

Debljina i metabolička inzulinska rezistencija

Obesity and Metabolic Insulin Resistance

Josip Žmire

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

Sažetak Inzulinska rezistencija u debljini je postreceptorske naravi. Glavni uzroci inzulinske rezistencije su debljina, tjelesna inaktivnost i nasljeđe. Pojačana lipoliza zbog simpatičke hiperaktivnosti oslobađa masne kiseline iz kojih nastaju trigliceridi. Trigliceridi i slobodne masne kiseline talože se u stanicama jetre i mišića izazivajući promjene staničnog metabolizma i inzulinsku rezistenciju u tim tkivima. Masno tkivo je isto i endokrini organ koji luči različite hormone – adipokine koji svojim autokrinim, parakrinim i endokrinim učincima u debljini izazivaju inzulinsku rezistenciju (TNF- α , ASP, IL-6, rezistin, PAI-1, angiotenzin), dok mršavljenje potiče lučenje adiponektina i leptina koji povećavaju inzulinsku osjetljivost.

Ključne riječi: debljina, inzulinska rezistencija, nezasićene masne kiseline, hiperaktivnost simpatikusa, hiperaktivnost 17-OH steroid dehidrogenaze, adipokini, TNF- α , adiponektin

Summary Insulin resistance in obesity is caused by the postreceptor defect. Obesity, physical inactivity and genetic predisposition are the main causes of insulin resistance. The increased lipolysis due to sympathetic nervous system hyperactivity releases nonesterified fatty acids that serve as precursors of triglyceride synthesis. Triglycerides and free fatty acids accumulate in hepatic and muscle cells causing changes in intracellular metabolism that lead to insulin resistance in these tissues. Moreover, adipose tissue acts as an endocrine organ that secretes various hormones – adipokines. In obesity, TNF- α , IL-6, ASP, resistin and angiotensin promote insulin resistance, while weight loss stimulates adiponectin and leptin secretion both of which improve insulin sensitivity.

Key words: obesity, insulin resistance, nonesterified fatty acids, sympathetic nervous system hyperactivity, 17-OH steroid dehydrogenase hyperactivity, adipokines, TNF- α , adiponectin

Debljina

Debljina je suvišak masnog tkiva, a procjenjuje se na razne načine; neki su veoma istančani, a neki priprosti, no najčešće se ravnamo prema odnosu visine i težine.

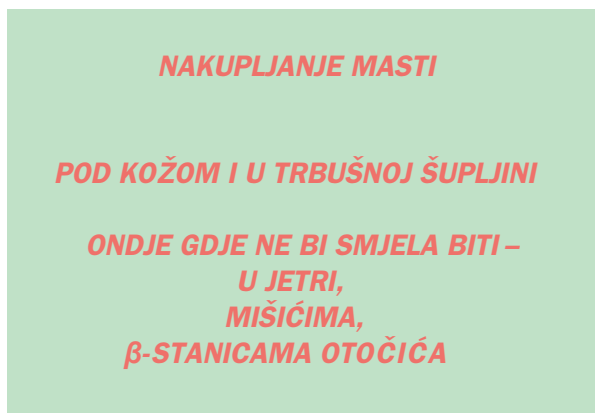
Najpoznatiji je pokazatelj tjelesne količine ili "body mass index" (BMI) koji se računa u kg tjelesne mase/m² tjelesne visine, ali kao i svi drugi nije savršen jer ne uzima u obzir kakvoću tkiva (1, 2). O pretilosti govorimo kad je BMI > 30; osobe s BMI > 25 su preteške (1, 2). Nažalost sve više ima bolesnika s BMI iznad 35 pa i 40.

Debljina nastaje kad unos energije nadmaši energetske potrebe tijela, odnosno kad unos i stvaranje masti u tijelu budu veće od količine masti koja se oksidira u tkivima. Tjelesne rezerve energije u ugljikohidratima ograničene su i strogo kontrolirane, ali to ne vrijedi za zalihe masti. Kad ima na raspolaganju masti i ugljikohidrate, tijelo bira za izvor energije ugljikohidrate. Oni se oksidiraju, dok se masti čuvaju i talože. Oksidacijom ugljikohidrata nastaju malonilCoA, α -glicerofosfat, oksaloacetat i

citrat koji inhibiraju transport acilCoA masnih kiselina u mitohondrije gdje bi se inače oksidirali. Ovako je stimulirana njihova reesterifikacija u trigliceride u citosolu stanice. Istodobno je inhibirana ketogeneza iz acetilCoA i aktivirana *de novo* lipogeneza (1). Niz čimbenika utječe na nastajanje debljine. Ako izuzmemo razne bolesti, koje su, usput rečeno, vrlo rijetki uzrok debljine – obično je debljina ta koja uzrokuje razne bolesti (metaboličke, kardiovaskularne, probavne, skeleta i zglobova, karcinoma), zdrava osoba se deblja ako ima dosta hrane i premalo je aktivna. U životinjskom svijetu životinje moraju uložiti puno truda da dođu do hrane i zbog toga kad je nađu, pojedju koliko mogu i što brže mogu. Zbog toga nisu debele, a ako su debele, onda to nije raskoš, već način da prežive gladna razdoblja i obrane se od hladnoće. Nešto od tih atavizama mislim da je prisutno i u današnjeg čovjeka, s tom razlikom što on ne mora više trčati i znojiti se za hranom, već samo otvori hladnjak i jede dok hrane ima. Gladnih razdoblja nema. Istodobno zbog raznih pritisaka kojima je čovjek izložen, hrana mu je postala neka vrsta dude varalice. Stoga su suvremeni stresan

i sedentaran način života uz obilje kalorijski bogate masne i slatke hrane diljem svijeta učinili da debljina dosegne razmjere pandemije.

U pretilosti se masno tkivo nalazi u nakupinama na raznim mjestima na tijelu, najčešće potkožno, ali su i unutarnji parenhimatozni organi, posebno mišići i jetra te β -stanice Langerhansovih otočića i druga tkiva prožeti mašću (slika 1). Sve prije navedeno ima dalekosežne posljedice (3-6).



