

Insulinooporność w przewlekłej niewydolności nerek

Kinga GIERS

Stanisław NIEMCZYK

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- insulinooporność
- przewlekła niewydolność nerek

Key words:

- insulinoreistance
- chronic renal failure

Autorzy przedstawili problem rozwoju insulinooporności i jej konsekwencje kliniczne u chorych z pnn. Omówiono mechanizmy działania insuliny, definicję insulinooporności i jej specyfikę w pnn. Ważną rolę w rozwoju insulinooporności w tej grupie chorych odgrywa przewlekły stan zapalny, zaburzona funkcja endokrynną tkanki tłuszczowej ze zmianą stężeń adipokina, kwasica, dyskusyjna pozostaje rola niedokrwistości i wtórnej nadczynności przytarczyc. Konsekwencje kliniczne to przede wszystkim przyspieszony rozwój miażdżycy, problem może być określony jako mocznicowy zespół metaboliczny. Wydaje się, że insulinooporność może być jednym z mechanizmów prowadzącym do nadumieralności chorych z pnn w mechanizmie zgonów sercowo-naczyniowych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 254-258)

Insulin resistance in chronic renal failure

The authors present the problem of insulin resistance and its clinical consequences in patients with chronic renal failure. The mechanisms of insulin action, the definition of insulin resistance, and its specific features in chronic renal failure are discussed. Chronic inflammation, impaired hormonal function of the adipose tissue, with changes in adipokine concentrations, and acidosis play important roles in the development of insulin resistance in this group of patients. The roles of anemia and secondary hyperthyroidism remain arguable. Accelerated development of atherosclerosis seems the most important clinical complication. This problem may be described as the uremic metabolic syndrome. It thus appears that insulin resistance may be one of the mechanisms leading to increased cardiovascular mortality in patients with chronic renal failure.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 254-258)

Przewlekłej niewydolności nerek (pnn) towarzyszy wiele czynników ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, a choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną zgonów pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (pchn) [40]. Ryzyko śmierci z powodu chorób układu krążenia jest w tej populacji kilkakrotnie wyższe niż w populacji ogólnej. Roczna śmiertelność pacjentów w schyłkowym stadium niewydolności nerek wynosi od 15 do 25% [53]. Obecność wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym występowanie częściej i w większym nasileniu tradycyjnych czynników, jak również obecność charakterystycznych i związanych z niewydolnością nerek, przyczyniły się do powstania spotykanego w literaturze pojęcia mocznicowego zespołu metabolicznego [36]. Podkreśla ono znaczenie związanych z mocznicą zaburzeń decydujących o wysokiej śmiertelności, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, pacjentów z niewydolnością nerek. Wśród tych zaburzeń wymienia się między innymi wyniszczenie mocznicowe i zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz związaną z nimi wzmożoną kalcyfikację naczyń.

Podobnie jak u chorych z zespołem metabolicznym bez niewydolności nerek, u

chorych z mocznicą obserwuje się insulinooporność. Niektóre prace sugerują, że może być ona związana z rosnącą częstością otyłości w populacji, w tym również u chorych z pchn [21]. Należy jednak przypuszczać, że patogeneza insulinooporności związana jest z samą niewydolnością nerek i wynika z czynników zależnych od mocznicy, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że to wyniszczenie, a nie otyłość, należy do obrazu klinicznego chorego z mocznicą, szczególnie w schyłkowym stadium niewydolności nerek [37]. Insulinooporność może być pierwotnie związana z cukrzycą, która jest obecnie najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i dializoterapii, ale podwyższone wskaźniki insulinooporności występują też u chorych z niewydolnością nerek bez cukrzycy. Insulinooporność jest uważana za ważny element przyczyniający się do zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wynikają z niej istotne zaburzenia metaboliczne, między innymi nietolerancja glukozy, dyslipidemia i towarzyszący im przyspieszony rozwój miażdżycy, nasilenie katabolizmu białkowego i wyniszczenie [36].

Insulina – mechanizm działania

Insulina jest hormonem anabolicznym, co oznacza, że sprzyja gromadzeniu ener-

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Stanisław Niemczyk
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
Tel./fax. (22)5991658
sniemczyk@wum.edu.pl

gii. Zmniejsza stężenie glukozy w surowicy powodując przemieszczenie przenośników glukozy do błony komórkowej i nasilając jej wychwyt przez komórki. W komórkach nasila przemianę glukozy zwiększając aktywność enzymów biorących udział w glikolizie i glikogenogenezie. Hamuje proces glukoneogenezy zachodzący głównie w wątrobie i w nerce. Wpływ hormonu na gospodarkę lipidową wyraża się nasileniem lipogenezy i hamowaniem lipolizy poprzez zmniejszanie aktywności wrażliwej na insulinę lipazy w tkance tłuszczowej. Jako hormon anaboliczny insulina pobudza syntezę i hamuje degradację białek, zwiększa wychwyt aminokwasów przez mięśnie. Oporność na insulinę predysponuje więc do nasilonej proteolizy.

