

**INSULINOOPORNOŚĆ –**  
*molekularne podłoże powstawania i*  
*występowanie w wybranych chorobach*  
*metabolicznych i endokrynopatiach*

ENDOCRINUS  
Studenckie Endokrynologiczne  
Koło Naukowe

Mikołaj Radziszewski

# Plan prezentacji

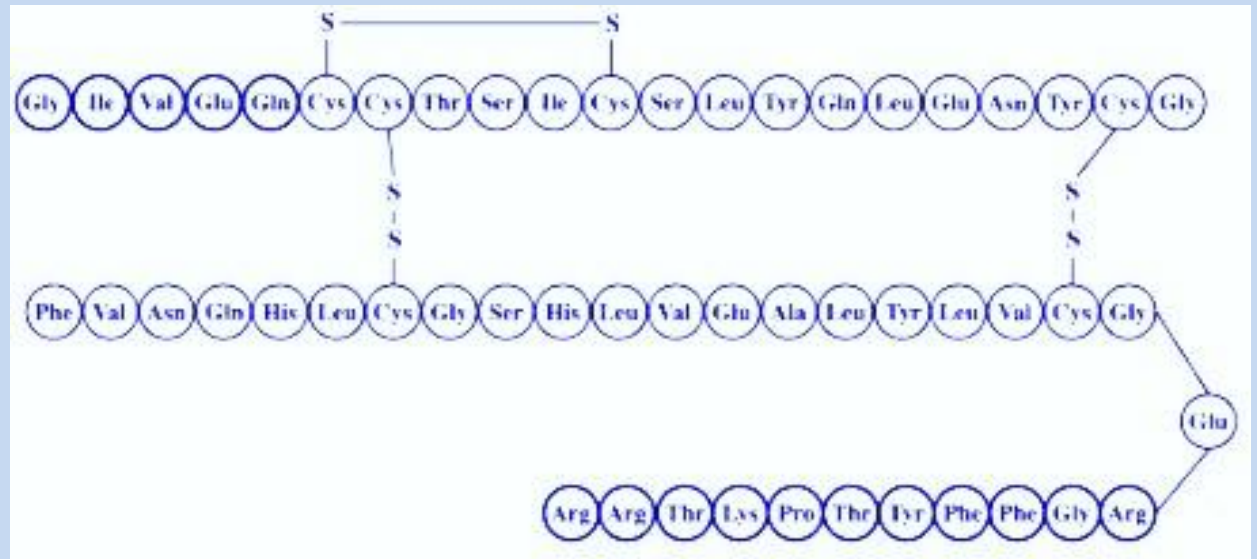
- Insulina – budowa, synteza, wydzielanie i działanie na komórkę; wstęp w oparciu o podstawy z zakresu biochemii i histologii
- Insulinooporność - definicja, podział
- Podłoże molekularne powstawania insulinooporności
- Rola cytokin prozapalnych i adipokin, w powstawaniu insulinooporności
- Grelina, amylina, oś jelitowo-trzustkowa
- Insulinooporność w chorobach metabolicznych i endokrynopatiach
- Sposoby badania insulinooporności
- Podsumowanie