Slika 1. Debljina

Nakupljanje masnog tkiva u raznim dijelovima tijela i različitim tkivima ovisno o njegovu rasporedu različito utječe na razvoj inzulinske rezistencije. Mast se u čovjeka može nalaziti pod kožom, i to centralno na trupu ili periferno na udovima i bokovima te u jetri, mišićima i drugdje. Intraabdominalna mast čini 15 – 18% od ukupne količine masnog tkiva u muškaraca te 7 – 8% u žena. Još 1947. godine Vague je uočio dva oblika rasporeda masti u ljudskome tijelu. Prvi, *androidni* (ili muški, centralni, visceralni, abdominalni, pretilosti trupa ili gornjeg dijela tijela, jabukoliki) i drugi, *ginoidni* (ili ženski, periferni, gluteofemoralni, pretilosti donjeg dijela tijela, kruškoliki) oblik. Razlika je obično odmah vidljiva, a pomažu nam i antropometrijske metode kao omjer opsega struka i bokova te danas preciznije kao CT ili MR i niz drugih. Rizičnim se smatra kad je opseg struka u muškaraca iznad 102, a u žena iznad 88 cm. Ukupna količina masti u području trupa sastoji se od potkožnoga masnog tkiva na trbuhu i prsima te masnog tkiva u trbuhu i malim dijelom u prsnoj koži (1, 2, 7, 8).

Pokazalo se da androidni tip pretilosti puno češće prate metabolički i krvožilni poremećaji u sklopu metaboličkog sindroma ili sindroma inzulinske rezistencije (2, 7, 8). To se može objasniti različitim izraženošću enzima koji sudjeluju u lipolizi, sintezi triglicerida te lučenju adipokina u različitim dijelovima masnog tkiva (9).

Osim u masnom tkivu, kamo i spadaju, trigliceridi se ektopično talože u svim tkivima, a posebno u jetri, mišićima i β -stanicama otočića gušterače i u njima

iskazuju svoju lipotoksičnost. U jetri nastaje steatoza i druge bolesti koje dovode do disfunkcije hepatocita (3, 10). Masna infiltracija dovodi do disfunkcije i konačno apoptoze (programirane smrti) β -stanica (2). Osim lipotoksičnosti odlaganje triglicerida u mišićnim i jetrenim stanicama izaziva u njima i inzulinsku rezistenciju (2, 11).

Rezistencija i inzulinska rezistencija

Gotovo sve tvari, razne molekule u tijelu, pa i one unesene izvana kao lijekovi i hrana, vežu se na stanice u tkivima, organima i tijelu na točno određenim mjestima koja su jedinstvena za svaku od njih i izazivaju određeni učinak. Ta su mjesta receptori i mogu se nalaziti na stanici ili u stanici. I dok se dotična djelatna molekula – supstrat – može slobodno vezati na svoj receptor i izazivati svoj učinak, dotle je sve u redu.

Ali ima stanja u kojima nešto može priječiti vezanje supstrata na receptor, obično je to protutijelo koje se veže na supstrat ili receptor onemogućavajući im spajanje, može biti oštećen sam receptor ili niže postreceptorske strukture ili može receptor nestati sa svog mjesta. U svakom tom slučaju željeni učinak izostaje. Ovisno o tome gdje je oštećenje govorimo o prerceptorskoj, receptorskoj ili postreceptorskoj rezistenciji (slika 2).



Slika 2. Rezistencija

"Down-regulation" receptora je pojava da višak supstrata dovodi do nestanka receptora za dotični supstrat (1). Vezanje supstrata izaziva premještanje spoja receptora i supstrata u unutrašnjost stanice pa neko vrijeme receptor nije dostupan drugim molekulama supstrata. Rezistencija može biti potpuna ili djelomična. Obično su djelomične, jer bi potpuna rezistencija značila izostanak nekih važnih procesa, što je nespojivo sa životom – to bi se npr. dogodilo u slučaju kompletne rezistencije na hormone štitnjače. Zbog toga svi bolesnici s rezistencijom na hormone štitnjače imaju samo parcijalnu rezistenciju. Ondje gdje to nije od životne važnosti rezistencija može biti kompletna kao u slučajevima testikularne feminizacije gdje je uzrok bolesti potpuna rezistencija svih stanica na androgene pa bolesnici koji su inače genski pravi muškarci

fenotipski izgledaju kao žene. Rezistencija može biti i selektivna kao u slučaju inzulinske rezistencije gdje je mitogeni put potpuno očuvan za razliku od metaboličkoga koji pokazuje brojne ispade.

No postoje i stanja potpuno suprotna rezistenciji kad stanica stalno i pretjerano radi jer su receptori ili postreceptorske strukture stalno podraženi. Tako razna protutijela mogu oponašati supstrat, vezati se na receptor i izazivati iste učinke kao i supstrat. Osim toga sam receptor ili neka postreceptorska struktura može biti zbog mutacije gena u stanju stalne tzv. konstitucionalne aktivacije pa stanica neprestano radi kao da je receptor stalno podražen.

Zapravo se gotovo sve endokrine bolesti mogu svesti na receptorske poremećaje.

Inzulinska rezistencija je stanje u kojem inzulini ne može izazvati svoje fiziološke učinke ili barem ne u koncentracijama koje su djelotvorne u zdravih osoba.

Rezistencija može biti prereceptorska, receptorska ili postreceptorska. Prereceptorsku rezistenciju izazivaju protutijela na inzulini koja priječe njegovo vezanje na receptore. Receptorsku rezistenciju nalazimo kod protutijela na inzulinske receptore te kod mutacija inzulinskog receptora (tip A inzulinske rezistencije, leprehaunizam, Rabson-Mendehallov sindrom). Smanjenje broja receptora – "down-regulation" – zbog viška cirkulirajućeg inzulina događa se u primarnome hiperinzulinizmu te u stanjima hiperinzulinizma zbog postreceptorskih defekata (debljina, Cushingov sindrom, akromegalija, trudnoća) ili dugotrajne hiperglikemije (šećerna bolest, nakon OGTT-a). Postreceptorska inzulinska rezistencija javlja se kod bolesti glavnih ciljnih organa – u pretilosti, lipoatrofičnom dijabetesu, jetrenim bolestima, mišićnoj inaktivnosti te kod viška kontraregulatornih hormona – glukokortikoida, hormona rasta, kateholamina, tiroksina, oralnih kontraceptiva, progesterona, humanoga placentalnog laktogena (1, 12) (slika 3).