Nasilona lipoliza w przypadku niedoboru insuliny lub oporności na jej działanie jest przyczyną hipertriglicerydemii i wzrostu stężenia w surowicy wolnych kwasów tłuszczowych, które przekształcając się w ciała ketonowe, hamują metabolizm glukozy. Wolne kwasy tłuszczowe występują w osoczu głównie w postaci zestryfikowanej – jako triglicerydy oraz estry cholesterolu, w postaci wolnej prawidłowo stanowią mniej niż 5% lipidów osocza, ale jest to najbardziej aktywna metabolicznie ich frakcja, której podwyższone stężenie ma duży wpływ na metabolizm tkanek, zwłaszcza wątroby i mięśni. Zaburzenia metabolizmu wynikające z insulinooporności wynikają między innymi ze wzrostu uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z ich magazynów, a więc z tkanki tłuszczowej. Ich nadmiar jest częściowo restryfikowany w wątrobie, ale metabolizm powstających wówczas VLDL w sytuacji niedoboru insuliny jest zahamowany, gdyż aktywność biorącej udział w tym procesie lipazy lipoproteinowej zlokalizowanej w śródbłonku naczyń tkanek obwodowych również zależy od insuliny. Wykazano, że wpływ tej frakcji lipidów na tkanki polega też na indukowaniu insulinooporności poprzez zaburzenie wewnątrzkomórkowego szlaku działania insuliny. W mięśniach szkieletowych, przyczyniając się do akumulacji diacyloglicerolu i długołańcuchowych cząstek acylokoenzymu A, wolne kwasy tłuszczowe powodują defosforylację struktur poreceptorowych, to znaczy substratów receptora insulinowego (insulin receptor substrate, IRS), a w hepatocytach, aktywując jedną z kinaz białkowych, także stymulują insulinooporność [24]. Oporność na insulinę z kolei zwiększa lipolizę i uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych i tworzy się błędne koło. W komórkach wątrobowych wolne kwasy tłuszczowe aktywują jądrocy czynnik transkrypcyjny kB NFkB (nuclear factor kappa B), co prowadzi do wzrostu syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych - interleukiny-1 (IL-1), interleukiny-6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor - TNF alfa) [10].

Insulinooporność – definicja, przyczyny

Insulinooporność to stan niedostatecznej odpowiedzi na prawidłowe stężenie insuliny i wynikająca z tego hiperinsulinemia [35].

Istnieje wiele metod badania insulinooporności. Do najprostszych, ale mniej dokładnych, należy oznaczanie insuliny na

czczo. Można również oznaczać stosunek stężenia insuliny (uU/l) do glukozy (mg/dl). Bardziej dokładne wyniki uzyskuje się metodą klamry metabolicznej (glucose clamp technique) [16]. Badanie to polega na podawaniu insuliny w postaci ciągłego wlewu przy równoczesnym podawaniu glukozy tak, aby utrzymać. Wynik wyraża się w mg glukozy/kg masy ciała/min.

Do oznaczania insulinooporności często używa się wzoru wynikającego z modelu HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) opracowanego przez *Matthewsa* i wsp. [33]:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{insulina (uU/ml)} \times \text{glukoza (mmol/l)}}{22,5}$$

lub

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{insulina (uU/ml)} \times \text{glukoza (mg/dl)}}{405}$$

Wskaźnik HOMA IR dobrze koreluje z wynikami uzyskiwanymi metodą klamry metabolicznej, również u pacjentów z niewydolnością nerek [45].

Insulinooporność może mieć różne przyczyny. Bardzo rzadko jest uwarunkowana wrodzonymi defektami receptora insulinowego spowodowanymi mutacjami w jego genie bądź występowaniem przeciwciał przeciw temu receptorowi. Oporność na insulinę jest wspólnym mianownikiem nieprawidłowości metabolicznych składających się na zespół metaboliczny oraz podstawowym mechanizmem patofizjologicznym w cukrzycy typu 2 [13]. Wykazano, że hiperinsulinemia i oporność na insulinę mogą być wtórne między innymi do otyłości, hiperkortyzolemii, a także, że występują częściej u chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca [31]. Nie zawsze tym stanom klinicznym towarzyszą jawne zaburzenia tolerancji węglowodanów.

Insulinooporność w przewlekłej chorobie nerek

Insulinooporność towarzysząca mocznicą również ma charakter wtórny. Jest pochodną zaburzeń związanych ze środowiskiem mocznicowym i jest obserwowana już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek [30]. W badaniu tureckim stwierdzano insulinooporność u chorych już w I okresie przewlekłej choroby nerek, a więc z prawidłowym GFR, przy czym była ona tym większa, im większe było nasilenie białkomoczu [11].

