

## Insulinooporność – metody rozpoznawania i następstwa kliniczne

**Insulinooporność staje się obecnie nie tylko przedmiotem badań naukowych ale biorąc pod uwagę jej znaczenie kliniczne także nowym, potencjalnym celem terapeutycznym. Aktualnie dostępne metody umożliwiają diagnostykę insulinooporności zarówno na potrzeby badawcze jak i w warunkach praktyki klinicznej.** (NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 243-246)

### Insulin resistance – diagnostic methods and clinical outcomes

**Insulin resistance is now becoming not only a subject of research but, given its clinical relevance as a new potential therapeutic target. Currently available methods enable the diagnosis of insulin resistance, both for research and in clinical practice.** (NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 243-246)

#### Insulinooporność - definicja

Insulinoopornością określa się zaburzenie homeostazy glukozy, polegające na zmniejszeniu wrażliwości tkanek docelowych na insulinę, pomimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Rozróżnia się trzy rodzaje zaburzeń prowadzących do oporności na działanie insuliny - insulinooporność przedreceptorową, receptorową i poreceptorową. Klasycznym przykładem oporności przedreceptorowej jest tzw. zespół mutowanej insuliny, w którym wykazano genetycznie uwarunkowaną nieprawidłową budowę cząsteczki insuliny. W tym zespole stwierdza się prawidłową reakcję na insulinę egzogenną, natomiast występuje insulinooporność w stosunku do endogennej, zmienionej cząsteczki insuliny. Insulinooporność może również rozwinąć się w następstwie zaburzeń czynności lub struktury receptora insulinowego. Gen receptora insulinowego zlokalizowany jest na krótszym ramieniu chromosomu 19. Receptory insulinowe są obecne na powierzchni wszystkich komórek ustroju, w tym w największej liczbie na powierzchni adipocytów i hepatocytów. Nieliczne receptory znajdują się na powierzchni krwinek czerwonych. Receptor insulinowy jest glikoproteiną, składającą się z dwóch podjednostek  $\alpha$  i dwóch podjednostek  $\beta$ . Po przyłączeniu insuliny do podjednostki  $\alpha$  dochodzi na powierzchni komórki do autofosforylacji podjednostek  $\beta$  znajdujących się wewnątrz komórki i jednocześnie do endocytozy receptora. Internalizowany receptor zapoczątkowuje kaskadę fosforylacji kinaz białkowych, po czym powraca do błony komórkowej, gdzie może ponownie łączyć się z nową cząsteczką insuliny lub też podlega degradacji wewnątrzkomórkowej. Dotychczas opisano wiele mutacji genu odpowiedzialnego za budowę receptora insulinowego [4]. Mutacje te prowadzą do upośledzonego wią-

zania insuliny z receptorem, zmniejszenia aktywności kinazy tyrozynowej związanej z podjednostką  $\beta$  receptora, zaburzeń procesu transportu receptora do błony komórkowej lub zakłóconej syntezy cząsteczki receptora insulinowego. Insulinooporność może być także wywołana zaburzeniami poreceptorowymi. Wyróżnia się tu m.in. zaburzenia procesów sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego oraz zaburzenia struktury i funkcji transporterów glukozy do wnętrza komórki.

Insulinooporność może mieć postać obwodową i wątrobową. Obwodowa insulinooporność rozwija się w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej. Postać ta objawia się upośledzeniem wychwytu i utylizacji glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz nasileniem lipolizy w tkance tłuszczowej i w następstwie tego zwiększonym uwalnianiem wolnych kwasów tłuszczowych. Natomiast insulinooporność wątrobowa dotycząca hepatocytów powoduje niekontrolowane nasilenie wątrobowej glikogenolizy i glukoneogenezy oraz wytwarzanie frakcji VLDL cholesterolu i triglicerydów.