**Prereceptorska:
PROTUTIJELA NA INZULIN**

**Receptorska:
PROTUTIJELA NA INZULINSKI
RECEPTOR,
MUTACIJE RECEPTORA
"DOWN-REGULATION" RECEPTORA**

**Postreceptorska:
DEBLJINA,
ENDOKRINOPATIJE,
LIPOATROFIČNI DIJABETES
TJELESNA INAKTIVNOST**

Slika 3. Inzulinska rezistencija

Učinci inzulina u zdravlju

U zdrave osobe inzulini je glavni anabolički hormon koji potiče izgradnju tijela (mitogeni učinci) i sprječava razgradnju svih tkiva i metaboličkih supstrata osim glukoze (metabolički učinci) (slika 4).

U jetri potiče stvaranje glikogena (pojačavajući djelovanje heksokinaze i glikogen sintetaze i inhibirajući fosforilazu) te sintezu triglicerida i VLDL-a lipoproteina vrlo male gustoće. Inhibira glikogenolizu te nastanak ketonskih tijela iz masnih kiselina i aminokiselina, inhibira glukoneogenezu iz aminokiselina. Pospješuje glikolizu u jetri.

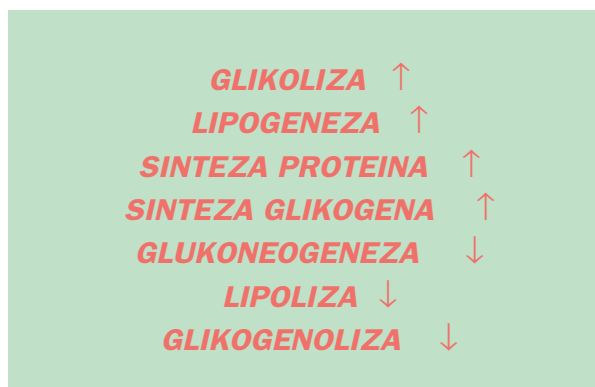
**NA RAST
METABOLIČKI
NA KRVNE ŽILE
NA ZGRUŠAVANJE KRV
NA BUBREG**

Slika 4. Učinci inzulina

Potiče unos aminokiselina u mišiće i sintezu bjelančevina na ribosomima. Pojačanim unosom glukoze u mišiće i indukcijom glikogen sintetaze te inhibicijom fosforilaze povećava sadržaj glikogena u mišićima.

U mastima inhibira intracelularnu lipazu ("lipazu senzitivnu na hormon") i time lipolizu triglicerida u masnim stanicama. Tako smanjuje količinu masnih kiselina u cirkulaciji koje bi se u jetri pretvorile u glukozu. Povećava količinu triglicerida u masnim stanicama – indukcijom i aktivacijom lipoproteinske lipaze (LPL) na endotelnim stanicama krvnih žila koja hidrolizira trigliceride iz cirkulirajućih lipoproteina u masnom i drugim tkivima i tako čisti krv od masnoća i posprema ih u masno tkivo. Inzulini normalno snižava aktivnost LPL u mišićnome tkivu. Pospješuje ulazak glukoze u masne stanice i time osigurava α -glicerol fosfat za esterifikaciju masnih kiselina u trigliceride (1, 11).

Sve ovo se događa i nakon pojačanog lučenja kontraregulatornih hormona jer djelovanje inzulina uvijek poništava njihove učinke i za to su mu potrebne vrlo niske koncentracije. Za održavanje unosa glukoze u stanice treba oko 40 mJ inzulina/L, za inhibiciju lipolize 15 mJ/L, glukoneogenezu inhibiraju koncentracije od 12 mJ/L, a glikogenoliza je najosjetljivija – zaustavlja je samo 6 mJ/L. U gladovanju je koncentracija inzulina ispod tih razina – oko 3-9 mJ/L pa su na djelu lipoliza, glukoneogenezu i glikogenoliza (13) (slika 5).



Slika 5. Metabolički učinci inzulina

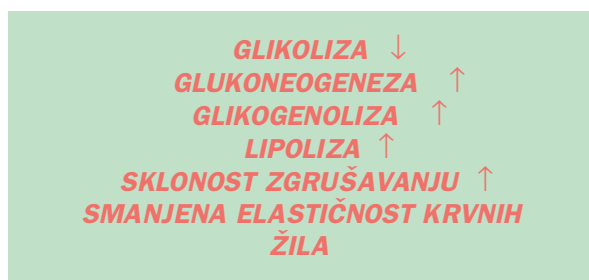
Osim tih glavnih metaboličkih učinaka inzulina izaziva povoljne učinke i na funkciju krvožilnog sustava. Povećava elastičnost velikih krvnih žila, izaziva polaganu vazodilataciju perifernih žila i time smanjuje njihov cirkulatorni otpor što sprječava nastanak hipertenzije i aterogeneze. Inzulina sprječava međusobno sljepljivanje trombocita te njihovu interakciju s kolagenom. Inzulina centralno stimulira simpatikus i preko njega srce, krvne žile i druga tkiva. Pojačava reapsorpciju natrija i mokraćne kiseline u bubrezima, a u perifernim tkivima i splahnikusu potiče ulazak kalija u stanice (4, 6, 11).

Posljedice inzulinske rezistencije

Kad inzulina ima, ali ne djeluje zbog rezistencije, onda je podražaj za njegovo izlučivanje stalan jer se ne zbiva ništa što bi po mehanizmu negativne povratne veze smanjilo njegovo izlučivanje pa se on nagomilava u krvi. Kako je glavni podražaj za izlučivanje inzulina hiperglikemija, a ona se zbog nedjelotvornosti inzulina teško mijenja, jer izostaje učinak na unos glukoze u mišićno tkivo, kao i supresivni učinak na stvaranje i lučenje glukoze iz jetre, tako gušterača luči sve više i više inzulina i nastaje jalova hiperinzulinemija. Hiperinzulinemija nije razmjerna hiperglikemiji jer β-stanica pretjerano stvara inzulina već i na najmanji porast glukoze u krvi nastojeći ga normalizirati.