W niewydolności nerek zmienia się sekrecja insuliny, jej metabolizm i degradacja. Insulina jest białkiem ulegającym filtracji w kłębuszkach nerkowych oraz sekrecji kanalikowej, jej klirens wynosi ok. 200 ml/min. Niemal w całości jest absorbowana przez komórki cewek bliższych i w nich metabolizowana. W miarę obniżania się GFR proces sekrecji kanalikowej nasila się, co sprawia, że dopiero przy spadku GFR do ok. 15-20 ml/min klirens insuliny istotnie się obniża. Mocznicza ma również wówczas dodatkowy ujemny wpływ na metabolizm insuliny w wątrobie. Ma to znaczenie z punktu widzenia insulinoterapii u chorujących na cukrzycę osób z zaawansowaną niewydolnością nerek, u których zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się. Oporność na insulinę zwykle generuje wzmożone wydzielanie insuliny przez trzustkowe komórki beta i hiperinsulinemii, jednak w niewydolności ne-

rek przewlekła kwasica, działanie toksyn mocznicowych wpływają hamująco na to wydzielanie, co może przyczyniać się dodatkowo do nieprawidłowej tolerancji glukozy u tych pacjentów [1]. Niedobór kalcytriolu w niewydolności nerek może przyczyniać się do osłabienia sekrecji insuliny, co potwierdzają obserwacje, że podawanie aktywnej witaminy D poprawiało wydzielanie insuliny i tolerancję glukozy, niezależnie od wpływu na stężenie PTH i kalcemię [28].

Głównym czynnikiem decydującym o insulinooporności u chorych z niewydolnością nerek jest zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę. Zaburzone są głównie postreceptorowe szlaki przekazywania sygnału [47]. Już dość dawno wykazali to DeFronzo i wsp. [15], przy czym zauważyli też, że supresyjny wpływ insuliny na glukoneogenezę w wątrobie ani stymulowany insuliną wychwyt glukozy przez hepatocyty nie są zaburzone.

Przyczyny insulinooporności w przewlekłej niewydolności nerek

Wtórna nadczynność przytarczyc, niedobór kalcytriolu, niedokrwiłość

Wśród różnych przyczyn insulinooporności w niewydolności nerek wymienia się między innymi wspomniane wyżej podwyższenie stężenia PTH i niedobór kalcytriolu, które oprócz zaburzeń sekrecji insuliny z komórek beta miałyby powodować pogorszenie wrażliwości tkanek na insulinę [28]. Wymienia się też niedokrwiłość, a badania potwierdzają, że korekcja niedokrwiłości za pomocą erytropoetyny zwiększa stymulowaną insuliną utylizację glukozy. Sił i wsp. oceniali występowanie insulinooporności mierzonej za pomocą wskaźnika HOMA u 57 dializowanych chorych, wykluczając pacjentów bardzo otyłych (BMI > 25) oraz chorujących na cukrzycę [46]. Wskaźnik HOMA wahał się między 0,11 a 5,18, a przy punkcie odcięcia 1,23 odsetek pacjentów przekraczających tę wartość wynosił 31,6. W grupie chorych z niższym wskaźnikiem insulinooporności wartości hematokrytu były wyższe, a tygodniowe zapotrzebowanie na erytropoetynę istotnie niższe niż u pozostałych. Interesujące jest, że w badaniu tym, inaczej niż można by się spodziewać, wartości iloczynny wapniowo-fosforanowego były istotnie wyższe (Ca x P > 55 mg/dl) u chorych o niższym wskaźniku insulinooporności (p < 0,05), nie wykazano natomiast istotności statystycznej badając korelację wskaźnika HOMA ze stężeniem PTH.

Kwasica

Przewlekła kwasica u pacjentów z mocznicą ma wiele konsekwencji metabolicznych. Uważana jest za czynnik przyczyniający się do oporności na insulinę, stymuluje katabolizm białkowy, nasila proteolizę w mięśniach aktywując szlak ubikwityna-proteasomy w mechanizmie zależnym od glikokortykosteroidów, wywiera działanie przeciwne do insuliny i przyczynia się do niedożywienia i wyniszczenia [39]. Wykazano też, że zmieniony profil aminokwasów w surowicy pacjentów z mocznicą, z małą ilością tak zwanych istotnych aminokwasów, jest zależny od kwasicy [32]. Kobayashi i wsp. oceniając insulinooporność u pacjentów bez cu-

krzycy w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek stwierdzili, że jest ona tym większa, im bardziej zaawansowana niewydolność nerek, a stężenie wodorowęglanów i nasilenie kwasicy było niezależnym czynnikiem mającym wpływ na wielkość insulinooporności [30].