#### Metody rozpoznawania insulinooporności

Metody rozpoznawania insulinooporności polegają na równoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi. Metody te można podzielić na takie, w których pomiarów stężeń glukozy i insuliny dokonuje się w warunkach podstawowych bądź po dożylnym podaniu określonej ilości glukozy, względnie insuliny. Najprostszą metodą oceny insulinooporności jest określenie wielkości ilorazu stężenia insuliny i glukozy w surowicy krwi. Iloraz stężenia insuliny (wyrażonego w mIU/l) do stężenia glukozy we krwi (wyrażony w mg/dl), wyższy niż 0,3, przemawia za insulinoopornością. Badanie można wykonać w warunkach pod-

Piotr WESOŁOWSKI<sup>1</sup>

Zofia WAŃKOWICZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Farmakodynamiki  
Wydział Farmaceutyczny  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik:  
Prof. dr hab. n. farm. Helena Makulska-Nowak

<sup>2</sup>Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa  
Obrony Narodowej  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

#### Słowa kluczowe:

- insulinooporność
- zespół metaboliczny
- HOMA-IR

#### Key words:

- insulin resistance
- metabolic syndrome
- HOMA-IR

**Adres do korespondencji:**  
Prof. dr hab. med. Zofia Wańkiewicz  
Centralny Szpital Kliniczny  
Ministerstwa Obrony Narodowej  
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie  
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128  
e-mail: zwankowicz@wim.mil.pl

stawowych bądź w godzinę po doustnym podaniu 75g glukozy. Ocena stężenia insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych, jako prosta i tania metoda oceny insulinooporności, znalazła szerokie zastosowanie w badaniach epidemiologicznych [13]. Wynik badania w przybliżony sposób odzwierciedla stopień insulinooporności pod warunkiem niezaburzonej sekrecji insuliny przez trzustkę. Kolejną metodą jest test tolerancji insuliny. Test ten polega na jednorazowym podaniu dożylnym insuliny w dawce 0,1 j./kg m.c., a następnie na powtarzanych pomiarach stężenia glukozy w surowicy krwi. U osób z insulinoopornością spadek stężenia glukozy w surowicy krwi jest stosunkowo nieznaczny, natomiast u osób insulinowrażliwych stężenie glukozy w surowicy krwi spada do wartości 50% glikemii wyjściowej. Test ten jest obciążony ryzykiem wystąpienia nadmiernej hipoglikemii i może stanowić zagrożenie dla zdrowia badanych osób.

Obecnie za „złoty standard” w ocenie insulinooporności uważana jest metaboliczna klamra euglikemiczna. Metoda ta została opracowana przez *Andresa* i wsp. a udoskonalona przez *De Fronzo* i wsp. Klamra euglikemiczna polega na pomiarze ilości glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w warunkach doświadczalnie uzyskanej hiperinsulinemii (w granicach fizjologicznych stężeń poposiłkowych). Test obejmuje: zmienny wlew dożylny 20% glukozy, stały dożylny wlew insuliny, pomiar glikemii co 5 minut w arterializowanej krwi żyłnej oraz ocenę zmian w dawce glukozy potrzebnej do utrzymania glikemii na stałym poziomie w stosunku do stałych ilości podawanej insuliny [8]. Dzięki podaży egzogennej insuliny uzyskuje się całkowite zablokowanie wytwarzania insuliny przez trzustkę i produkcji glukozy przez wątrobę. Wielkość wychwyty glukozy przez komórki organizmu w jednostce czasu określa się jako wartość M (wyrażaną w mg/kg/min lub mmol/kg/min). Powtarzalność tej metody jest bardzo wysoka przy współczynniku zmienności wynoszącym 10%. Niestety, metoda klamry metabolicznej jest droga, pracochłonna i obciąża chorego długotrwałymi dożylnymi wlewami glukozy i insuliny. Metoda ta jest wykorzystywana głównie dla potrzeb naukowych natomiast jej przydatność w praktyce klinicznej jest ograniczona.