Istodobno zbog izostanka učinka inzulina dolazi do glikogenolize, glukoneogeneze i lipolize. Povećane količine nezasićenih masnih kiselina nastale lipolizom uz nesuprimirano stvaranje VLDL-apoβ-čestica u jetri omogućavaju pojačanu sintezu VLDL-a u jetri i njihov porast u cirkulaciji. Razina HDL-a (lipoproteina velike gustoće) jest snižena, a LDL-a (lipoproteina male gustoće) povišena. Izostaje lipolitčki učinak lipoproteinske lipaze u masnome tkivu, a javlja se u mišićnome tkivu tako da se usporava odstranjivanje VLDL-čestica i hilomikrona iz krvi u masnome tkivu, a javlja u mišićnome gdje izaziva taloženje triglicerida u mišićnim stanicama. Nezasićene masne kiseline i trigliceridi ometaju učinke inzulina na metabolizam glukoze u jetri i mišićima (11). Trigliceridi nagomilani u β-stanicama Langerhansovih

otočića oštećuju njihovu funkciju i dovode do njihove apoptoze (2). Smanjuje se elastičnost velikih arterija. Sama hiperinzulinemija oštećuje stijenku arterija poticanjem proliferacije glatkih mišića u stijenci (14). Izostaju i vazodilatatorni učinci te učinci na sljepljivanje trombocita, što uz hiperlipidemiju pojačava sklonost ubrzanj aterosklerozi (5, 11, 14). Stanje se dodatno pogoršava smanjenjem broja inzulinskih receptora zbog hiperinzulinemije (slika 6). Kad u genski predodređenih osoba gušterača ne može više lučiti dovoljno inzulina za održavanje normoglikemije, nastaje i šećerna bolest tipa 2 (2, 11).



Slika 6. Posljedice inzulinske rezistencije

Uzroci inzulinske rezistencije u debljini

Osnovni uzroci neosjetljivosti na inzulina su debljina, tjelesna inaktivnost te nasljeđe (5, 11, 15, 16).

Da je inzulinska rezistencija posljedica debljine i povećanog nakupljanja masti u tkivima jetre i mišića senzitivnim na inzulina već je aksiom. Međutim ni stupanj pretilosti ni stupanj tjelesne aktivnosti ne objašnjavaju velike razlike u inzulinskoj rezistenciji između pojedinih osoba (15). I mršave osobe mogu imati inzulinsku rezistenciju. Putovi nastanka inzulinske rezistencije su višestruki i međusobno isprepleteni.

Mehanizmi inzulinske rezistencije u debljini

Debljina izaziva inzulinsku rezistenciju preko pojačane simpatikotonije koja potiče lipolizu u masnome tkivu. Posljedica je porast koncentracije slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji i nakupljanje masnih kiselina i triglicerida u tkivima osjetljivim na inzulina - jetri i mišićima. Istodobno se iz masnog tkiva debelih osoba pojačano luče proupalni adipokini, što izravno ili neizravno koči djelovanje inzulina. Stupanj inzulinske rezistencije u jetri razmjern je veličini masne infiltracije jetre bez obzira na to koliki je ukupni porast masnog tkiva u tijelu (2, 5, 11). Inzulinska rezistencija u debljini je postreceptorskog tipa (slika 7).



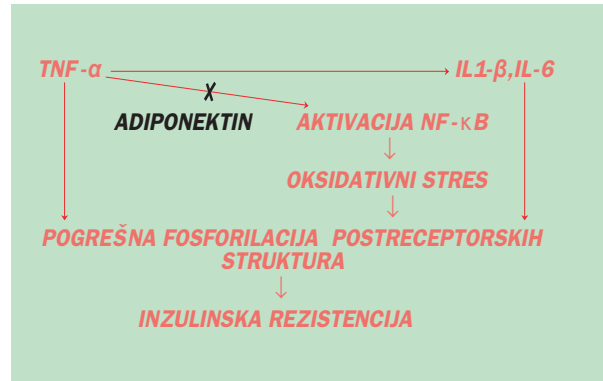
Slika 7. Debljina i inzulinska rezistencija

U zdravlju vezanje inzulina na receptor izaziva autofosforilaciju receptora, a zatim i fosforilaciju niza molekula koje se nadovezuju na receptor znanih kao inzulinski receptorski supstrat (IRS), što ima za posljedicu aktivaciju daljnjih enzima kinaza i fosfataza i drugih molekula koje prenose podražaj. Ta aktivacija ima dva puta, jedan koji izaziva rast – mitogeni put – i drugi koji izaziva metaboličke učinke – metabolički put. U metaboličkome putu aktivacija fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) dovodi do premještanja prijenosnika glukoze GLUT 4 na membranu stanice te ulaska glukoze u stanicu. Aktivacija PI3K u stanici potiče i sintezu lipida i glikogena. Inzulinski receptor spada u skupinu receptora koji u sebi sadržavaju aktivnost tirozin kinaze i za čije je djelovanje nužna fosforilacija tirozina u molekuli receptora. Poremećaj u fosforilaciji tirozina gasi daljnje prenošenje podražaja i izostaju učinci na metabolizam (1, 9). Pokazalo se da je za takav poremećaj odgovorna fosforilacija serinskih ostataka u molekuli receptora i postreptorskih struktura (9).

Zašto dolazi do fosforilacije serinskih ostataka?

Pojačana lipoliza, koja je posljedica povećane aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava u debljini dovodi do obilnog nakupljanja masti u stanicama tkiva jetre i mišića senzitivnih na inzulin. I dok su trigliceridi više inertni, dugi lanci masnih kiselina vezani na acetil koenzim A (Long chain acyl CoA – LCACoA) metabolički su aktivni i dovode do nakupljanja diacilglicerola koji aktivira piruvat kinazu C- θ . Piruvat kinaza C- θ (PKC- θ) aktivira serinsku kaskadu i umjesto tirozina u IRS-1 fosforilira se serin. Fosforilaciju serina u IRS-1 izaziva i TNF- α . Time se prekida daljnje prenošenje podražaja i izostaju normalni metabolički učinci inzulina u stanici. Nakupljanje ceramida, spoja koji nastaje iz masnih kiselina, dodatno ometa premještanje GLUT 4 na membranu stanice. Istodobno koči i sintezu glikogena (2, 9) (slika 8).