Przewlekły stan zapalny

Ważnym czynnikiem patogenetycznym insulinooporności pacjentów z niewydolnością nerek, korelującym dodatnio z nasileniem oporności na insulinę, jest obserwowany u tych chorych przewlekły stan zapalny i towarzyszący mu stres oksydacyjny [48]. Etiologia stanu zapalnego w niewydolności nerek jest wieloczynnikowa. Przyczyniają się do niego obniżony klirens cytokin zapalnych przy jednoczesnym istnieniu warunków do ich wzmożonej produkcji, do których należy kontakt krwi z błoną dializacyjną (zwłaszcza błony bioniezgodne), przedostawanie się do krwi endotoksyn z płynu dializacyjnego, obecność sztucznych materiałów z dostępu naczyń. Stan zapalny jest związany też z akumulacją toksyn mocznicowych (PTH, tak zwane średnie cząsteczki), podwyższonym stężeniem wydzielanych przez tkankę tłuszczową adipocytokin o właściwościach prozapalnych, a także częstym współistnieniem u pacjentów z niewydolnością nerek chorób także związanych z zapaleniem (cukrzyca, miażdżyca, przewlekłe infekcje, niewydolność serca) [48].

Podwyższone w niewydolności nerek stężenie cytokin prozapalnych, głównie IL-6 i TNF-alfa [5], może mieć wpływ na wewnątrzkomórkowe szlaki przekazu sygnału aktywowane insuliną. Wykazano, że TNF-alfa powoduje fosforylację specyficznych reszt serynowych w obrębie receptora insulinowego oraz IRS-1, co w konsekwencji powoduje zahamowanie translokacji do błony komórkowej przenośników glukozy GLUT4 (*glucose transporter 4*) i zaburza wychwyt glukozy przez komórki [14]. Pośrednio TNF-alfa nasila insulinooporność przez stymulację lipolizy i uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych, które hamują postreceptorowy sygnał insulinowy we wcześniej opisanym już mechanizmie [24]. W badaniach na zwierzęcych modelach otyłości potwierdzono zwiększoną produkcję TNF-alfa przez tkankę tłuszczową i rolę tej cytokiny w patomechanizmie insulinooporności [8]. IL-6 też jest bardzo aktywną biologicznie cytokiną, której istotnym źródłem jest trzewna tkanka tłuszczowa [5]. Wśród wielu jej działań, w tym kluczowej roli przypisywanej w patogenezie wyniszczenia mocznicowego, wymienia się również znaczenie w nasilaniu insulinooporności [9]. Ma ona zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych białek z rodziny SOCS (suppressors of cytokine signalling), głównie SOCS3, co zaburza fosforylację receptora insulinowego i substratów tego receptora (IRS) i powoduje zahamowanie wewnątrzkomórkowego szlaku działania insuliny. Potwierdzono, że u dializowanych pacjentów stężenie białek SOCS3 jest podwyższone [38]. Uważa się, że zmniejszające insulinooporność działania tiazolidinedionów i statyn mogłoby być związane między innymi z przeciwzapalnymi właściwościami tych leków [8].

Wpływ endokrynej funkcji tkanki tłuszczowej na insulinooporność w niewydolności nerek

Wraz z rozwojem badań nad otyłością, której częstość w populacji zwiększa się, zainteresowanie endokrynną czynnością tkanki tłuszczowej wzrasta. Hormony tkanki tłuszczowej, czyli adipokiny (nazywane również adipocytokinami dla podkreślenia podobieństwa do cytokinami i właściwości prozapalnych), stanowią ważne ogniwo w wyjaśnieniu związku zwiększonej masy ciała z licznymi ujemnymi konsekwencjami tego stanu, takimi jak cukrzyca typu 2, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, powikłania sercowo-naczyniowe i zwiększona śmiertelność [54]. Do najważniejszych adipocytokin należą leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, ale także TNF-alfa oraz IL-6. Są produkowane zarówno przez adipocyty, jak i przez makrofagi obecne w tkance tłuszczowej. Te dwa rodzaje komórek mają podobny, nakładający się wzór ekspresji genowej, dlatego adipocyty mogą produkować i wydzielać pochodzące zwykle z komórek immunokompetentnych IL-6 i TNF-alfa, podczas gdy makrofagi są na przykład ważnym źródłem rezystyny [55].

Adipokiny od początku wzbudzały też zainteresowanie nefrologów. W niewydolności nerek klirens tych substancji jest zmieniony, eliminacja zaburzona i ich stężenie zwiększa się. Adipokiny u pacjentów z niewydolnością nerek są uważane za czynnik przyczyniający się do wielu zaburzeń metabolicznych obserwowanych u tych chorych, w tym głównie postuluje się ich udział w rozwoju niedożywienia, wyniszczenia, miażdżycy, w nasilaniu stanu zapalnego, a także podkreśla się ich możliwą rolę w patogenezie insulinooporności.

Leptyna

Leptyna była pierwszą odkrytą adipokiną. Jest nazywana czynnikiem anorektycznym, ponieważ hamuje uczucie głodu. Przenika przez barierę krew-mózg i hamuje w podwzgórzu produkcję neuropeptydu Y - najsilniejszego stymulatora apetytu. W badaniach na zwierzętach potwierdzono także, że leptyna nasila metabolizm i zwiększa wydatek energetyczny [3]. Jej stężenie istotnie wzrasta u ludzi otyłych, ale uważa się, że wykazują oni oporność na leptynę i nie wywiera ona spodziewanego efektu zmniejszającego apetyt [12]. Receptory dla leptyny znajdują się nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym, ich ekspresję wykazano też między innymi na komórkach hematopetycznych, komórkach trzustki, nerki czy hepatocytach [3].