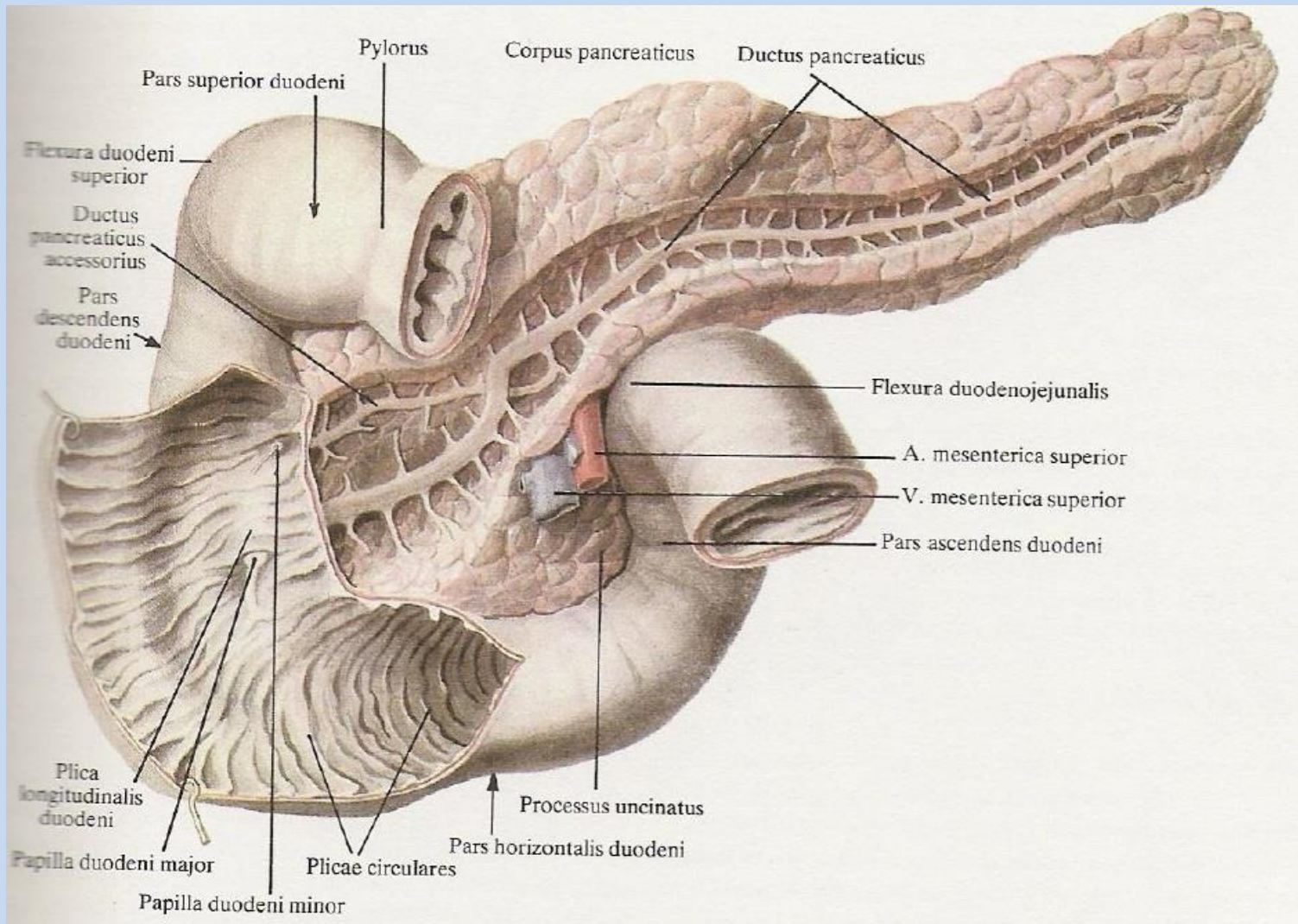
# Insulina

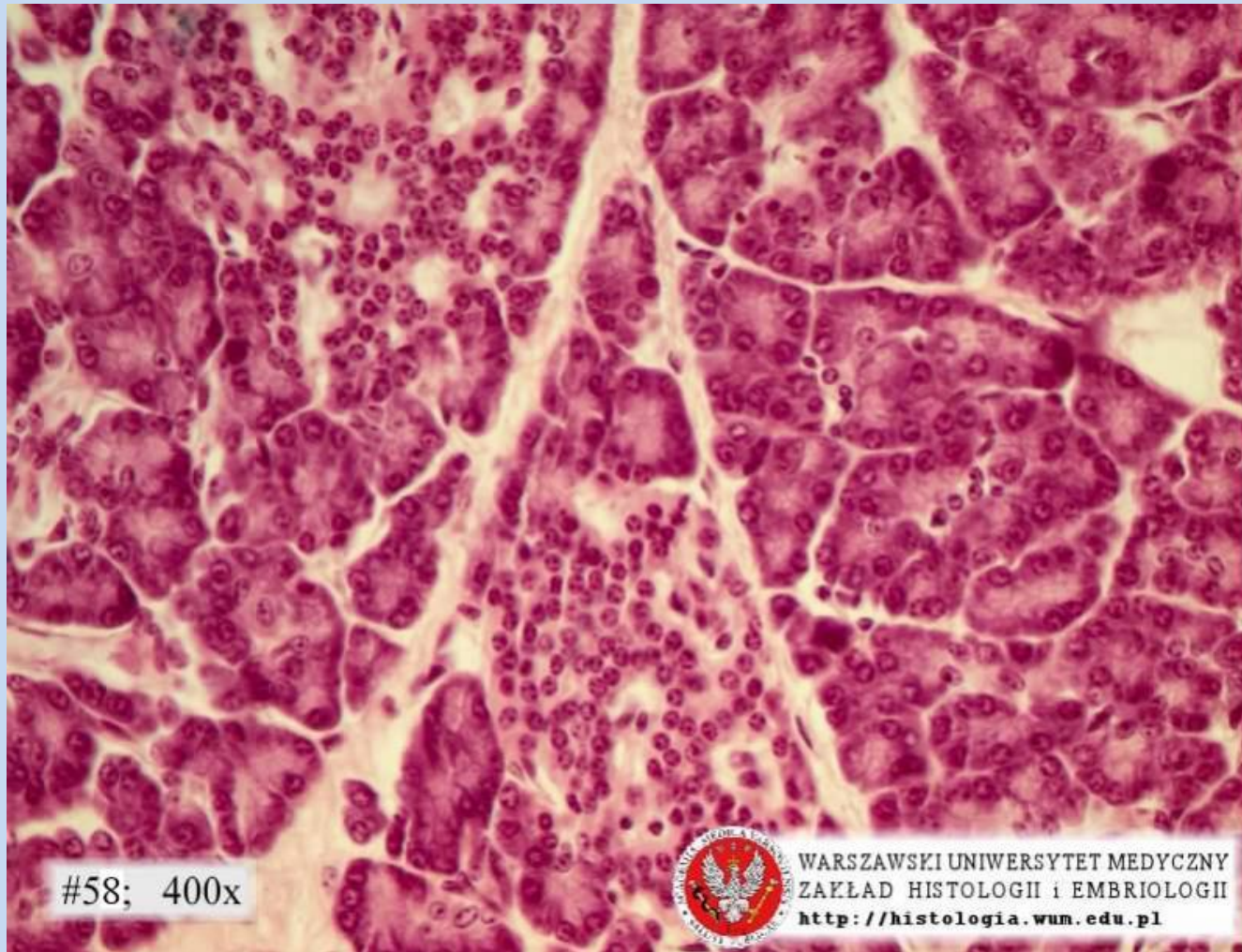
- Hormon polipeptydowy, zbudowany z dwóch łańcuchów polipeptydowych: A i B (odpowiednio 21 i 30 reszt aminokwasowych)
- Poszczególne łańcuchy połączone są ze sobą dwoma mostkami disiarczkowymi; ponadto łańcuch A zawiera wewnątrzłańcuchowy mostek disiarczkowy
- Insulina ulega sekrecji w komórkach  $\beta$  trzustki (razem z amyliną, w stosunku 1:1), pod wpływem wzrostu stężenia glukozy we krwi lub hormonów przewodu pokarmowego (gł. sekretyna, inkretyny), a także: układu nerwowego autonomicznego, jonów wapnia i potasu, GH i innych
- Czynniki hamujące uwalnianie insuliny: m. in. somatostatyna, galanina, PGE<sub>2</sub>.
- Hormon ANABOLICZNY
- Insulina oddziałuje w głównej mierze na mięśnie szkieletowe, tkankę tłuszczową, wątrobę, jednakże receptory dla niej znajdują się na większości komórek.

# Synteza insuliny

- Powstaje w postaci jednołańcuchowego prekursora – PREPROINSULINY (po uprzedniej transkrypcji odpowiedniego genu i translacji mRNA)
- N-końcowa sekwencja sygnałowa zostaje odcięta w RER – powstaje PROINSULINA
- PROINSULINA --przemieszczenie--> AG, gdzie następuje proteoliza cząsteczki, m. in. z uwolnieniem peptydu C
- W wyniku tego procesu jednołańcuchowa PROINSULINA przechodzi w dwułańcuchową INSULINĘ (dwa spośród trzech wewnętrzłańcuchowych mostków disiarczkowych stają się międzyłańcuchowymi, zespalają łańcuch A i B







**Wyspy Langerhansa w otoczeniu komórek zewnątrzwydzielniczych**

# Komórki wydzielania wewnętrznego trzustki

- **B** – główna masa wysp trzustkowych, 70% komórek endokrynowych; **wydzielają insulinę**
- **A** – ok. 15 % komórek endokrynowych wysp, wydzielają glukagon
- **D** – ok. 6 % komórek endokrynowych wysp, wydzielają somatostatynę
- **PP** – ok. 1 % komórek endokrynowych wysp, wydzielają peptyd trzustkowy
- **P, EC, S, C** – występują w wyspach trzustki w liczbie niewielkiej i zmiennej; należą do komórek układu APUD, wydzielają m. in. sekretynę i VIP