Obecnie szerokie zastosowanie znajduje matematyczny model oceny insulinooporności HOMA (*H*omeostatic *M*odel *A*ssessment) [38,39]. W modelu tym na podstawie stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi w warunkach podstawowych oblicza się współczynnik insulinooporności według następującego wzoru:

$HOMA-IR = \frac{glukoza \times insulin}{22,5}$

gdzie: glukoza – stężenie glukozy na czczo (mmol/L)

insulina – stężenie insuliny na czczo (μU/ml)

Wartość tego współczynnika w warunkach fizjologicznych wynosi 1,0. Wyższe wartości przemawiają za insulinoopornością obwodową lub pochodzenia wątrobowego. Formuła matematyczna oryginalnego wskaźnika HOMA-IR (HOMA1) została opracowana w 1985r. przez *Matthew* i wsp. [25]. Obecnie wykorzystywany jest także wskaźnik HOMA2 zmodyfikowany w 1996r. przez *Levy* i wsp. Wskaźnik ten jest wyli-

czone przez program komputerowy (oprogramowanie dostępne bezpłatnie na potrzeby niekomercyjne ze źródła [www.ocdem.ox.ac.uk](http://www.ocdem.ox.ac.uk)) [23]. Wskaźnik HOMA-IR ściśle koreluje z indeksem insulinowrażliwości oznaczanym na podstawie standardowej klamry euglikemicznej. Korelacja ta została wykazana przez *Bonora* i wsp. [5]. Autorzy w badaniach przeprowadzonych na materiale 115 osób (53 osoby z cukrzycą typu 2 i 62 osoby bez cukrzycy) porównali insulinowrażliwość ocenianą na podstawie 4-godzinnej metabolicznej klamry euglikemicznej ze wskaźnikiem HOMA. Stwierdzono silną korelację pomiędzy metodą klamry metabolicznej a indeksem HOMA ( $r=-0,820$ ,  $P<0,0001$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy mężczyznami ( $r=-0,800$ ) i kobietami ( $r=-0,796$ ), osobami w wieku <50 r.ż. ( $r=-0,832$ ) i starszymi ( $r=-0,800$ ), bez otyłości ( $BMI<27 \text{ kg/m}^2$ ,  $r=-0,800$ ), z otyłością ( $r=-0,765$ ), bez cukrzycy ( $r=-0,754$ ) z cukrzycą ( $r=-0,695$ ), normotensyjnych ( $r=-0,786$ ) bądź z nadciśnieniem tętniczym ( $r=-0,762$ ). *Matthews* i wsp. wykazali, że wskaźnik HOMA silnie koreluje z wynikami uzyskiwanymi z wykorzystaniem klamry euglikemicznej ( $p<0,0001$ ), ze stężeniami insuliny na czczo ( $p<0,0001$ ) oraz klamrą hiperglikemiczną ( $p<0,01$ ) [25]. *Shoji* i wsp. wykazali, że wskaźnik HOMA-IR może być także wykorzystywany do oceny insulinooporności u osób z przewlekłą chorobą nerek [35].

#### Insulinooporność a płeć i wiek

W piśmiennictwie podnosi się kluczową rolę wpływu hormonów płciowych na insulinowrażliwość. *Otsuki* i wsp. ocenili indeks insulinowrażliwości (HOMA-IS) w grupie 1395 zdrowych osób (541 kobiet i 854 mężczyzn) w dwóch przedziałach wiekowych 41-50 r.ż. (183 kobiety i 378 mężczyzn) i 51-60 r.ż. (358 kobiet i 476 mężczyzn). Autorzy ci wykazali, że w grupie wiekowej 41-50 r.ż. indeks insulinowrażliwości był wyższy u kobiet niż u mężczyzn ( $p<0,0001$ ), natomiast w grupie wiekowej 51-60 r.ż. nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w insulinowrażliwości między obu płciami ( $p=0,1687$ ) [28]. Autorzy uważają, że wygasanie czynności hormonalnej jajników i spadek stężenia estrogenów u kobiet po 50 r.ż. może tłumaczyć uzyskane wyniki. Badania innych autorów wykazały, że pomenopauzalna hormonalna terapia zastępcza zmniejsza stężenie glukozy i insuliny na czczo u kobiet bez cukrzycy oraz poprawia kontrolę glikemii u kobiet z cukrzycą typu 2 [2,16]. U mężczyzn wykazano, że stosunek stężeń testosteronu do estradiolu koreluje dodatkowo z insulinemią niezależnie od otyłości trzewnej oraz wieku. Wykazano ponadto, że androgeny zmniejszają stężenie adiponektyny - hormonu polipeptydowego zwiększającego insulinowrażliwość i wydzielanego przez adipocyty w wyniku aktywacji receptorów PPAR $\gamma$  *Nishizawa* i wsp., wykazali, że stężenie adiponektyny koreluje ujemnie z wartością BMI i jest wyższe u kobiet niż u mężczyzn [26].