Podwyższone stężenie leptyny u pacjentów z niewydolnością nerek, związane przede wszystkim ze zmniejszeniem jej nerkowej eliminacji [42], wzbudziło zainteresowanie, ponieważ wydawało się, że wiele wyjaśni jako możliwa przyczyna niedożywienia i wyniszczenia. Jednak nie wszystkie badania potwierdziły związek między hiperleptynią, a stanem odżywienia [51]. Sugerowano, że w mocznicy, podobnie jak w otyłości, występuje oporność na leptynę, związana z zaburzeniem jej przechodzenia przez barierę krew-mózg.

Hiperleptyniemia jest obserwowana zarówno u chorych hemodializowanych, jak i

u dializowanych otrzewnowo, przy czym u dializowanych otrzewnowo stężenia są wyższe, co wiąże się z większą ilością trzewnej tkanki tłuszczowej będącą konsekwencją obciążenia glukozą obecną w płynach do dializy otrzewnowej [17,49]. Stwierdzono, że hiperleptyniemia u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek koreluje z podwyższonym stężeniem insuliny [50]. Wykazano też, że leptyna stymuluje oksydację kwasów tłuszczowych i wychwyt glukozy przez komórki, zwiększając aktywność kinazy zależnej od AMP (5'-AMP-activated kinase, AMPK) i wywierając w ten sposób podobne do adiponektyny działanie uwrażliwiające na insulinę [34]. Jednak badania wykazują, że podwyższone stężenie leptyny, związane jest z większą insulinoopornością mierzoną za pomocą wskaźnika HOMA [18]. Stężenie leptyny zależy od masy tkanki tłuszczowej [12]. W jednym z badań stwierdzono, że masa tkanki tłuszczowej i stężenie białka C-reaktywnego były jedynymi determinantami insulinooporności u pacjentów hemodializowanych bez cukrzycy [23].

Scholze i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie na grupie 71 hemodializowanych pacjentów [41], którego celem była ocena wpływu stężenia leptyny na śmiertelność w tej grupie chorych. W ciągu prawie siedmioletniej obserwacji 48 z 71 pacjentów (68%) zmarło. Stężenia leptyny oceniane przy włączeniu do badania były istotnie niższe w grupie pacjentów zmarłych, niż wśród tych, którzy przeżyli. Autorzy podsumowują, że obserwowana zależność niższego stężenia leptyny i zwiększonej śmiertelności jest zgodna z obecnym u chorych z niewydolnością nerek zjawiskiem "odwróconej epidemiologii". Gorsze rokowanie chorych z niższym stężeniem leptyny może jednak odzwierciedlać ujemny wpływ wyniszczenia, któremu towarzyszyło niższe stężenie leptyny [6].

Adiponektyna

Adiponektyna jest wyjątkową adipokiną. Ma właściwości antyaterogenne, przeciwzapalne, a także uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny [27]. Występuje w postaci niskocząsteczkowej (*low molecular weight* LMW) oraz wysokocząsteczkowej (*high molecular weight* HMW), które różnią się aktywnością biologiczną, postacią wysokocząsteczkowa jest bardziej aktywna [27].

Połączenie się adiponektyny z receptorem (AdipoR) doprowadza do aktywacji kinazy zależnej od AMP, co prowadzi do zwiększenia oksydacji kwasów tłuszczowych w komórkach mięśni szkieletowych, nasilenia metabolizmu glukozy, a w hepatocytach do hamowania glukoneogenezy [57]. Te uwrażliwiające na insulinę skutki działania adiponektyny są dodatkowo wzmagane nasileniem ekspresji i transportu do błony komórkowej przenośników glukozy (GLUT4), a także stymulującym wpływem na postreceptorowe szlaki przekaźnicze sygnału insuliny w mięśniach szkieletowych. Działanie przeciwzapalne adiponektyny wywiera poprzez hamowanie aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB, hamowanie syntezy TNF-alfa, a zwiększanie produkcji cytokiny przeciwzapalnej - IL-10 oraz antagonisty receptora IL-1 [56]. Wywiera też ujemny wpływ na skutki działania TNF-alfa,

między innymi poprzez zmniejszanie stymulowanej tą cytokiną ekspresji cząstek adhezyjnych w śródbłonku (ICAM, VCAM), które są punktami uchwytu dla makrofagów przedostających się do przestrzeni podśródbłonkowej i przekształcających się w komórki piankowate. Dlatego uważa się, że adiponektyna ma również działanie przeciwmiażdżycowe [56].

W przeciwieństwie do innych adipokin, których stężenie zwiększa się wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej i dodatnio koreluje z BMI, stężenie adiponektyny u ludzi otyłych jest mniejsze [2]. Niższe stężenia tego mające właściwości protekcyjne hormonu stwierdza się też u osób obciążonych innymi poza otyłością czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego - dyslipidemia, cukrzyca typu 2, hiperinsulinemia, nt i chorobą wieńcową [27]. Hipoadiponektnemia jest uważana za czynnik zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [25].

