnim čimbenikom rasta. U stanju inzulinske rezistencije dolazi do inhibicije signalnog puta PI 3-kinaze. Za aterogeni učinak odgovorna je kompenzatorna hiperinzulinemija, koja stimulira signalni put MAP-kinaze, koji posreduje mitogeni i prokoagulantni učinak inzulina. U endotelnim stanicama smanjuje se sinteza dušičnog oksida, ravnoteža u krvnim žilama pomiče se u korist vazokonstrikcije i oksidativnog stresa (8) (slika 7). Ovom procesu pridonose i prije navedeni adipocitokini, udruženi s inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom, uključujući PAI-1, TNF- α i interleukin 6 (IL-6). Ubrzani proces ateroskleroze u inzulinskoj rezistenciji posljedica je hiperkoagulabilnosti, poremećaja fibrinolize i kombinacije oštećenja endotela s kroničnom, supkliničkom upalom, oksidativnim stresom i hiperglikemijom (17, 18). Ateroskleroza je upalni proces stijenke krvne žile. Rizični čimbenici kao hipertenzija, dislipidemija i dijabetes uzrokuju ozljedu endotela, s posljedičnom atezijom cirkulirajućih monocita i T-stanica i nastankom upalnoga gnijezda. Aktivirani monociti ulaze u subendotelni prostor gdje stvaraju pjenušave stanice pune oksidiranih lipoproteinskih čestica. Pjenušave stanice su aktivne i luče metaloproteinazu matriksa, koja razgrađuje fibroznu kapu aterosklerotskog plaka i uzrokuje njegovu rupturu. Iako je danas široko prihvaćena hipoteza o aterosklerozi kao upalnoj bolesti, prema jednoj teoriji, u podlozi upalnog procesa nalazi se oksidativni stres koji generira upalne medijatore, uzrokuje endotelnu disfunkciju te prethodi inzulinskoj rezistenciji, šećernoj bolesti i kardiovaskularnim bolestima (6, 13). Zbog prekomjernog unosa hrane i nedostatka fizičke aktivnosti, povećava se unutarstanična koncentracija glukoze i SMK, čija je razgradnja praćena povećanom proizvodnjom slobodnih radikala. Prema ovoj teoriji,

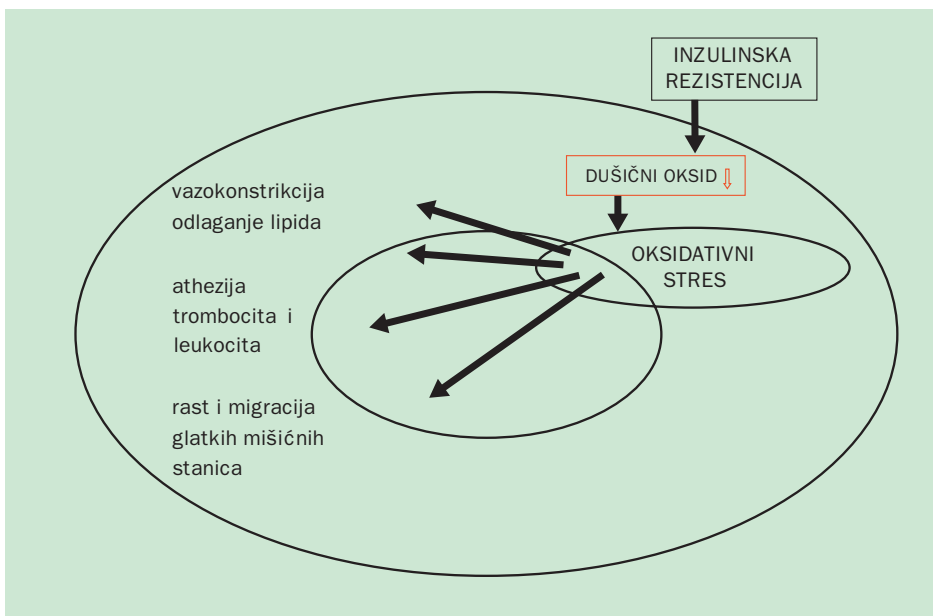
inzulinska rezistencija mišićnog i masnog tkiva zaštitni je mehanizam ovih stanica prema toksičnom učinku glukoze i SMK. Nasuprot tomu, beta-stanice i endotel, kao tkiva neovisna o inzulinu, nemaju mogućnost obrane od navedenoga toksičnog učinka, s posljedičnim nastankom oksidativnog stresa koji uzrokuje disfunkciju endotela i beta-stanica gušterače (14, 17).