Povećana količina slobodnih masnih kiselina u jetri i mišićima dovodi do natjecanja supstrata, tj. masnih kiselina i glukoze u procesu oksidacije odnosno oslobađanju energije. Normalno tijelo preferira oksidaciju glukoze. No suvišak nezasićenih masnih



Slika 8. Adipokini i inzulinska rezistencija

kiselina u mišiću dovodi do njihove pojačane oksidacije u mišiću s porastom koncentracije NADH, ATP i acetylCoA. Povećane količine acetylCoA koče enzim glukokinazu (heksokinazu) tako da izostaje fosforilacija glukoze u glukozu 6-fosfat što je prvi korak u procesu glikolize. U jetri pak visoka koncentracija acetylCoA pojačava aktivnost piruvat karboksilaze, ključnog enzima u pretvorbi piruvata u glukozu. Posljedice su smanjeno iskorištenje glukoze u stanicama mišića i pojačana glukoneogeneza u jetri (1, 2, 7, 9).

Najvjerojatnije zbog promijenjene aktivnosti simpatikusa koja je povećana u pretilih osoba dolazi do smanjenja inzulinske osjetljivosti na razne načine: pojačanom lipolizom, smanjenim protokom krvi kroz mišiće, smanjenim lučenjem inzulina te izravnim učinkom (2). Pojačana lipoliza i time pojačano stvaranje nezasićenih masnih kiselina u masnome tkivu, posebno kod centripetalne androidne pretilosti, dovodi do povećanog unosa nezasićenih masnih kiselina u jetru, pospješuje glukoneogenezu i lučenje glukoze iz jetre u cirkulaciju te sintezu VLDL-a. Iako se smatralo da intraabdominalno masno tkivo ima posebnu ulogu u nastanku nezasićenih masnih kiselina, kinetičke studije su pokazale da samo 15% slobodnih masnih kiselina dolazi iz splanhničnog područja (7), 10% iz nogu, dok čak 75% slobodnih masnih kiselina potječe iz nesplanhničnoga masnog tkiva gornjeg dijela trupa. Inzulinska rezistencija je najbolje povezana s potkožnom mašću trupa i konačno, barem što se tiče masnih kiselina, izgleda da je najbitnija količina jer je potkožna mast u predjelu trbuha dva puta, a ukupna supkutana mast trupa 4 – 5 puta veća od količine intraperitonealnog sala (7). Pojačan tonus simpatikusa centralizira krvotok putem porasta vazokonstrikcije u mišićnim žilama, što smanjuje protok krvi kroz mišiće, a time i dotok i iskorištenje glukoze u mišićima (2). Pretjerane količine nezasićenih masnih kiselina izazivaju perifernu inzulinsku rezistenciju sprječavanjem unosa i iskorištenja glukoze u stanicama mišićnog tkiva. Aktivacija simpatikusa može izravno ometati učinke inzulina na receptorima u jetri i mišićima (2).

Pojačana aktivnost simpatikusa dovodi i do smanjenog lučenja inzulina.

Kod glodavaca pojačana simpatikotonija dovodi do smanjenog lučenja leptina, a povećanog lučenja TNF- α (tumorskog čimbenika nekroze α , Tumor necrosis factor- α) (2). Općenito, puno je spoznaja dobiveno pokusima na genski izmijenjenim miševima.

U ljudi je pretilost – opet androidna – povezana s aktivnošću hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi. Takav oblik centripetalne debljine jedna je od osnovnih kliničkih značajki hiperkortizolizma. U pretilih postoji pojačana aktivnost 11- β -HSD-1 (11- β -hidroksisteroid dehidrogenaza 1), enzima koji lokalno u masnome tkivu može izazvati pojačano stvaranje kortikosterona i tako stimulirati nastanak centripetalne debljine (2).

Pretilost preko nakupljanja triglicerida u β -stanicama gušterače iskazuje lipotoksičnost za te stanice. I nakupljanje amilina (IAPP, islet amyloid polypeptide – amiloidni polipeptid otočića) u inzulinskoj rezistenciji može oštetiti β -stanice (2).

Masno tkivo kao endokrini organ

Stanice masnog tkiva – adipociti – luče brojne citokine s endokrinim, parakrinim i autokrinim učincima: leptin, TNF- α , adiponektin (ACRP 30 – complement related protein 30 – komplementu srodan protein 30 ili adipose most abundant gene transcript – genski transkript kojim najviše obiluje masno tkivo – apM1 ili adipoQ, GBP28), rezistin, interleukin 6 (IL-6), inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), angiotenzin, ASP (protein koji potiče acilaciju - Acylation-stimulating protein) te vjerojatno neke druge još neotkrivene.

Stanice masnog tkiva razbacane su po cijelome tijelu pa ipak ono u cijelosti djeluje skladno kao jedan organ. No nemaju svi dijelovi jednaku sposobnost lučenja adipokina (15). Osim toga osim zrelih adipocita adipokine luče i preadipociti, fibroblasti te makrofazi masnog tkiva, a neke adipokine luče i druga tkiva izvan masnoga (17). Trenutačno se malo zna o molekularnim mehanizmima sinteze i lučenja adipokina.

Adipokini imaju važnu ulogu u unosu i trošenju energije, djelovanju inzulina, mijeni masti i šećera u tijelu, angiogenezi i preoblikovanju krvnih žila te reguliranju krvnog tlaka i koagulaciji. Lučenje adipokina ili hormona masnog tkiva pod utjecajem je hranjenja i stupnja uhranjenosti (2, 18).

Debljina dovodi do pojačanog lučenja proinflammatoryh adipokina – TNF- α , IL-6, ASP, rezistina, leptina, angiotenzina, PAI-1 te do smanjenog lučenja adiponektina.

Smanjenje tjelesne težine potiče lučenje adiponektina i leptina.

Na nastanak inzulinske rezistencije utječu povišene koncentracije ASP, TNF- α , IL-6, rezistin te smanjeno lučenje adiponektina i leptina, odnosno rezistencija na leptin. Leptin i adiponektin poboljšavaju osjetljivost na učinke inzulina (18).

Adipokini i njihovi učinci

Angiotenzinogen

Angiotenzinogen utječe na porast krvnog tlaka i mogao bi pridonositi povećanju mase masnog tkiva jer izgleda da angiotenzin II djeluje lokalno kao trofički faktor za nastanak novih masnih stanica. Najviše angiotenzinogena luči se iz jetre, a na drugom je mjestu masno tkivo (17).