Stężenia adiponektyny u chorych z mocznicą są istotnie wyższe, niż u osób bez niewydolności nerek [25,58]. U pacjentów dializowanych są kilka razy wyższe, niż u osób zdrowych, co wynika ze zmniejszenia eliminacji adiponektyny przez nerki. Nie wykazano różnic w stężeniu adiponektyny u hemodializowanych i leczonych dializą otrzewnową [58]. Nie jest jasne, jak wytłumaczyć, że mimo wyższych stężeń adiponektyny chory z niewydolnością nerek cechują się częstszym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych i wyższą insulinoopornością. W pracy Shen i wsp. [43] starano się odpowiedzieć na pytanie, czy u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poszczególne izofornie adiponektyny występują z inną częstością niż w pozostałej populacji oraz czy zmienia się ekspresja lub zaburzona jest funkcja AdipoR. Okazało się, że insulinooporności związanej z mocznicą nie da się wyjaśnić zmniejszeniem stężenia bardziej aktywnej izofornie wysokocząsteczkowej, gdyż u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stężenie tej izofornie jest wyższe, a nawet jest jej proporcjonalnie więcej. Wykazano również, że nie ma dysfunkcji przekazywania sygnału przez AdipoR oraz że ekspresja tych receptorów w mocznicy nie zmniejsza się, przeciwnie, mimo podwyższenia stężenia hormonu, receptorów jest więcej. To zjawisko uważa się za mechanizm kompensacyjny mający zmniejszyć nasilenie zaburzeń metabolicznych związanych z mocznicą [43].

Niższe stężenia adiponektyny są związane z większym nasileniem insulinooporności, zarówno u osób bez niewydolności nerek, jak i w umiarkowanym i zaawansowanym stadium tej niewydolności. Taka ujemna korelacja między stężeniem adiponektyny a insulinoopornością utrzymuje się w niewydolności nerek, przy podwyższonych stężeniach adiponektyny, a nawet dzięki temu jest lepiej widoczna. Huang i wsp. wykazali podwyższenie stężenia adiponektyny u leczonych nerkozastępczo osób, bez istotnych różnic między hemodializowanymi i dializowanymi otrzewnową [22]. W obydwu grupach chorych ujemną zależność wykazano pomiędzy stężeniem adiponektyny a wskaźnikami związanymi z insulinoopornością, to jest stężeniem triglicerydów, insuliny oraz HOMA-IR, natomiast dodatnią

ze stężeniem cholesterolu HDL. Z kolei w badaniu Zoccali i wsp., w którym brało udział 192 hemodializowanych pacjentów bez cukrzycy, oceniono, że wzajemny stosunek stężeń leptyny i adiponektyny ma znaczenie dla wielkości insulinooporności, a każda z tych adipokin wykazuje przeciwne działanie [59]. Niekorzystna konstelacja adipokin, to jest wysokie stężenie leptyny, a niskie adiponektyny, oznaczała sześć razy większe ryzyko insulinooporności, niż sytuacja odwrotna (niskie stężenie leptyny, wysokie adiponektyny). W badaniu tym stwierdzono ponadto, że niższe stężenie adiponektyny oznaczało większe prawdopodobieństwo wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. W innym badaniu w 30-miesięcznej obserwacji 227 hemodializowanych pacjentów także potwierdzono, że stężenie adiponektyny jest kilkakrotnie wyższe niż w grupie kontrolnej osób bez niewydolności nerek oraz ujemnie koreluje z BMI, stężeniem insuliny, triglicerydów, wskaźnikiem HOMA, a także stężeniem leptyny. W trakcie obserwacji u pacjentów z niższym stężeniem adiponektyny częściej występowały nowe zdarzenia sercowo-naczyniowe, a każde zwiększenie stężenia o 1mkg/ml oznaczało 3% redukcję ryzyka tych zdarzeń [58].