# Indukowany hiperglikemią mechanizm sekrecji insuliny z komórek $\beta$ trzustki

↑ st. glukozy we krwi



przenikanie glukozy do kom.  $\beta$  trzustki za pośrednictwem transportera GLUT 2



fosforylacja glukozy przy udziale glukokinazy, z następnym włączeniem powstałego produktu do glikolizy i cyklu Crebsa (powstaje ATP)



↑ st. ATP w kom. skutkuje zablokowaniem błonowych kanałów potasowych, wrażliwych na ATP, powodując depolaryzację błony komórkowej i w konsekwencji napływ jonów wapnia, przez bramkowane zmianami napięcia kanały błonowe, do komórki



uwolnienie insuliny z komórki

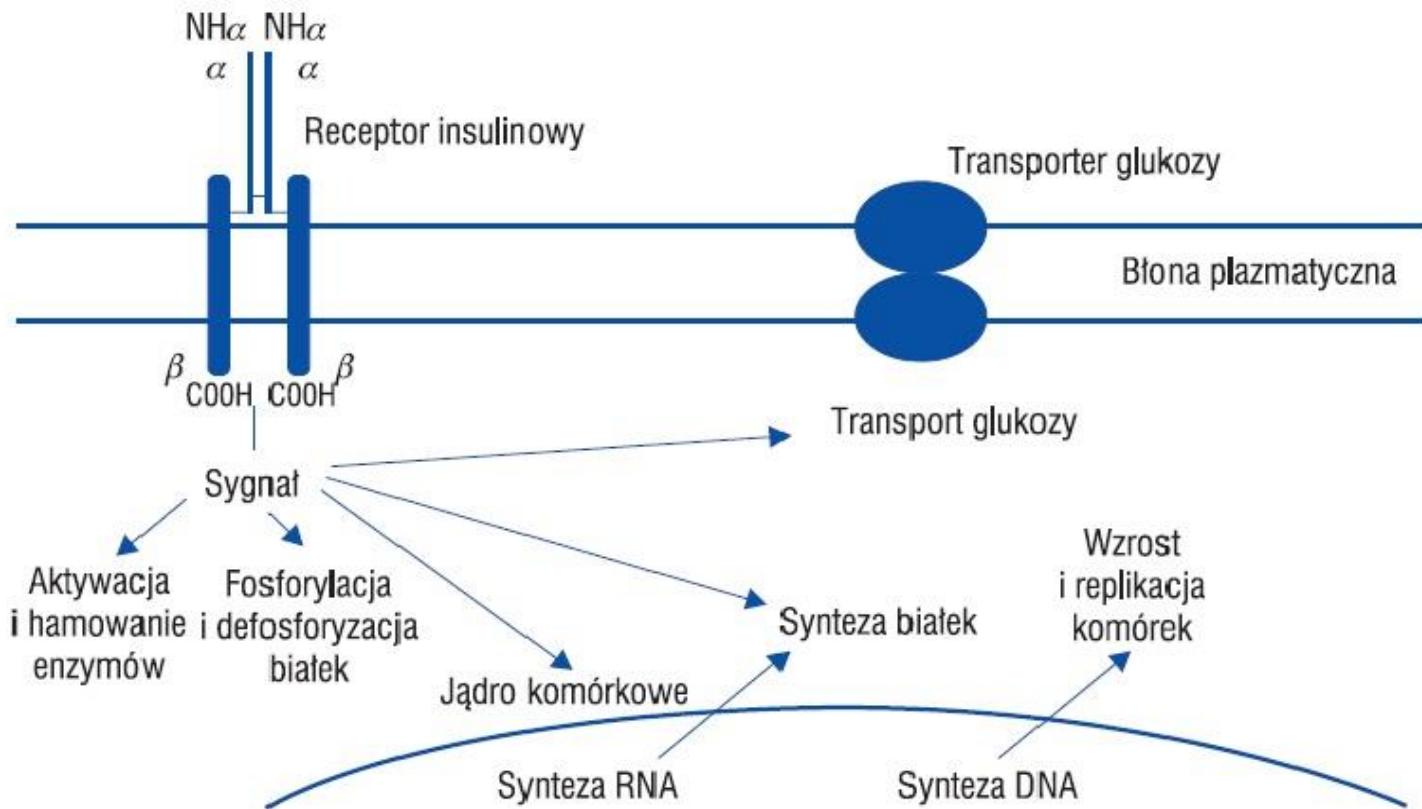


# Działanie insuliny

*„Obniża stężenie glukozy we krwi i glukozy-6-fosforanu w komórce”*

- ✓ Przemieszcza przenośniki błonowe z cytoplazmy do błony komórkowej
- ✓ Pobudza fosforylację/defosforylację, aktywując/inaktywując enzymy
- ✓ Indukuje syntezę białek
  
