

Šećerna bolest tipa 2 kod žena / metabolički sindrom / inzulinska rezistencija

Type-2 Diabetes in Women/Metabolic Syndrome/Insulin Resistance

MAJA CIGROVSKI BERKOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu Kineziološki fakultet, Katedra za medicinu sporta i vježbanja

SAŽETAK ____Spol je uključen u patogenezu različitih metaboličkih poremećaja poput metaboličkog sindroma i šećerne bolesti. Učestalost šećerne bolesti veća je kod muškaraca nego kod žena generativne dobi. Muškarci imaju veći rizik razvoja inzulinske rezistencije te hiperglikemije u odnosu na žene, što je, između ostalog, uvjetovano različitostima u energetske zahtjevima, rasporedu i količini masnog tkiva, spolnim hormonima, spolnim kromosomima, fetalnom i neonatalnom programiranju te epigenetskim modifikacijama. Zaštitni učinak koji pružaju estrogeni gubi se s menopauzom te se tada kod žena i muškaraca izjednačava rizik obolijevanja od šećerne bolesti, a posljedice šećerne bolesti bivaju teže kod žena. Navedeno je važno uzeti u obzir kod praćenja i prevencije šećerne bolesti kod žena, ali i propisivanja antidiabetičke terapije.

KLJUČNE RIJEČI: spolni dimorfizam, energetika, homeostaza glukoze, inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, šećerna bolest, komplikacije šećerne bolesti

SUMMARY ____Gender is involved in the pathogenesis of various metabolic disorders such as metabolic syndrome and diabetes. The incidence of diabetes is higher in men than in women of reproductive age. Men are at a higher risk of developing insulin resistance and hyperglycemia compared to women, which is due, among other things, to differences in energy requirements, distribution and fat tissue quantity, sex hormones, sex chromosomes, fetal and neonatal programming, and epigenetic modifications. The protective effect of estrogens is lost in menopause, thus equalizing the risk of developing diabetes in women and men alike, while the after-effects of diabetes are more severe in women. The above is important to consider when monitoring and preventing diabetes in women, and in prescribing antidiabetic therapy.

KEY WORDS: sexual dimorphism, energetics, glucose homeostasis, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes, diabetes complications

Uvod

Unatrag nekoliko godina istraživanja usmjerena na metaboličke poremećaje, poput metaboličkog sindroma (METSy) ili šećerne bolesti, naglašavaju važnost zasebnog proučavanja fizioloških i patofizioloških mehanizama kod žena i muškaraca s obzirom na to da nastaju pod utjecajem različitih spolnih steroida, spolnih kromosoma, ali i spolno-specifičnog programiranja i potencijalno različitih epigenetskih modifikacija tijekom fetalnog i neonatalnog razdoblja (1, 2). Uporište navedenome proizlazi iz epidemioloških studija prema kojima muškarci češće obolijevaju od šećerne bolesti tipa 2, ali i pridruženih metaboličkih poremećaja, posebno onih čiji mehanizam nastanka počiva na inzulinskoj rezistenciji (IR) (3, 4). Prema podacima Međunarodne federacije za šećernu bolest (IDF), 2021. je od šećerne bolesti u svijetu bolovalo 17,7 milijuna više muškaraca srednje životne dobi nego žena (5). Podatci IDF-a također pokazuju kako otprilike 25 % svjetske populacije ima metabolički sindrom, čija prevalencija ovisi o tjelesnoj masi pojedinca,

te varira od 5 % kod osoba s urednom tjelesnom masom do 60 % kod osoba koje žive s pretilošću (5, 6). Također, vršna incidencija šećerne bolesti kod muškaraca zabilježena je ranije, u dobi između 65 i 69 godina, u usporedbi sa ženama gdje se ona najčešće javlja između 70. i 79. godine života (7).