Maligne bolesti

Najbolji primjer širokih implikacija inzulinske rezistencije, o čemu je bilo riječi u uvodnome dijelu, jest dokaz o njezinoj povezanosti s malignim bolestima, poglavito karcinomom dojke. Dosadašnja istraživanja potvrdila su povišenu razinu C-peptida i inzulina u žena oboljelih od karcinoma dojke, u generativnoj dobi i izvan nje (2, 3). Prevalencija karcinoma povećana je u žena s hipertrigliceridemijom, debljinom i šećernom bolešću tipa 2, a razina inzulina natašte predložena je kao prognostički čimbenik. U osoba s hiperinzulinemijom nađena je i povećana učestalost kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate. Povišena prevalencija karcinoma jetre vjerojatno je posljedica razvoja ciroze u nealkoholnoj masnoj jetri, koja je udružena s inzulinskom rezistencijom (4).

Visceralni oblik pretilosti

Iako se debljina tradicionalno definira kao povećanje tjelesne mase, u procjeni kardiovaskularnog rizika važnija je raspodjela nego količina tjelesne masti. S inzulinskom rezistencijom korelira masno tkivo u abdominalnoj šupljini (visceralno), koje je za razliku od supkutanog, metabolički aktivan organ (5, 11, 13).



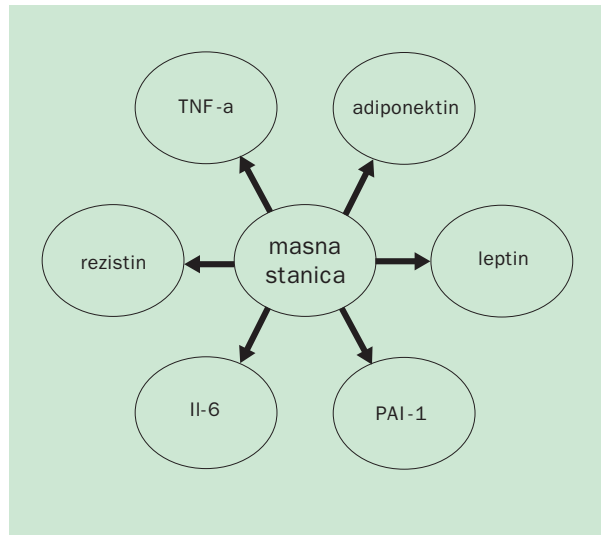
Slika 7. Inzulinska rezistencija i disfunkcija endotelne stanice

To ujedno objašnjava metaboličku heterogenost pretilih osoba i razlog zašto inzulinska rezistencija ne mora biti prisutna u svih pretilih osoba ako je pretilost definirana povećanim indeksom tjelesne mase (body mass index, BMI).

Debljina je udružena sa sniženjem broja inzulinskih receptora i poremećajem aktivacije tirozin kinaze. Lipoliza, tj. oslobađanje SMK jače je izraženo u visceralnom nego supkutanome masnom tkivu. SMK mogu direktnom blokadom signalnih putova inzulina uzrokovati inzulinsku rezistenciju (9, 10).