- Nasila lipogenezę, hamuje lipolizę
- Nasila glikolizę, hamuje glukoneogenezę
- Nasila glikogenogenezę, hamuje glikogenolizę

**Działanie anaboliczne – wzrost syntezy białek, glikogenu i triacylogliceroli**



## Działanie insuliny na komórkę

# Enzymy znajdujące się pod regulacyjnym wpływem insuliny

- Fosforylaza glikogenowa
- Syntaza glikogenowa
- Karboksylaza acetylo-CoA
- Glukokinaza
- Fosfofruktokinaza 1
- Kinaza pirogronianowa
- Fosfataza dehydrogenazy pirogronianowej
- Karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa
- Fruktozo-1-6-bisfosfataza
- Glukoza-6-fosfataza
- Lipaza hormonowrażliwa
- Lipaza lipoproteinowa
- Acylotransferazy

# Receptor insulinowy

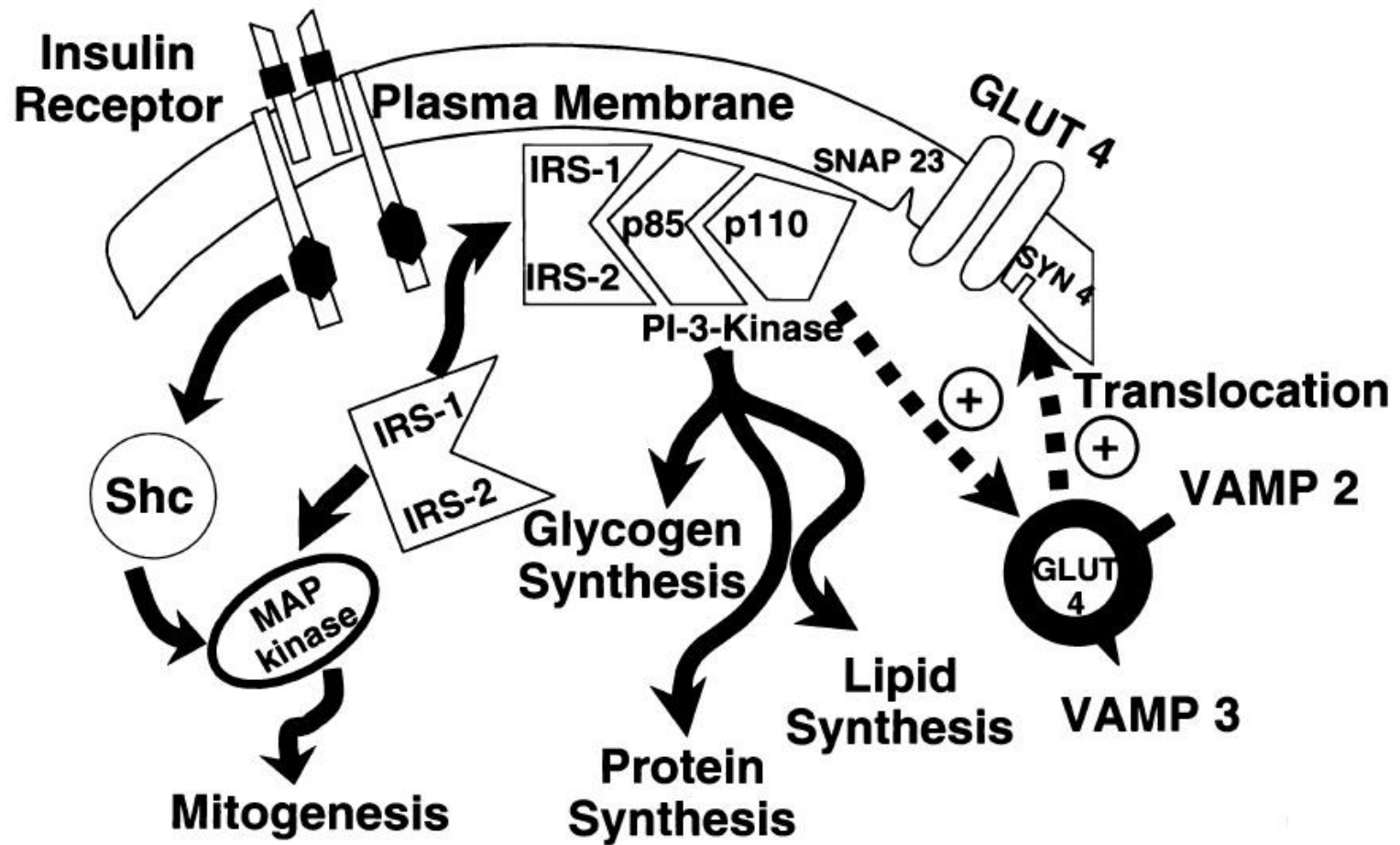
- Gen kodujący receptor insulinowy (INSR) zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 19; obejmuje 180 kpz, składa się z 22 egzonów; pierwszych 11 – odpowiedzialnych za kodowanie podj.  $\alpha$ , zaś egzony 12-22 kodują podj. B
- Miniegzon 11 decyduje o właściwościach kodowanego receptora, proces alternatywnego splicingu mRNA INSR jest tkankowo-specyficzny
- Receptor insulinowy jest syntetyzowany w postaci jednołańcuchowego polipeptydu; jest on następnie glikozylowany i cięty na podjednostki  $\alpha$  i  $\beta$ , które układają się w tetramer powiązany wiązaniami disiarczkowymi
- Podjednostki  $\alpha$  zlokalizowane są zewnątrzkomórkowo i odpowiedzialne za wiązanie insuliny (domena L1 podj.  $\alpha$ ); zaw. m. in. regiony CR, FU, domeny L2, Fn0-2
- Podjednostki  $\beta$  zlokalizowane są transbłonowo, zawierają wewnątrzkomórkową domenę o właściwościach autofosforylacji, niezbędnej do transdukcji sygnału po związaniu liganda – insuliny; zaw. domeny Fn1-2, TM, JM, TK