Sugeruje się, że w patogenezie zaburzeń osi przysadkowo-gonadalnej u chorych z PCHN obok toksyn mocznicowych biorą udział: hiperendorfinizm, niedokrwistość, hiperprolaktynemia oraz niedobór pierwiast-

ków śladowych (np. cynku). U chorych z PCHN obserwuje się zaburzenia regulacji wydzielania hormonów płciowych. U mężczyzn stwierdza się podwyższone stężenia lutropiny (LH) i folitropiny (FSH) oraz obniżone stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu. U kobiet z PCHN stwierdza się również podwyższone stężenia LH i FSH, a stężenia estrogenów i progesteronu są obniżone lub znajdują się w dolnym przedziale normy. Podwyższone stężenia LH i FSH u chorych z przewlekłą chorobą nerek mogą być wynikiem nie tylko ich zmniejszonego metabolizmu ale także zwiększonego wydzielania wtórnego do dysfunkcji gonad [41].

#### Następstwa kliniczne insulinooporności

Wśród następstw klinicznych insulinooporności najistotniejsze znaczenie mają:

- zespół metaboliczny;
- cukrzyca typu 2;
- choroby układu sercowo-naczyniowego;
- niealkoholowe stłuszczenie wątroby;
- obturacyjny bezdech senny;
- zespół policystycznych jajników.

#### Zespół metaboliczny

Insulinooporność jest uznawana za jeden z głównych czynników patogenetycznych zespołu metabolicznego. W patogenezie zespołu metabolicznego istotne znaczenie odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Dowodzą tego przypadki rodzinnego występowania zespołu metabolicznego. W badaniach genetycznych najwięcej danych wskazuje na znaczenie polimorfizmów genów związanych z jądrowymi receptorami PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptors $\gamma$ ), m.in. regulującymi adipogenezę i zwiększającymi insulinowrażliwość [36]. Inne geny to: gen kalpajny 10 - proteazy cytoplazmatycznej uczestniczącej w przemianach metabolicznych, gen rezyliny - hormonu tkanki tłuszczowej wpływającego na insulinooporność oraz geny związane z syntezą transporterów glukozy w komórkach. Podstawowe czynniki środowiskowe istotne w rozwoju zespołu metabolicznego to brak aktywności fizycznej i nieprawidłowy sposób odżywiania prowadzący do nadwagi i otyłości. Nadwaga i otyłość, a zwłaszcza jej typ trzewny prowadzą do insulinooporności i kompensacyjnej hiperinsulinemii.

Mimo, że u większości chorych z insulinoopornością stwierdzane są prawidłowe stężenia glukozy we krwi na czczo, to chorzy ci są bardziej narażeni na rozwój nieprawidłowej glikemii na czczo lub nieprawidłowej tolerancji glukozy niż osoby z prawidłową insulinowrażliwością [24]. W warunkach insulinooporności zmniejsza się zarówno tkankowe zużycie glukozy, jak i też narasta wątrobowa produkcja glukozy, co prowadzi do hiperglikemii. W początkowym okresie dochodzi do kompensacyjnej hiperinsulinemii, głównie poprzez wydłużenie późnej fazy wydzielania insuliny. Zaobserwowano także, że zaburzony jest stosunek insulina/proinsulina na korzyść atero-gennej proinsuliny. W miarę postępu insulinooporności funkcja komórek  $\beta$  ulega stopniowemu pogorszeniu i pojawia się jawna cukrzyca.