Rezystyna

Rezystyna jest wydzielana głównie przez makrofagi tkanki tłuszczowej. Występuje w dwóch izoformach różniących się aktywnością biologiczną. Swą nazwę bierze od słów „resistant to insulin”, gdyż w badaniach na zwierzętach wykazano, że odgrywa istotną rolę w zaburzonej tolerancji glukozy i jest związana z insulinoopornością [52]. Badania u ludzi nie potwierdziły dotąd takiego związku [26]. Stężenia rezystyny są podwyższone w niewydolności nerek, co wskazuje na rolę nerek w metabolizmie tego hormonu [4]. Nie potwierdzono aby rodzaj leczenia nerkozastępczego wpływał na różnice w stężeniach rezystyny [17], nie stwierdzono też, aby zabiegi hemodializ miały wpływ na stężenie tego związku [19]. Filipidis i wsp. włączyli do badania 33 hemodializowanych pacjentów bez cukrzycy, u których wykazali istotnie wyższe stężenia rezystyny niż w kontrolnej grupie osób bez niewydolności nerek, ale nie stwierdzili zależności między stężeniem rezystyny a insulinoopornością mierzoną za pomocą wskaźnika HOMA, stężeniem insuliny, glukozy, wartością BMI ani zawartością tłuszczu w badaniu bioimpedancji [19]. Do podobnych wniosków doszli Axelsson i wsp. w badaniu, w którym wzięło 239 chorych w różnych stadiach PchN [4]. Stężenia rezystyny były podwyższone zarówno u chorych w umiarkowanym, jak i zaawansowanym stadium choroby nerek, przy czym były tym wyższe, im niższa wartość GFR. Wykazano dodatnią korelację z markerami zapalnymi, nie stwierdzono natomiast zależności między insulinoopornością a stężeniem rezystyny po skorygowaniu względem GFR. W innym badaniu, w którym uczestniczyło 30 chorych z nefropatią IgA w różnych stadiach PChN, stwierdzono podobnie, że stężenie rezystyny istotnie zależało od GFR, nie było związku między stężeniem rezystyny, a insulinoopornością [29].

Wisfatyna

Wisfatyna jest adipokiną produkowaną przez trzewną tkankę tłuszczową. Łączy się z receptorem insulinowym w pozycji innej niż insulina i wywiera podobne do niej działanie – hamuje uwalnianie glukozy przez wątrobę i nasila jej utylizację w tkance tłuszczowej i mięśniach [20]. Stężenia wisfatyny są podwyższone w otyłości, u chorych z cukrzycą typu 2 [20], a także w niewydolności nerek [7]. Jest to stosunkowo niedawno odkryta adipokina i jej znaczenie dla insulinooporności, nie tylko u chorych z niewydolnością nerek, wymaga dalszych badań. W nielicznych dotychczas przeprowadzonych, nie wykazano jej związku z insulinoopornością [7].

Podsumowanie

Insulinooporność może występować już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Przyczynia się w istotny sposób do licznych zaburzeń metabolicznych obecnych u chorych z niewydolnością nerek, niezależnie od jej etiologii. Patogeneza insulinooporności w mocznicy obejmuje wiele przyczyn, takich jak przewlekły stan zapalny, zmiany stężenia adipokin, kwasicę, niedokrwiłość, wtórną nadczynność przytarczyc czy niedobór kalcytriolu. Znaczenie insulinooporności polega przede wszystkim na tym, że jej konsekwencje metaboliczne, takie jak upośledzona tolerancja glukozy, charakterystyczne dla mocznicy zaburzenia lipidowe z wysokim stężeniem triglicerydów, przyspieszony rozwój miażdżycy, a także wynikające z nasilenia katabolizmu białek sarkopenia i wyniszczenie, przyczyniają się do zwiększonej śmiertelności chorych z niewydolnością nerek. Te konsekwencje insulinooporności należą do czynników, które można określić jako mocznicowy zespół metaboliczny, dla podkreślenia znaczenia związanych z mocznicą zaburzeń decydujących o wysokiej śmiertelności, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych, pacjentów z niewydolnością nerek.

Piśmiennictwo

1. Alvestrand A.: Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure. *Kidney Int. (Suppl)*. 1997, 62, S48.
2. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al.: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 257, 79.
3. Auwerx J., Staels B.: Leptin. *Lancet* 1998, 351, 737.
4. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A.R. et al.: Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006, 69, 596.
5. Axelsson J., Rashid Qureshi A., Suliman M.E. et al.: Truncal fat mass as a contributor to inflammation in end-stage renal disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, 80, 1222.
6. Axelsson J., Stenvinkel P.: Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 25.
7. Axelsson J., Witasp A., Carrero J.J. et al.: Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2007, 49, 237.
8. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C. et al.: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006, 17, 4.