Veza između inzulinske rezistencije, metaboličkog sindroma, šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti

Inzulinska rezistencija (IR) je glavni pokretač čitavog niza patoloških poremećaja, od metaboličkih pa do onih od sistemskog značaja, kao što su kardiovaskularne i zloćudne bolesti. IR nastaje zbog smanjene osjetljivosti različitih stanica koje posjeduju inzulinski receptor na djelovanje inzulina, čime se njegova koncentracija u krvi povećava kako bi organizam pokušao održati adekvatan biološki odgovor, primarno mjerljiv kroz utilizaciju i potrošnju glukoze (8). Kod žena, uslijed većeg udjela tipa 1 mišićnih vlakana i gušće mišićne kapilarne mreže, ustanovljena je općenito veća

osjetljivost tkiva na inzulin, što je razlogom bolje periferne iskorištenosti glukoze (9).

Sama inzulinska rezistencija javlja se u osoba oba spola, a kod žena je posebno karakteristična za menopauzu. Stoga generativna dob i fluktuacije estrogena vezane uz faze menstrualnog ciklusa utječu na inzulinsku osjetljivost kod žena, dok androgeni, posebno testosteron, pridonose IR-u kod muškaraca. Na IR djeluju i tjelesna aktivnost i prehrambene navike koje mogu biti različite za žene i muškarce te time pridonose spomenutim razlikama (10).

Dodatno, na učinak inzulina djeluje i sastav tijela, posebno raspored i lokalizacija masnog tkiva, koji su usko povezani s nastankom šećerne bolesti i kardiovaskularnim bolestima (11).

Spolni dimorfizam u rasporedu masnog tkiva

Žene generativne dobi i muškarci razlikuju se po sastavu tijela i rasporedu masnog tkiva. Naime, kod žena je udio bezmasne i mišićne mase manji, dok je udio masne mase veći, a njezin je raspored (ginoidni) drugačiji od distribucije masnog tkiva kod muškaraca (androidni tip, u kojem prevladava visceralno i ektopično smješteno masno tkivo). Spolni dimorfizam vezan uz potrošnju i pohranu energije te sastav i raspodjelu tkiva dio je evolucijske adaptacije. Kod žena je prepoznatljiv kroz veći udio supkutanoga masnog tkiva, posebno u gluteofemoralnoj regiji koji je potreban za preživljavanje u slučaju pojave dužeg razdoblja gladovanja i održavanje reproduktivne funkcije, dok je kod muškaraca veća potreba za mobilizacijom izvora energije u svrhu tjelesne aktivnosti. Kod žena je također karakterističan i manji udio visceralnoga i ektopičnoga masnog tkiva smještenog unutar jetre ili miokarda, što im u predmenopauzi pruža dodatnu zaštitu od nastanka metaboličkih poremećaja poput MASLD-a (engl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver*

disease) i tipa 2 šećerne bolesti s obzirom na to da je masno tkivo u jetri i gušterači, ključnim organima za održavanje homeostaze glikemije, potencijalni okidač za IR (3, 12). Uz promjene vezane uz starenje, menopauza i pad koncentracije estrogena odgovorni su za dodatno visceralno nakupljanje masnog tkiva i nastanak kardiometaboličkih promjena kod postmenopauzalnih žena (13). Razlike u metaboličkim osobitostima žena i muškaraca prikazane su na slici 1.

Uloga estrogena

Čini se kako je estrogen ključan za zaštitu žena od nastanka šećerne bolesti tipa 2. Potvrde navedenom dolaze iz činjenice manje učestalosti šećerne bolesti kod žena generativne dobi u usporedbi sa ženama u menopauzi, neovisno o mehanizmu njezinog nastanka ili podrijetlu estrogena. Naime, i hormonska nadomjesna terapija na bazi estrogena može smanjiti rizik nastanka šećerne bolesti kod postmenopauzalnih žena za 21 – 35 % (13 – 16).