PAI-1

PAI-1 je glavni fiziološki inhibitor fibrinolize i pojačano lučenje PAI-1 izaziva smanjenu fibrinolizu. Luče ga stanice vaskularne strome i preadipociti, a oni su brojniji u visceralnoj masti. PAI-1 utječe i na migraciju preadipocita i angiogenezu i čini se da ima i zaštitni učinak na sprječavanje pretjeranog rasta masnog tkiva (2, 17).

Leptin

Osnovno djelovanje leptina je u prepoznavanju negativne energetske ravnoteže odnosno sniženih energetske rezervi, što se očituje u smanjenom lučenju leptina – nema sala, nema leptina (2, 17, 18). Tijekom mršavljenja snižene vrijednosti leptina izazivaju glad i ponovni porast tjelesne težine. U ob/ob miševa nedostatak leptina izaziva debljinu. U ljudi je opisano samo nekoliko takvih slučajeva. Defekti leptinskog receptora u ljudi izazivaju neutaživu glad i krajnju pretilost. Nedostatak leptina odnosno njegova učinka tijelo tumači kao energetske minus i pokušava ga popraviti, ali bez obzira na količinu pojedene hrane i porast tjelesne težine izostaje povratno pojačano djelovanje leptina, a time i njegovi učinci u SZS-u koji bi smanjili apetit i unos hrane i povećali potrošnju energije. Davanje leptina u ljudi i u miševa popravlja taj poremećaj. Povišena razina leptina u debelih osoba upućuje na rezistenciju na leptin (19). Leptin je manje pokazatelj viška energetske rezervi u smislu sprječavanja debljine. Glavna mu je uloga prilagodba smanjenom unosu energije (19). Nedostatak leptina odnosno izostanak njegova djelovanja zbog rezistencije na leptin izaziva tešku inzulinsku rezistenciju.

Lučenje leptina potiče inzulin, a koče kateholamini, tiazolidindioni i TNF- α . Lučenje inzulina nakon obroka glavni je poticaj lučenju leptina. Inzulin povećava stvaranje leptina indirektno preko učinaka na pojačano iskorištavanje glukoze i oksidativni metabolizam glukoze u adipocitima. Hrana bogata mašću i fruktozom ne izaziva lučenje inzulina, leptina, a ni supresiju grelina, što dovodi do neprestanog unosa hrane i debljanja u osoba koje se hrane uglavnom na taj način – tako se medvjedi pripremaju za zimski san jedući puno voća, a mnogi pacijenti se čude što se debljaju

– "Pa jedem samo voće!" – zaboravljajući da je voće i jako kalorično. Leptin djelovanjem u SŽS-u smanjuje unos hrane, povećava potrošnju energije i pospješuje reproduktivne i neuroendokrine funkcije.

Leptin koči unos hrane posredstvom fosfatidilinozitol 3-kinaze, što je zapravo i dio puta preko kojeg djeluje i inzulin. Taj put prenosi signale iz perifernih tkiva preko inzulina i leptina u hipotalamus i time upravlja unosom hrane.

Leptin pospješuje oksidaciju masnih kiselina u tkivima izvan masnog tkiva i smanjuje ektopično nakupljanje masti u njima i time olakšava djelovanje inzulina. U mišićima leptin izravno aktivacijom AMP-kinaze (adenozin-monofosfat) pospješuje oksidaciju masnih kiselina (aktivacija AMP-kinaze inhibira acetylCoA karboksilazu, što dovodi do smanjenja razine malonilCoA, a time i povećanog unosa masnih kiselina u mitohondrije te njihove pojačane oksidacije jer malonilCoA koči ulazak masnih kiselina u mitohondrije) (2), snižava sadržaj triglicerida u mišićnim stanicama te time povećava osjetljivost na inzulin. Leptin i neizravno pojačava osjetljivost na inzulin djelujući preko osi hipotalamo-simpatičkog živčanog sustava.

Ostali su mu učinci smanjeno lučenje inzulina, poboljšana imunost funkcija, pojačana angiogeneza i bolje cijeljenje rana. Leptin inhibira transkripciju gena za inzulin i lučenje inzulina djelovanjem na svoje receptore u β -stani. U prirođenoj i stečenoj lipodistrofiji davanje leptina naglo izaziva prije navedene promjene, tj. nestaje inzulinska rezistencija, hiperlipidemija, prestaje taloženje triglicerida u jetri i mišićima, poboljšava se funkcija endokrinog sustava u cijelosti (1, 2, 17, 18).

TNF- α

TNF- α je proupalni citokin koji se luči iz adipocita i stanica žilne strome u odsutnosti akutne upale. Debljina izaziva pojačano, a mršavljenje smanjeno lučenje TNF- α . Djelovanje mu je autokrino i parakrino prije nego endokrino. Lokalno povisuje razinu PAI-1 i ekspresiju gena C3 te snižava razinu adiponektina. TNF- α izravno ometa fosforilaciju inzulinskog receptora. On potiče lipolizu, ali i adipogenezu (2, 17).

IL-6

Interleukin 6 manjim dijelom (10-31%) potječe iz masnog tkiva. IL-6 izravno koči učinak inzulina u hepatocitima inhibicijom autofosforilacije inzulinskog receptora u nazočnosti inzulina. Centralni učinak u SŽS-u štakora izaziva smanjenje količine masnog tkiva (2, 17).

ASP

ASP je protein nastao iz C3-komplementa, faktora B i adipsina (serinska proteaza vezana na faktor

komplementa D). Lučenje ASP-a potiču inzulin, hilomikroni i VLDL-kolesterol. Njegovi učinci su parakrini i anabolički. U masnome tkivu dovode do porasta unosa glukoze, porasta DGAT (diacylglycerol acyltransferaze) i porasta reesterifikacije masnih kiselina, inhibicije lipaze senzitivne na hormon. Rezultat je pojačano stvaranje i taloženje triglicerida u masnome tkivu, što mu je glavni učinak. ASP-a potiče lučenje inzulina. Nedostatak ASP-a zbog manjeg taloženja triglicerida dovodi do umjerenog smanjenja količine masnog tkiva (17, 18).