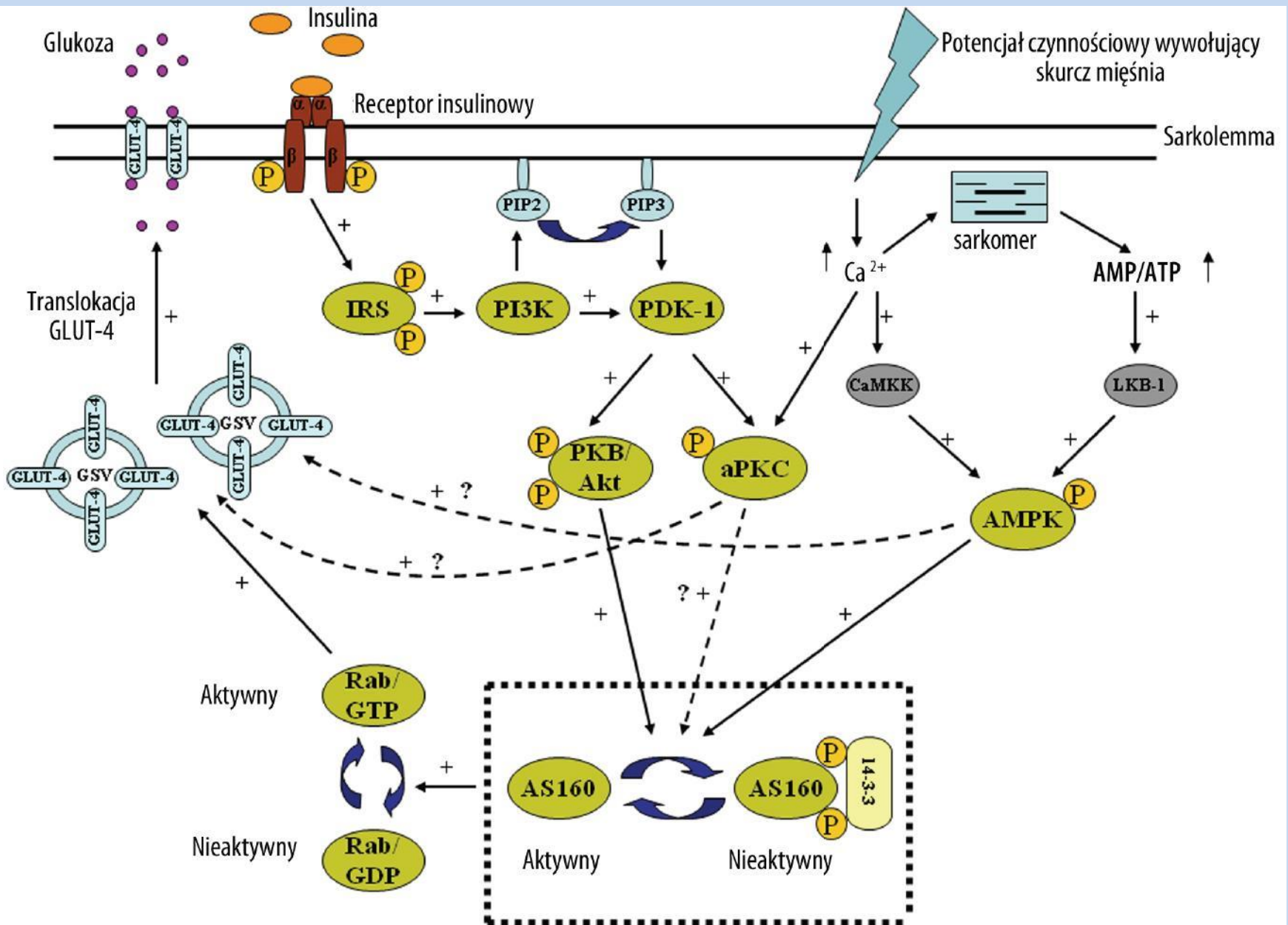
# Transdukcja sygnału z udziałem receptora insulinowego