Nadalje, rijetke mutacije gena *CYP19*, koji kodira enzim aromatazu, te mutacije u genu, koji kodira receptor za estrogen s posljedičnim hipoestrinizmom kod muškaraca, povezuju se s poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata i lipida, a rezistencija na djelovanje estrogena s ubrzanom aterosklerozom. Slične metaboličke posljedice vidljive su i kod žena s navedenim mutacijama (17). Osim samog estrogena, čini se kako je za nastanak metaboličkih poremećaja ključan i disbalans u omjeru androgena i estrogena. Naime, muškarci s hipogonadizmom također imaju povećani rizik za nastanak šećerne bolesti i kardiovaskularnih komplikacija. Uzimanjem testosterona taj se rizik smanjuje, što je objašnjivo ne samo kroz direktan učinak hormona na metabolizam glukoze i lipida već i indirektno, uslijed konverzije testosterona u estrogen djelovanjem aromataze (18). Nasuprot tomu, hiperandrogenemija kod žena, kao što je to slučaj u sindromu policističnog jajnika (PCOS), može povećati

SLIKA 1. Razlike u metaboličkim osobitostima žena i muškaraca



kardiovaskularni rizik i rizik nastanka šećerne bolesti tipa 2 (19). U slučaju PCOS-a naglašena je inzulinska rezistencija koja može dovesti i do hiperglikemije te je kod oboljelih žena uputan probir na postojanje šećerne bolesti tipa 2. Probir je također preporučljiv i kod žena starijih od 45 godina ako imaju prekomjernu tjelesnu masu ili pretilost, ako su rađale dijete/djecu prekomjerne tjelesne mase (> 4,08 kg) ili su imale gestacijski dijabetes (GDM), zatim kod žena čiji roditelji i/ili braća/sestre imaju šećernu bolest, koje su tjelesno smanjeno aktivne (manje od 3x tjedno) ili neaktivne, boluju od arterijske hipertenzije ili hiperlipidemije, odnosno u anamnezi imaju preboljeli inzult ili infarkt (20).

Zanimljivo, kada se kao kriterij za probir postojanja disglukemije uzme razina glukoze u krvi natašte ili HbA1c, veća je učestalost poremećaja kod muškaraca, no ta razlika u učestalosti postojanja disglukemije se gubi ako je kriterij vrijednost postprandijalne koncentracije glukoze u krvi, kada su više vrijednosti prema podacima iz Inter99 studije zabilježene kod žena (21). Slični su rezultati objavljeni i u opsežnoj DECODE studiji koja je obuhvatila 7680 muškaraca i 9251 žena te nalazi perzistiraju bez obzira na dob ili indeks tjelesne mase (22). Stoga kod postojanja sumnje na poremećaj metabolizma glukoze kod žena uputno je učiniti 2-satni test opterećenja glukozom (oGTT) u trogodišnjim razmacima, odnosno u slučaju trudnoće komplicirane GDM-om nakon 6 – 12 tjedana postpartalno i zatim u razmacima od jedne do tri godine (23).

Očito je kako spolne razlike imaju utjecaj na različitosti u metabolizmu glukoze zdravih žena i muškaraca, ali i onih kod kojih postoje poremećaji na razini disfunkcije djelovanja inzulina (4). U normoglikemičnih osoba koncentracija inzulina tijekom 2-satnog oGTT-a pokazuje veći sekretorni potencijal kod žena, a u biopstatima gušterače ljudskih donora pronađeno je 6 % više Langerhansovih otočića kod osoba ženskog spola (24). Također, čini se kako je estrogenom re-

gulirana i sekrecija glukagonu sličnog polipeptida-1 (GLP-1), koja je 20 % veća tijekom 2-satnog oGTT-a kod normoglikemičnih žena u odnosu na muškarce (25). Na slici 2. prikazani su neki od zaštitnih učinaka estrogena za metaboličko zdravlje žena.

Navedene razlike važno je imati na umu i kod postavljanja dijagnoze METSy jer kod žena određivanje samo glikemije natašte ne mora nužno dati uvid u pravu učestalost ovog poremećaja. Tako hiperglikemija natašte karakteristična za muškarce korelira s IR-om na razini hepatocita te smanjenom ranom fazom lučenja inzulina, dok kod žena dominira periferni IR i postprandijalna hiperglikemija (4). Spomenute razlike u sekreciji inzulina i GLP-1 gube se u slučaju obolijevanja od šećerne bolesti.