Ulaskom u portalnu cirkulaciju, SMK remete metabolizam i učinak inzulina i povećavaju glukoneogenezu u jetri. Osim navedenog, visceralne masne stanice luče različite čimbenike koji reguliraju osjetljivost na inzulin i uključeni su u patogenezu inzulinske rezistencije (slika 8). Razina leptina, hormona koji regulira osjećaj sitosti i osjetljivost na inzulin u adipoznih je osoba povišena i korelira s razinom inzulina. Razina adiponektina, zaštitnog proteina adipocita koji pojačava učinak inzulina, a ima antiinflamatorni učinak na endotel i povisuje klirens slobodnih masnih kiselina i triglicerida, u adipoznih je osoba snižena. Visceralno masno tkivo luči i druge adipocitokine, udružene s inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom, uključujući PAI-1, TNF-alfa, interleukin 6 (IL-6), rezistin i angiotenzinogen. TNF-alfa smanjuje osjetljivost na inzulin, inhibicijom fosforilacije tirozina stimulirane inzulinom i transportera glukoze (GLUT 4) u adipocitima, povisuje vezanje LDL-a za endotel, njegovu oksidaciju i ulazak u makrofage, povisuje sekreciju SMK. Povišeni PAI-1 interferira s fibrinolizom i dovodi do okluzije (13, 18-20).

Osobe s centripetalnim adipozitetom prezentiraju se sličnim kliničkim simptomima i biokemijskim



Slika 8. Čimbenici koje luči visceralno masno tkivo

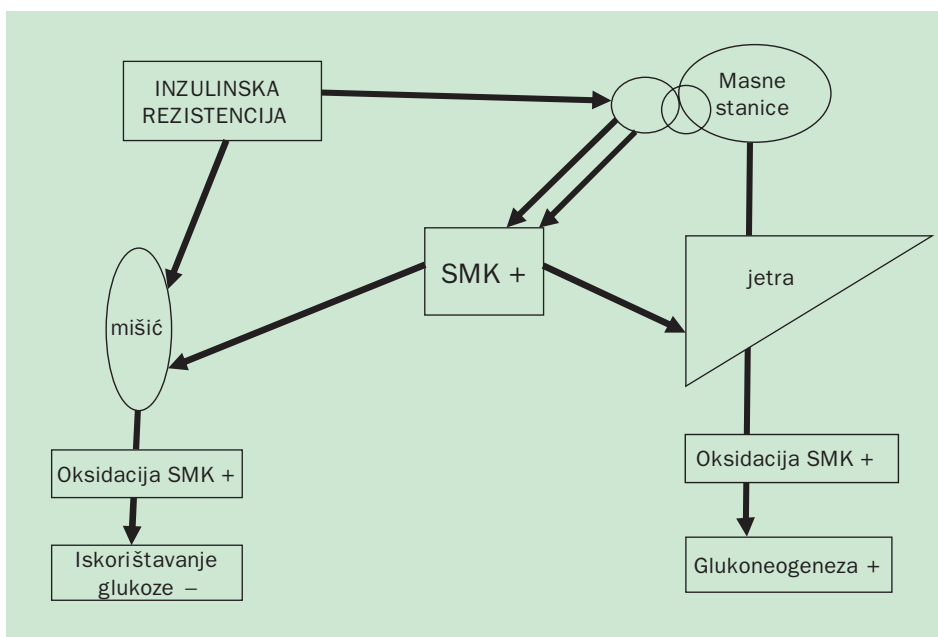
Legenda:

IL-6 = interleukin 6

PAI-1 = inhibitor aktivatora plazminogena 1

poremećajima kao oboljeli od Cushingove bolesti, u kojih povišena razina kortizola, kao kontraregulatornog hormona inzulinu, uzrokuje osnovne značajke metaboličkog sindroma. S obzirom na to da u osoba s metaboličkim sindromom razina kortizola u serumu ne mora biti povišena, istraživana je mogućnost štetnog djelovanja hiperkortizolemije na razini tkiva (4, 19).

Utvrđeno je da visceralno masno tkivo proizvodi u suvišku 11-beta-hidroksisteroid dehidrogenazu-1 (11-beta HSD-1), enzim koji pretvara inaktivni kortizon u



Slika 9. Slobodne masne kiseline – moguća poveznica inzulinske rezistencije i masnog tkiva

Legenda:

+ = stimulira

- = suprimira

SMK = slobodne masne kiseline

biokemijski aktivan kortizol. Aktivnost ovog enzima je u pretilih osoba 2-3 puta veća.