## ***W ZARYSIE:***

- Związanie insuliny przez receptor insulinowy
- Autofosforylacja podjednostek  $\beta$  (z użyciem ATP)
- Fosforylacja reszt tyrozynowych białka IRS-1
- Wiązanie różnych białek, zawierających domenę SH2, z ufosforylowanym IRS-1
- Przekaz sygnału poprzez odpowiednie szlaki fosforylacji/defosforylacji

# INSULIN SIGNAL TRANSDUCTION SYSTEM





# Insulinooporność -

stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny.



# Mechanizmy insulinooporności:

- Oporność przedreceptorowa
- Oporność receptorowa
- Oporność postreceptorowa

# Oporność przedreceptorowa

Może być spowodowana:

- nieprawidłową budową cząsteczek insuliny (zespół zmutowanej insuliny)
- obecnością we krwi przeciwciał wiążących cząsteczki prawidłowej insuliny (najczęściej klasy IgG)
- zwiększoną degradacją insuliny
- obecnością we krwi substancji/hormonu o działaniu antagonistycznym wobec insuliny (np. kortyzol, glukagon, hormony tarczycy)

# Oporność receptorowa

Jej podłożem jest najczęściej zmniejszenie liczby receptorów insulinowych lub ich powinowactwa do insuliny. Do zmiany struktury lub czynności receptora insulinowego prowadzi wiele mutacji.

\*zmniejszenie liczby receptorów w wyniku ich internalizacji nie wydaje się odgrywać zasadniczej roli w patofizjologii insulinooporności. Insulina wywołuje swój maksymalny efekt w tkankach obwodowych już po wysyceniu 10 % receptorów.

# Oporność postreceptorowa

Może być spowodowana:

- Zaburzeniami w procesach sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora
- Nieprawidłowościami w budowie i działaniu transporterów glukozy do wnętrza komórki
- Nasiloną lipolizą – dochodzi do wzrostu ilości WKT, ich nadmiernej oksydacji, a w konsekwencji do zahamowania glikolizy