Rezistin

Rezistin (ADSF – ADipose tissue specific Secretary Factor, FIZZ – Found in inflammatory zone) proizvod je masnog tkiva koji svoje ime zahvaljuje mišljenju da je on posrednik inzulinske rezistencije u debljini. Tiazolidindion rosiglitazon djelovanjem na PPAR γ (Peroxisome proliferator activated receptor- γ je receptor koji se nalazi u jezgrama masnih stanica i preko njega djeluju lijekovi koji pojačavaju osjetljivost na inzulin) smanjuje izraženost gena za rezistin i time njegovu sintezu. Pokazalo se da drugi agonisti PPAR γ pojačavaju ekspresiju gena za rezistin, a osim toga, za razliku od glodavaca, u ljudi su količine tvari analogne rezistinu dokazane u masnome tkivu u vrlo malim količinama (2, 17).

I inače su učinci citokina katkad za nas proturječni, najvjerojatnije zato što nam nisu poznate sve okolnosti i načini njihova djelovanja.

Adiponektin

Adiponektin je glavni hormon masnog tkiva s pozitivnim učincima na metabolizam (2, 17, 18). To je veliki 30 kDa protein sličan faktoru komplementa C1q. Njegovo lučenje potiču smanjenje tjelesne težine te lijekovi poput tiazolidindiona aktivacijom heterodimernog PPAR γ / retinoidnog X-receptora koji se veže na responzivni element PPAR (PPRE) u promotoru adiponektina. Kateholamini, glukokortikoidi, TNF- α (autokrino i parakrino), IL-6, porast veličine adipocita te pad osjetljivosti adipocita na inzulin koče lučenje adiponektina. Metformin ne utječe na razinu adiponektina. Inzulin može poticati, ali i kočiti lučenje adiponektina. Djelovanjem na adipo R1-receptore adiponektin dovodi do pojačane oksidacije masnih kiselina u mišićima (preko AMP-kinaze) te smanjenja količine triglicerida u mišićnim stanicama. Vežanjem na adipo R2-receptore u jetri adiponektin izaziva smanjeno stvaranje glukoze, pojačanu oksidaciju masnih kiselina (opet preko AMP-kinaze), smanjeno taloženje triglicerida te možda pojačano stvaranje HDL-kolesterola. U masnim stanicama adiponektin pospješuje unos glukoze. Sistemski on pojačava osjetljivost na inzulin, smanjuje koncentraciju slobodnih masnih kiselina, snižava glikemiju i smanjuje aterogenezu putem inhibicije učinka TNF- α na sijepljivanje stanica

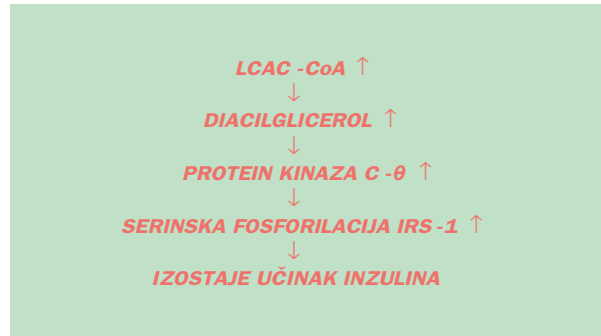
– adiponektin inhibira priljubljanje monocita na endotel i pretvorbu makrofaga u pjenušave stanice. Adiponektin ublažava endotelni upalni odgovor inhibicijom ekspresije athezijskih molekula na aortalnim endotelnim stanicama te supresijom proliferacije aortalnih glatkih mišićnih stanica (5). Adiponektin inhibira preadipocitnu diferencijaciju i time upravlja rastom masnog tkiva. Negativni odnos između razine adiponektina i visceralne masti puno je izraženiji nego onaj s potkožnom masti. Adiponektin uglavnom stvaraju adipociti visceralne masti npr. one iz omentuma, a manje oni iz supkutane masti (15). Napredovanjem pretilosti veliki adipociti visceralne masti ispunjeni trigliceridima luče sve manje adiponektina (2). Inzulinska rezistencija više korelira s visceralnom pretilošću jer tada ima manje adiponektina. Inzulinska rezistencija koju izazivaju citokini, kateholamini i glukokortikoidi nastaje zbog smanjenog stvaranja adiponektina (20). Adiponektin i leptin su povišeni u žena jer žene s ginoidnom raspodjelom masti imaju manje i brojnije adipocite.

Učinci adipokina u nastajanju inzulinske rezistencije

Kako debljina preko adipokina izaziva inzulinsku rezistenciju? Povećana količina masnog tkiva izaziva pojačano lučenje proinflamatornih te smanjeno lučenje zaštitnih adipokina. U osnovi je suprotstavljeni odnos TNF- α i adiponektina (20).

Glavni učinak adipokina ide preko aktivacije ili inhibicije nuklearnoga transkripcijskog faktora κ B (NF- κ B) (20, 21). Normalno se NF- κ B nalazi u citoplazmi vezan na inhibitor κ B (I κ B), što sprječava aktivaciju NF- κ B. TNF- α izaziva fosforilaciju β -podjedinice inhibitorne podjedinice I- κ B-kinaze (I κ B- β). Njezinom razgradnjom oslobađa se NF- κ B i ulazi u jezgru gdje izaziva transkripciju ciljnih gena. Tako TNF- α aktivira NF- κ B, što ima za posljedicu izazivanje oksidativnog stresa stvaranjem NO (dušik oksida) i slobodnih kisikovih radikala te aktivaciju drugih upalnih citokina i endotelnih athezijskih molekula u perifernim tkivima. I oksidativni stres i athezijske molekule i citokini te oksidirani LDL, a djelomice i sam inzulin, slobodne masne kiseline i glukoza povratno aktiviraju NF- κ B, što dovodi do pojačanja i širenja patološkog slijeda događaja. TNF- α potiče nastanak IL-1 β i γ -interferona koji ometaju djelovanje inzulina pa nastaje inzulinska rezistencija uz istodobno sprječavanje lučenja inzulina (20). Jednak protuinzulinski učinak imaju i slobodni kisikovi radikali. Oni stvaraju i oksidirane LDL (Low density lipoproteins – lipoproteine male gustoće) bitne za razvoj ateroskleroze. Athezijske molekule s jedne strane te IL-6 preko porasta CRP-a dovode do

zadebljanja intime i medije arterija. U krvnim žilama javlja se endotelna disfunkcija i aterogeneza (5, 20) (slika 9).