Povećanim unutarstaničnim lučenjem kortizola u visceralnom masnom tkivu nastaje ciklus koji promovira centripetalni adipozitet i pridonosi inzulinskoj rezistenciji (19).

Činjenica je da je u pretilih osoba povećana učestalost šećerne bolesti tipa 2, dislipidemije i arterijske hipertenzije, glavnih kliničkih manifestacija metaboličkog sindroma. Prema nekim autorima, inzulinsku rezistenciju i visceralnu debljinu povezuje

treći čimbenik, a to je povišena razina SMK (9, 10) (slika 9).

Kao što je istaknuto u uvodu, inzulinsku rezistenciju i visceralnu debljinu ne treba promatrati kao suparnike u borbi za poziciju glavnog "krivca" za nastanak metaboličkog sindroma. Radi se o dva podjednako važna čimbenika u patogenezi metaboličkog sindroma, čije razdvajanje nema praktičnog značenja. Oni su dva važna patofiziološka čimbenika čija prisutnost ima višestruke implikacije na dijagnostički i terapijski pristup našim bolesnicima.

Literatura

1. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
2. REAVEN GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75:473-86.
3. REAVEN GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary heart disease: syndrome X revisited. U: Jefferson LS, Cherrington AD, (ur.) *Handbook of Physiology. Section 7: The Endocrine System. Volume II: The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. New York, NY: Oxford University Press, 2001:1169-97.
4. REAVEN GM. Insulin resistance and its consequences. U: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, (ur.) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, p. 899-915.
5. SHIRAI K. Obesity as the Core of the Metabolic Syndrome and the Management of Coronary Heart Disease *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3):295-304.
6. NESTO RW. The relation of insulin resistance syndromes to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(6):S11-S18.
7. FLAKOLL PJ, JENSEN MD, CHERRINGTON AD. Physiological action of insulin. U: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, (ur.) *Diabetes Mellitus: A fundamental and clinical text*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004, p. 165-81.
8. LOW WANG C, GOALSTONE ML, DRAZNIN B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004; 53(11):2735-40.
9. SIVITZ WI. Lipotoxicity and glucotoxicity in type 2 diabetes: effects on development and progression. *Postgrad Med* 2001;109(4):55-64.
10. SHULMAN GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):171-6.
11. GOLDSTEIN BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(Suppl 5A):3G-10G.
12. HILLS SA, BALKAU B, COPPACK SW i sur. The EGIR-RISC study (the european group for the study of insulin resistance:relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk). I: methodology and objectives. *Diabetologia* 2004;47(3):566-70.
13. DEFRONZO RA, FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diab Care* 1991;14:173-94.
14. SOWERS JR, FRONLICH ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004;88:63-82.
15. MEDINA J, FERNANDEZ-SALAZAR LI, GARCIA-BUEY L, MORENO-OTERO R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diab Care* 2004; 27:2057-66.
16. TSILCHOROZIDOU T, OVERTON C, CONWAY GS. The Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1):1-17.
17. CERIELLO A, MOTZ E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816-23.
18. MEIGS JB i sur. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham offspring study. *JAMA* 2000; 283:221-8.
19. PATERSON JM. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *PNAS* 2004; 101:7088-93.
20. DESPRES JP. Health consequences of visceral adiposity. *Ann Med* 2001;33:534-41.



CILAZIL[®]
cilazapril



**ZA DOBROBIT VAŠEG
PACIJENTA**

I n d i k a c i j e :

- arterijska hipertenzija
- kongestivno zatajenje srca
- renovaskularna hipertenzija



Oprema: 30 tableta po 1 mg · 30 tableta po 2,5 mg · 30 tableta po 5 mg

PLIVA  **kardio**

 **PLIVA**

11-05-CI-01-NO/045-05/01-07