## Cukrzyca typu 2

Insulinooporność oraz zaburzenia czynności wydzielniczej komórek  $\beta$  trzustki to podstawowe mechanizmy patogenetyczne rozwoju cukrzycy typu 2. Powstaniu insulinooporności sprzyja zarówno predyspozycja genetyczna, jak i działanie czynników środowiskowych. Wśród tych ostatnich kluczową rolę odgrywa niewłaściwa ilościowo i jakościowo dieta oraz mała aktywność fizyczna. Insulinooporność narastająca wraz z wiekiem i przyrostem masy ciała jest czasowo związana z nadmierną sekrecją insuliny. Utrata zdolności kompensacyjnych komórek  $\beta$  do hipersekrecji insuliny wiąże się ze stopniowym wzrostem glikemii. Za hiperglikemię na czczo odpowiedzialna jest głównie wzmożona wątrobowa produkcja glukozy. Nadmierny wzrost glikemii poposiłkowej odzwierciedla początkowo defekt I fazy sekrecji insuliny. Nadmiar tkanki tłuszczowej, szczególnie gromadzonej centralnie (otyłość typu brzusznej) jest przyczyną zaburzeń gospodarki lipidowej, dysregulacji metabolizmu glukozy, nadciśnienia tętniczego, wzmożonej gotowości prozakrzepowej. Nasiloną lipoliza prowadzi do wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych oraz gromadzenia triglicerydów w tkankach insulinoopornych, m.in. mięśniach i wątrobie. Nadmiar tkanki tłuszczowej bezpośrednio i pośrednio indukuje zjawisko insulinooporności. Według hipotezy Randle'a wolne kwasy tłuszczowe (WKT) i ich zwiększone utlenianie blokują fizjologiczny metabolizm glukozy w mięśniach poprzez hamowanie kluczowego enzymu glikolizy, jakim jest heksokinaza. W wątrobie nasiloną oksydacja WKT zwiększa ilość substratów i aktywność enzymów glukoneogenezy, przyczyniając się do wzmożonej wątrobowej produkcji glukozy. Sugeruje się, że przyczyną zmniejszenia wrażliwości miocytów na działanie insuliny w warunkach nasilonego metabolizmu glukozy i nadprodukcji ATP, jest przede wszystkim hamowanie aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez monofosforan adenozyliny (AMPK - *Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase*). AMPK jest enzymem reagującym na zmiany w stanie energetycznym komórki i przez to odgrywa kluczową rolę w zjawisku insulinooporności [34]. W efekcie dochodzi do zwiększenia produkcji malonylo-CoA i zmniejszenia utleniania kwasów tłuszczowych. Gromadzenie kwasów tłuszczowych i triglicerydów w mięśniach szkieletowych wiąże się z aktywacją kinazy białkowej C, nadmierną syntezą ceramidów oraz bezpośrednim hamowaniem transportera glukozy 4 (GLUT-4). Badania eksperymentalne wskazują, że im większa masa adipocytów, tym większa insulinooporność. Adipocyty i towarzyszące im makrofagi są źródłem wielu czynników aktywnych biologicznie. Wśród adipokin odgrywających istotną rolę w patogenecie insulinooporności wymieniane są: rezystyna, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), leptyna, grelina, adiponektyna i wisfatyna [10,42].