Slika 9. Višak lipida i inzulinska rezistencija

Pretpostavke NF- κ B puta imaju i svoju potvrdu u genetičkim studijama: gen apM1 nalazi se na kromosomu 3q27, a lokus za adiponektin na kromosomu 14q11.2-13 uključuje i mjesto za protein koji inhibira NF- κ B (20).

Adiponektin sprječava aktivaciju NF- κ B i time izostaje sva navedena patološka kaskada.

Problem je u tome što je razina adiponektina u pretilosti snižena i dominiraju povišene vrijednosti TNF- α .

Zato mršavljenje dovodi do porasta stvaranja i lučenja adiponektina i smanjenog lučenja TNF- α .

Osim adiponektina aktivaciju NF- κ B koče salicilati, glukokortikoidi i protuupalni prostaglandini, tiazolidindioni (preko PPAR γ i lučenja adiponektina) (2, 20).

Mogućnosti terapijske intervencije

Mnoštvo različitih spojeva i njihovih receptora izazov je pronalaženju lijekova koji bi poticanjem ili kočenjem različitih procesa ispravili metaboličke poremećaje debljine i njezinih posljedica. Neki već postoje kao npr. agonisti receptora PPAR γ . Međutim, oni ne dovode do redukcije tjelesne težine. No u cijelosti ne treba biti previše optimističan, jer mnoge teoretske pretpostavke kad su se ostvarile u praksi, nisu dovele do očekivanih kurativnih rezultata kao npr. u liječenju visokog tlaka. No to je budućnost, a do tada nam ostaje jedan jedini, ali provjereno najbolji lijek protiv debljine i inzulinske rezistencije: smanjenje kalorijskog unosa hranom i pojačana tjelesna aktivnost (4, 22).

Literatura

1. GREENSPAN FS, GARDNER DG. Basic and Clinical Endocrinology, 7. izd. New York : Lange Medical Books / McGraw Hill, 2004.
2. WILDING JPH. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. U: Pickup JC, Williams G, ur. Textbook of Diabetes, 3. izd. Malden, Mass.: Blackwell Science, 2003. str. 21.1-21.16.
3. COLLANTES R, ONG JP, YOUNOSI ZM. Nonalcoholic fatty liver disease and the epidemic of obesity. Cleveland Clin J Med 2004; 71: 657- 64.
4. HAFFNER S, TAEGTMEYER H. Epidemic Obesity and the Metabolic Syndrome. Circulation 2003; 108: 1541-45.
5. REILLY MP, RADER DJ. The Metabolic Syndrome – More Than the Sum of the Parts. Circulation 2003; 108: 1546-51.
6. KINCAID-SMITH P. Hypothesis: obesitas and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labelled "hypertensive nephrosclerosis". J Hypertens 2004; 22: 1051-5.
7. GARG A. Regional Adiposity and Insulin Resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4206-10.
8. WILSON PWF, GRUNDY SM. The Metabolic Syndrome - Practical Guide to Origins and Treatment: Part I. Circulation 2003; 108: 1422-5.
9. BRUCE CR, HAWLEY JA. Improvements in Insulin Resistance with Aerobic Exercise Training: A Lipocentric Approach. Med Sci Sports Exerc 2004; 36: 1196-201.
10. FALK PETERSEN K, DUFOUR S, BEFROY D, LEHRKE M, HENDLER RE, SHULMAN GI. Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycaemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes 2005; 54: 603-8.
11. YKI-YARVINEN 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.
12. POWERSAC. Diabetes mellitus U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (ur.) Harrison's Principles of Internal Medicine, 16. izd. New York: McGraw Hill, 2005, str. 2152-80.
13. METELKO Ž, LIPOVAC V, ŽMIRE J, ŠKRABALO Z, PRAŠEK M, GRANIĆ M. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, (ur.) Interna medicina. Zagreb: Naprijed, 1991; str. 1308-32.
14. MORII T, OHNO Y, HIROSE H, KAWABE H, OGATA T, HIRAO K i sur. Cellular insulin resistance in Epstein-Barr virus-transformed lymphoblasts from young insulin-resistant Japanese men. Metabolism Clinical and Experimental 2005; 54: 370-5.
15. LARA-CASTRO C, GARVEY WT. Diet, Insulin Resistance, and Obesity: Zoning in on Data for Atkins Dieters Living in South Beach. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 4197-205.
16. MISRA A, VIKRAM NK, ARYA S, PANDEY RM, DHINGRA V, CHATTERJEE A i sur. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. International Journal of Obesity 2004; 28: 1217-26.
17. GUERRE-MILLO M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. Diabetes Metab 2004; 30: 13-9.
18. HAVEL PJ. Update on Adipocyte Hormones – Regulation of Energy Balance and Carbohydrate / Lipid Metabolism. Diabetes 2004; 53 (Suppl 1): S143-S151.
19. LUSTIG RH, SEN S, SOBERMAN JE, VELASQUEZ-MIEYER PA. Obesity, leptin resistance, and the effects of insulin reduction. International Journal of Obesity 2004; 28: 1344-8.
20. SONNENBERG GE, KRAKOWER GR, KISSEBAH AH. A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome. Obesitas Research 2004; 12: 180-6.
21. MOHANTY P, ALJADA A, GHANIM H, HOFMEYER D, TRIPATHY D, SYED T i sur. Evidence for a Potent Antiinflammatory Effect of Rosiglitazone. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2728-35.
22. RICCARDI G, AGGETT P, BRIGHTENTI F, DELZENE N, FRAYN K. NIEUWENHUIZEN A i sur. PASSCLAIM-Body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. European Journal of Nutrition 2004; 43 (Suppl. 2): ii7-ii46.

Statex[®]
simvastatin

Naš zajednički uspjeh!



Statex[®] 10
Statex[®] 20

Pakiranje

- film tablete 20x10 mg
- film tablete 20x20 mg
- film tablete 28x10 mg
- film tablete 28x20 mg

Indikacije

- koronarna bolest srca
- hiperlipidemija