9. **Bastard J.P., Maachi M., Van Nhieu J.T. et al.:** Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 2084.
10. **Boden G., She P., Mozzoli M. et al.:** Free fatty acids produce insulin resistance and activate the pro-inflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes.* 2005, 54, 3458.
11. **Caglar K., Yilmaz M.I., Sonmez A. et al.:** ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006, 70, 781.
12. **Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L. et al.:** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996, 334, 292.
13. **Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al.:** The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2008, 29, 777.
14. **de Alvaro C., Teruel T., Hernandez R. et al.:** Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 17070.
15. **DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al.:** Insulin resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 1981, 67, 563.
16. **DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.:** Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 237, E214.
17. **Diez J.J., Iglesias P., Fernandez-Reyes M.J. et al.:** Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2005, 62, 242.
18. **Esteghamati A., Khalilzadeh O., Anvari M. et al.:** Association of Serum Leptin Levels With Homeostasis Model Assessment-Estimated Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: The Key Role of Central Obesity. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2009, epub ahead of print.
19. **Filippidis G., Liakopoulos V., Mertens P.R. et al.:** Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005, 23, 421.
20. **Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al.:** Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005, 307, 426.
21. **Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P. et al.:** Insulin resistance in chronic uremia. *J. Ren. Nutr.* 2009, 19, 20.
22. **Huang J.W., Yen C.J., Chiang H.W. et al.:** Adiponectin in peritoneal dialysis patients: a comparison with hemodialysis patients and subjects with normal renal function. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 43, 1047.
23. **Hung S.C., Tarng D.C.:** Adiposity and insulin resistance in nondiabetic hemodialysis patients: effects of high energy supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 90, 64.
24. **Itani S.I., Ruderman N.B., Schmieder F. et al.:** Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkkappaB-alpha. *Diabetes* 2002, 51, 2005.
25. **Iwashima Y., Horio T., Kumada M. et al.:** Adiponectin and renal function, and implication as a risk of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2006, 98, 1603.
26. **Janke J., Engeli S., Gorzelnik K. et al.:** Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes. Res.* 2002, 10, 61.
27. **Kadowaki T., Yamauchi T.:** Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005, 26, 439.
28. **Kautzky-Willer A., Pacini G., Barnas U. et al.:** Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int.* 1995, 47, 200.
29. **Kielstein J.T., Becker B., Graf S. et al.:** Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 62.
30. **Kobayashi S., Maesato K., Moriya H. et al.:** Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 275.
31. **Lee K.K., Fortmann S.P., Fair J.M. et al.:** Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. *Am. Heart J.* 2009, 157, 939.
32. **Lofberg E., Wernerman J., Anderstam B. et al.:** Correction of acidosis in dialysis patients increases branched-chain and total essential amino acid levels in muscle. *Clin. Nephrol.* 1997, 48, 230.
33. **Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28, 412.
34. **Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D. et al.:** Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002, 415, 339.
35. **Moller D.E., Flier J.S.:** Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 938.
36. **Nishizawa J., Shoji T., Emoto M. et al.:** Roles of metabolic and endocrinological alterations in atherosclerosis and cardiovascular disease in renal failure: another form of metabolic syndrome. *Semin. Nephrol.* 2004, 24, 423.
37. **Pupim L.B., Ikizler T.A.:** Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin. Dial.* 2003, 16, 224.
38. **Raj D.S., Dominic E.A., Pai A. et al.:** Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2005, 68, 2338.
39. **Raj D.S., Sun Y., Tzamaloukas A.H.:** Hyper-catabolism in dialysis patients. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008, 17, 589.
40. **Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al.:** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003, 108, 2154.
41. **Scholze A., Rattensperger P., Zidek W. et al.:** Low serum leptin predicts mortality in patients with chronic kidney disease stage 5. *Obesity* 2007, 15, 1617.
42. **Sharma K., Considine R.V., Mchael B. et al.:** Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997, 51, 1980.
43. **Shen Y.Y., Charlesworth J.A., Kelly J.J. et al.:** Up-regulation of adiponectin, its isoforms and receptors in end-stage kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 171.
44. **Shen Y.Y., Peake P.W., Charlesworth J.A.:** Review article: Adiponectin: its role in kidney disease. *Nephrology* 2008, 13, 528.
45. **Shoji T., Emoto M., Nishizawa Y.:** HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001, 89, 348.
46. **Sit D., Kadiroglu A.K., Yilmaz M.E. et al.:** The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyperparathyroidism, inflammation, and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients. *Ren. Fail.* 2005, 27, 403.
47. **Smith D., DeFronzo R.A.:** Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int.* 1982, 22, 54.
48. **Stenvinkel P.:** Inflammation in end-stage renal disease - a fire that burns within. *Contrib. Nephrol.* 2005, 149, 185.
49. **Stenvinkel P.:** Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.* 1999, 25, 298.
50. **Stenvinkel P., Heimbürger O., Lonnqvist F.:** Serum leptin concentrations correlate to plasma insulin concentrations independent of body fat content in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 1321.
51. **Stenvinkel P., Pecoits-Filho R., Lindholm B.:** Leptin, ghrelin, and proinflammatory cytokines: compounds with nutritional impact in chronic kidney disease? *Adv. Ren. Replace Ther.* 2003, 10, 332.
52. **Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. et al.:** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001, 409, 292.
53. **Termorshuizen F., Korevaar J.C., Dekker F.W. et al.:** Hemodialysis and peritoneal dialysis: comparison of adjusted mortality rates according to the duration of dialysis: analysis of The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis 2. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2851.
54. **Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E.:** Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006, 444, 875.
55. **Wellen K.E., Hotamisligil G.S.:** Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1111.
56. **Wu X., Mahadev K., Fuchsel L. et al.:** Adiponectin suppresses IkkappaB kinase activation induced by tumor necrosis factor-alpha or high glucose in endothelial cells: role of cAMP and AMP kinase signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007, 293, E1836.
57. **Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al.:** Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* 2002, 8, 1288.
58. **Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al.:** Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 134.
59. **Zoccali C., Tripepi G., Cambareri F. et al.:** Adipose tissue cytokines, insulin sensitivity, inflammation, and cardiovascular outcomes in end-stage renal disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2005, 15, 125.