Šećerna bolest i njezine posljedice kod žena – potreba za različitom terapijom? _____

Nažalost, u svijetu je 2022. 199 milijuna žena bolovalo od šećerne bolesti koja je na devetom mjestu njihova uzroka smrti. U slučaju da od šećerne bolesti oboli žena, 13 % veća je vjerojatnost za smrtni ishod bilo kojeg uzroka, 30 % veći je rizik za smrtni ishod uslijed kardiovaskularne bolesti, a 58 % veći rizik za smrt od koronarne bolesti srca (5, 26).

Dakle, u pristupu liječenju nameće se potreba dodatne individualizacije terapije i prema spolu kao važnoj odrednici uspjeha liječenja (tablica 1.).

Navedeno je već dobro poznato u liječenju djevojaka i mladih žena generativne dobi oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, gdje se zahtjevi za inulinom mijenjaju ovisno o fazi menstrualnog ciklusa, a u novije vrijeme postoje i dokazi o drugačijoj kardiovaskularnoj učinkovitosti antihiperglikemika vezanoj uz spol. Primjerice, prema recentno objavljenim podacima, GLP-1RA (agonisti *glucagon-like peptide-1* receptora) pridodani na metformin mogu pružiti bolju kardiovaskularnu zaštitu ženama oboljelima od šećerne bolesti tipa 2

SLIKA 2. Zaštitna uloga estrogena u metaboličkom zdravlju žena generativne dobi



METSy – metabolički sindrom

TABLICA 1. Spolne razlike i izazovi u liječenju tipa 2 šećerne bolesti

ŽENE vs MUŠKARCI:
– kasnije postavljanje dijagnoze predijabetesa/šećerne bolesti ako se u obzir uzima samo glikemija natašte
– veći udio pretilosti
– psihološke razlike
– slabiji uspjeh farmakoterapije
– veća učestalost nuspojava farmakoterapije (primjerice, hipoglikemija uz inzulinsku terapiju)
– veći utjecaj dislipidemije na KVB i komplikacije
– slabija kontrola KV čimbenika rizika
– manja adherencija na terapiju
– nedostatak kliničkih ispitivanja tijekom trudnoće (teratogeni učinak KV lijekova)

u odnosu na muškarce, dok je kardioprotektivno djelovanje SGLT-2 inhibitora (inhibitori suprijenosnika natrija-glukoze 2, engl. *sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors*), čini se, manje izraženo kod žena (27 – 29). Također, kod žena je veća i učestalost nuspojava vezanih uz primjenu različitih antihiperglikemika (30). Stoga je u budućnosti važno usmjeriti pažnju i klinička istraživanja i prema biološkim razlikama s ciljem pronalaženja optimalnih, na dokazima temeljenih farmakoterapijskih konceptata.

LITERATURA

- Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and Gender Differences Research Design for Basic, Clinical, and Population Studies: Essentials for Investigators. *Endocr Rev*. 2018 Aug 1;39(4):424-439. doi: 10.1210/er.2017-00246.
- Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
- Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A i sur. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020 Mar;63(3):453-461. doi: 10.1007/s00125-019-05040-3.
- Ciarambino T, Crispino P, Guarisco G, Giordano M. Gender Differences in Insulin Resistance: New Knowledge and Perspectives. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Sep 27;45(10):7845-7861. doi: 10.3390/cimb45100496.
- IDF DIABETES ATLAS. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>. Datum pristupa: 1. 9. 2024.
- Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F i sur. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr*. 2022 Aug;16(8):102581. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102581.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW i sur. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271-281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028.
- Lundsgaard AM, Kiens B. Gender differences in skeletal muscle substrate metabolism - molecular mechanisms and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Nov 13;5:195. doi: 10.3389/fendo.2014.00195.
- Wang Y, Cao P, Liu F, Chen Y, Xie J, Bai B i sur. Gender Differences in Unhealthy Lifestyle Behaviors among Adults with Diabetes in the United States between 1999 and 2018. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 7;19(24):16412. doi: 10.3390/ijerph192416412.
- Liu L, Feng J, Zhang G, Yuan X, Li F, Yang T i sur. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jan;34(1):123-129. doi: 10.1080/03007995.2017.1364226.
- Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ*. 2012 May 31;3(1):13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13.
- Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013 Jun;34(3):309-38. doi: 10.1210/er.2012-1055.
- Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi AM, Gkekas NK, Kosmidou N, Siolos P i sur. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019 Jan 1;180(1):41-50. doi: 10.1530/EJE-18-0602.
- Christakis MK, Hasan H, De Souza LR, Shirreff L. The effect of menopause on metabolic syndrome: cross-sectional results from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2020 Sep;27(9):999-1009. doi: 10.1097/GME.0000000000001575.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C i sur; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1175-1187. doi: 10.1007/s00125-004-1448-x.

17. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4677-94. doi: 10.1210/jcem.84.12.6290.
18. Yassin A, Haider A, Haider KS, Caliber M, Doros G, Saad F i sur. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism Prevents Progression From Prediabetes to Type 2 Diabetes: Eight-Year Data From a Registry Study. *Diabetes Care.* 2019 Jun;42(6):1104-1111. doi: 10.2337/dc18-2388.
19. Hammes SR, Levin ER. Impact of estrogens in males and androgens in females. *J Clin Invest.* 2019 May 1;129(5):1818-1826. doi: 10.1172/JCI125755.
20. Kaul P, Chu LM, Dover DC, Yeung RO, Eurich DT, Butalia S. Disparities in adherence to diabetes screening guidelines among males and females in a universal care setting: A population-based study of 1,380,697 adults. *Lancet Reg Health Am.* 2022 Jul 13;14:100320. doi: 10.1016/j.lana.2022.100320.
21. Faerch K, Borch-Johnsen K, Vaag A, Jørgensen T, Witte DR. Sex differences in glucose levels: a consequence of physiology or methodological convenience? The Inter99 study. *Diabetologia.* 2010 May;53(5):858-65. doi: 10.1007/s00125-010-1673-4.
22. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care.* 2003 Jan;26(1):61-9. doi: 10.2337/diacare.26.1.61.
23. Lake AJ, Williams A, Neven ACH, Boyle JA, Dunbar JA, Hendrieckx C i sur. Barriers to and enablers of type 2 diabetes screening among women with prior gestational diabetes: A qualitative study applying the Theoretical Domains Framework. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023 Feb 24;4:1086186. doi: 10.3389/fcdhc.2023.1086186.
24. Marchese E, Rodeghier C, Monson RS, McCracken B, Shi T, Schrock W i sur. Sex Differences and Associations With Clinical Outcomes After Islet Transplantation. *Diabetes Care.* 2015 Nov;38(11):e176-7. doi: 10.2337/dc15-0723.
25. Færch K, Torekov SS, Vistisen D, Johansen NB, Witte DR, Jonsson A i sur. GLP-1 Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes.* 2015 Jul;64(7):2513-25. doi: 10.2337/db14-1751.
26. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D i sur; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2015 Dec 22;132(25):2424-47. doi: 10.1161/CIR.0000000000000343.
27. Raparelli V, Elharram M, Moura CS, Abrahamowicz M, Bernatsky S, Behloul H i sur. Sex Differences in Cardiovascular Effectiveness of Newer Glucose-Lowering Drugs Added to Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 7;9(1):e012940. doi: 10.1161/JAHA.119.012940.
28. Singh AK, Singh R. Gender difference in cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardio-vascular outcome trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):181-187. doi: 10.1016/j.dsx.2020.02.012.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA i sur; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
30. Kautzky-Willer A, Harreiter J. Sex and gender differences in therapy of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Sep;131:230-241. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.012.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Maja Cigrovski Berković, dr. med.
Sveučilište u Zagrebu
Kineziološki fakultet
Katedra za medicinu sporta i vježbanja
Horvaćanski zavoj 15, 10 000 Zagreb
e-mail: maja.cigrovski.berkovic@kif.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. rujna 2024./September 11, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. listopada 2024./October 2, 2024