## Choroby układu sercowo-naczyniowego

Insulinooporność wraz z innymi składowymi zespołu metabolicznego takimi jak nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, ate-

rogenna dyslipidemia i nieprawidłowa tolerancja glukozy odgrywa istotną rolę w inicjacji rozwoju miażdżycy [12]. Konstelacja czynników o podłożu metabolicznym sprzyja rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy typu 2. Wiele badań prowadzonych w populacji ogólnej wykazało, że insulinooporność jest skorelowana z miażdżycą, chorobą wieńcową i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych [1,3,6,9,11,14,18,19,21,22,27,30,40]. Badanie IRAS (*The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) było pierwszym badaniem epidemiologicznym oceniającym zależność pomiędzy insulinoopornością a miażdżycą ocenianą na podstawie ultrasonograficznego pomiaru grubości kompleksu intymedia tętnicy szyjnej (*Intima-Media Thickness*, IMT). Badanie przeprowadzone na materiale 1625 osób z trzech populacji etnicznych (czarni, biali, biali - typ hiszpański) wykazało, że wyższy wskaźnik insulinooporności jest ujemnie skorelowany z miażdżycą. Efekt ten jest częściowo zależny od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy insulinoopornością a IMT u osób rasy czarnej [19]. Długoterminowe badanie obserwacyjne Helsinki Policemen Study (okres obserwacji 22 lata) na materiale 970 zdrowych mężczyzn w wieku 34-64 lat wykazało korelację między insulinoopornością a wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca [29]. Despres i wsp. również wykazali, że hiperinsulinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca [9]. W kolejnym badaniu obserwacyjnym *Paris Prospective Study* (średni okres obserwacji 11 lat) na materiale 7164 mężczyzn w wieku 43-54 lat stwierdzono, że podwyższone stężenie insuliny na czczo dodatnio koreluje z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od innych czynników ryzyka [11,15].

U osób z insulinoopornością stwierdza się zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego. Komórki jednojądrzaste krwi (monocyty) izolowane od osób z insulinoopornością wykazują wysokie powinowactwo do komórek śródbłonna naczyniowego, zapoczątkowując jeden z pierwszych etapów aterosklerozy niezależnie od stężenia LDL. Wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego i zarazem czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest zwiększone wydalanie albuminy z moczem - albuminuria. Z albuminurią koreluje inny marker uszkodzenia śródbłonna jakim jest podwyższony poziom czynnika *von Willebranda*. W przypadku insulinooporności zmniejsza się także synteza tlenku azotu (NO) co prowadzi do upośledzenia funkcji rozkurczowej śródbłonna.

U chorych z insulinoopornością stwierdza się podwyższone stężenia interleukiny-6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP). Wskazuje to na toczący się przewlekły proces zapalny. Białko C-reaktywne jest traktowane także jako predyktor oporności na insulinę. W badaniach epidemiologicznych wykazano istotną korelację pomiędzy stężeniem CRP a wskaźnikami masy ciała, obwodem talii, skurczowym ciśnieniem tętniczym, stężeniem glukozy i insuliny na czczo oraz z insulinoopornością. Zależność

między CRP a chorobami układu sercowo-naczyniowego została udokumentowana w prospektywnych badaniach - *Physician's Health Study* [32,33] i *Women Health Study* [31]. Badania te wykazały, że u osób z najwyższymi stężeniami CRP ryzyko udaru było dwukrotnie, a zawału serca trzykrotnie większe niezależnie od innych klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Insulinooporność prowadzi także do zwiększonej aktywności mediatora procesu zapalnego jakim jest endotelina-1. Endotelina-1 pobudza układ renina-angiotensyna, zwiększa napięcie mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz stymuluje jej wzrost. U chorych z insulinoopornością dochodzi do zwiększenia aktywności endoteliny-1 na skutek zwiększonej ekspresji genu endoteliny-1. Tak więc insulinooporność nasila proces zapalny i bierze przez to pośrednio udział w rozwoju miażdżycy. Możliwa jest także relacja odwrotna. Wykazano, że przewlekły proces zapalny, toczący się w tkance tłuszczowej odgrywa kluczową rolę w rozwoju insulinooporności związanej z otyłością.

## Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Insulinooporność ściśle wiąże się ze stłuszczeniem wątroby, określanym mianem niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD - *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*). Stłuszczenie wątroby to nagromadzenie substancji tłuszczowych w cytoplazmie ponad 5% hepatocytów, lub w ilości przekraczającej 5-10% masy narządu u osób, które nie spożywają znaczących ilości alkoholu (140 g etanolu/tydzień w przypadku mężczyzn i 70g etanolu/tydzień w przypadku kobiet). W histopatologicznym obrazie NAFLD, podobnie jak w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (NASH - *Nonalcoholic Steatohepatitis*) stwierdza się wielokropelkowe stłuszczenie hepatocytów związane z gromadzeniem w ich cytoplazmie triglicerydów (TG). Patogeneza stłuszczenia wątroby wciąż nie jest do końca jasna. Aktualny stan wiedzy wskazuje, że kluczową rolę odgrywają: stres oksydacyjny, obwodowa insulinooporność, hiperinsulinemia, nadmierna lipoliza obwodowa, wzmożony dowątrobowy transport lipidów oraz upośledzona  $\beta$ -oksydacja lipidów w mitochondriach i gromadzenie TG w cytoplazmie komórek. Szczególną uwagę zwraca się na zwiększenie ekspresji cytochromu P450 2E1 (CYP E1), co jest przyczyną powstawania reaktywnych metabolitów tlenu, uszkadzających błony komórkowe i prowadzących do rozwoju reakcji zapalnej. Wolne rodniki tlenowe powodują peroksydację lipidów, co najprawdopodobniej stanowi podstawowy mechanizm powstawania NASH, z konsekwencjami w postaci stanu zapalnego oraz włóknienia. Ostatnie badania wskazują, że to właśnie insulinooporność stanowi jeden z kluczowych czynników patogenetycznych NASH, a hiperinsulinemia w tym zespole wynika nie z upośledzenia degradacji insuliny, a z jej zwiększonej sekrecji [7].

## Zespół policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCOS - *Polycystic Ovarian Syndrome*) jest jednym z częściej spotykanych schorzeń endokry-

nologicznych u kobiet. Częstość występowania tego zespołu jest oceniana na ok. 5% populacji kobiet w wieku rozrodczym. Jednym z głównych zaburzeń występującym w PCOS jest hiperinsulinemia, insulinooporność i hiperandrogenizm. Insulinooporność jako prawdopodobny defekt postreceptorowego działania insuliny i będąca jej następstwem hiperinsulinemia może być przyczyną hiperandrogenizacji. Insulina posiada receptor o podobnej budowie, jak insulinopodobny czynnik wzrostowy-I (IGF-I). IGF-I, którego receptory wykryto w jajnikach, jest jednym z czynników stymulujących syntezę androgenów w komórkach tekalnych. Insulina w dużych stężeniach może poprzez te receptory naśladować działanie IGF-1 i wpływać na steroidogenezę jajnikową. Być może ze wspólnego patomechanizmu wynikają zaburzenia syntezy steroidów prowadzące do hiperandrogenizmu oraz defekt działania insuliny prowadzący do insulinooporności [17].

### Obturacyjny bezdech senny

Aczkolwiek obturacyjny bezdech senny opisano przede wszystkim u osób z otyłością, to obserwacje kliniczne wskazują, że nie jest to regułą. Istnieją przesłanki, że obturacyjny bezdech senny nie jest wyłącznie lokalną chorobą dróg oddechowych, ale być może chorobą systemową związaną z insulinoopornością [20]. U osób otyłych z bezdechem sennym częściej występuje insulinooporność niż u osób otyłych bez bezdechu sennego. Ponadto obturacyjny bezdech senny częściej występuje w chorobach związanych z insulinoopornością np. z cukrzycą typu 2 czy zespołem policystycznych jajników [37].

### Podsumowanie

Obecnie dostępne metody (głównie HOMA-IR) umożliwiają diagnostykę insulinooporności zarówno na potrzeby badawcze jak i w warunkach praktyki klinicznej. Insulinooporność staje się obecnie nie tylko przedmiotem badań naukowych ale biorąc pod uwagę jej znaczenie kliniczne także nowym, potencjalnym celem terapeutycznym.

### Piśmiennictwo

1. Agewall S., Fagerberg B., Attvall S. et al.: Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke* 1995, 26, 956.
2. Barret-Connor E., Laakso M.: Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen use on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis* 1990, 10, 531.
3. Bavenholm P., Proudler A., Tornvall P. et al.: Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995, 92, 1422.
4. Becker A.B., Roth R.A.: Insulin receptor structure and function in normal and pathological conditions. *Annu. Rev. Med.* 1990, 41, 99.
5. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al.: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insu-

lin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000, 23, 57.

6. Bressler P., Bailey S.R., Matsuda M. et al.: Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996, 39, 1345.
7. Chitturi S., Farrell G., Frost L. et al.: Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology* 2002, 36, 403.
8. DeFronzo R., Tobin J., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979, 237, 214.
9. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et al.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 952.
10. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S. et al.: Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003, 52, 1799.
11. Eschwege E., Richard J.L., Thibault N. et al.: Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study, ten years later. *Horm. Metab. Res. Suppl.* 1985, 15, 41.
12. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285, 2484.
13. Ferrannini E., Haffner S.M., Mitchell B.D. et al.: Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991, 34, 416.
14. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. et al.: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke* 1994, 25, 66.
15. Fontbonne A.M., Eschwege E.M.: Insulin and cardiovascular disease: Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991, 14, 461.
16. Friday K.E., Dong C., Fontenot R.U.: Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 48.
17. Guzick D.S.: Polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2004, 103, 181.
18. Haffner S.M., D'Agostino R., Mykkanen L. et al.: Proinsulin and insulin concentrations in relation to carotid wall thickness: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 1998, 29, 1498.
19. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D. et al.: Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996, 93, 1809.
20. Ip M.S., Lam B., Ng M.M. et al.: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 165, 670.
21. Kahn S.E., Leonetti D.L., Prigeon R.L. et al.: Relationship of proinsulin and insulin with noninsulin-dependent diabetes mellitus and coronary heart disease in Japanese-American men: Impact of obesity-clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 1399.
22. Laakso M., Sarlund H., Salonen R. et al.: Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb.* 1991, 11, 1068.
23. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P.: Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998, 21, 2191.

24. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M. et al.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 1988.
25. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28, 412.
26. Nishizawa H., Shimomura I., Kishida K. et al.: Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002, 51, 2734.
27. Orchard T.J., Eichner J., Kuller L.H. et al.: Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann. Epidemiol.* 1994, 4, 40.
28. Otsuki M., Kasayama S., Saito H. et al.: Sex differences of age-dependent changes of insulin sensitivity in Japanese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2005, 28, 2590.
29. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M. et al.: Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998, 98, 398.
30. Pyörälä M., Miettinen H., Laakso M. et al.: Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men: The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998, 29, 1860.
31. Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al.: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998, 98, 731.
32. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al.: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998, 97, 425.
33. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H.: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97, 2007.
34. Ruderman N.B., Cacicedo J.M., Itani S. et al.: Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem. Soc. Trans.* 2003, 31, 202.
35. Shoji T., Emoto M., Nishizawa Y.: HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 2001, 89, 348.
36. Tankó L.B., Siddiq A., Lecoecur C. et al.: ACDC/adiponectin and PPAR-gamma gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obes. Res.* 2005, 13, 2113.
37. Tasali E., Van Cauter E., Ehrmann D.A.: Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 36.
38. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R.: Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004, 27, 1487.
39. Wallace T.M., Matthews D.R.: The assessment of insulin resistance in man. *Diabet. Med.* 2002, 19, 527.
40. Welborn T.A., Wearne K.: Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1979, 2, 154.
41. Więcek A.: Zaburzenia endokrynne u chorych na przewlekłą niewydolność nerek. W: *Dializoterapia w Praktyce Lekarskiej*, red. B. Rutkowski. 2004, 429.
42. Zozulińska D.: Historia naturalna i leczenie cukrzycy typu 2. *Przew. Lek.* 2006, 3, 30.