# Molekularne mechanizmy insulinooporności

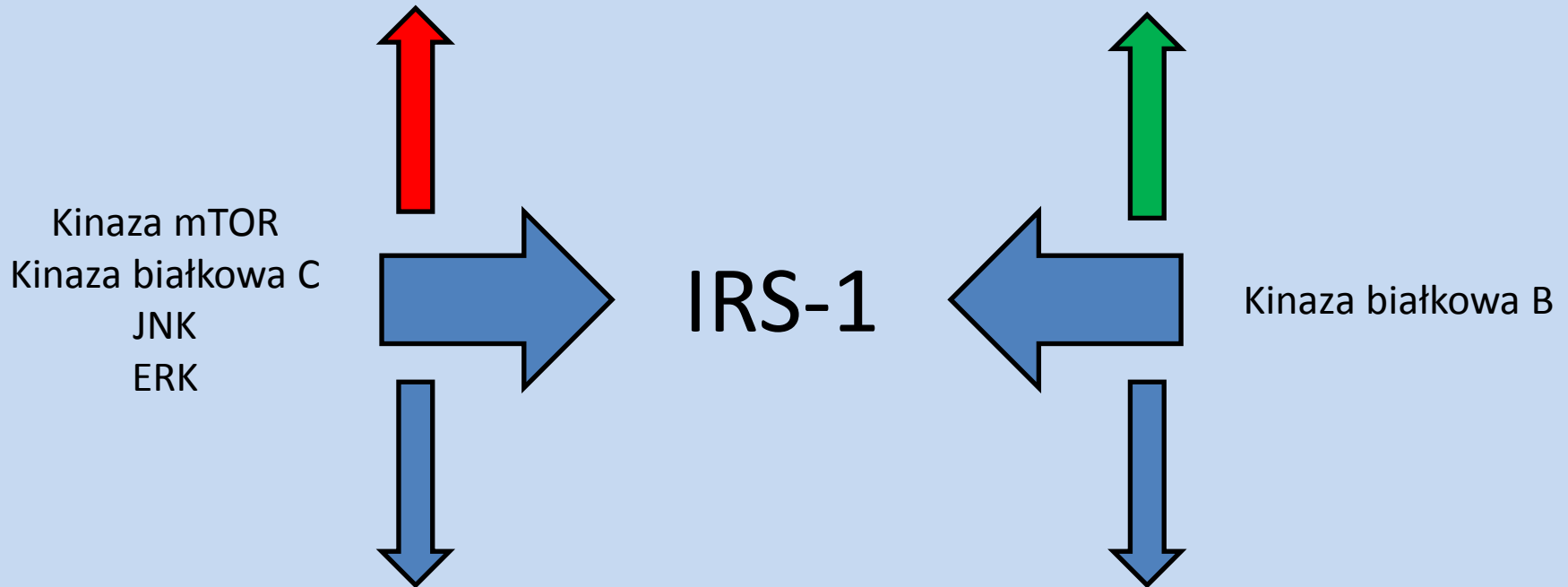
# Mutacje genu receptora insulinowego

- **GRUPA 1** – skutkują obniżonym poziomem transkryptu INSR
- **GRUPA 2** – prowadzą do zaburzeń wewnątrzkomórkowego transportu receptora i jego obróbki potranslacyjnej
- **GRUPA 3** – związana z procesem wiązania insuliny do receptora
- **GRUPA 4** – obejmują mutacje powodujące zaburzenia w aktywności katalitycznej dimeny kinazy tyrozynowej podjednostki  $\beta$  receptora

# FOSFORYLACJA RESZT SERYNOWO-TREONINOWYCH BIAŁKA IRS-1

UJEMNE SPRZĘŻENIE ZWROTNE

DODATNIE SPRZĘŻENIE ZWROTNE



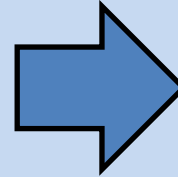
insulinooporność

zapobieganie defosforylacji przez białkowe fosfatazy tyrozynowe, umożliwienie transdukcji sygnału

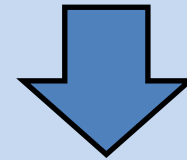
# INSULINOOPORNOŚĆ



- ↓ Zdolność tkanek docelowych do pobierania i wykorzystywania glukozy, ↑ lipoliza w tk. tłuszczowej i uwalnianie WKT (tzw. „obwodowa”)
- ↑ Glikogenoliza, glukoneogeneza, wytwarzanie VLDL i TAG (tzw. „wątrobowa”)



Kompensujące  
uwalnianie insuliny przez  
trzustkę



HIPERINSULINEMIA



# Hiperinsulinemia

- Przyczyna występowania insulinooporności w cukrzycy typu 2 i otyłości
- ↓ Autofosforylacja receptora dla insuliny
- ↓ Fosforylacja reszt tyrozynowych białka IRS-1
- ↓ Aktywacja PI-3K
- ↓ Aktywność PKC
- Modyfikacja struktury aktyny fibrylarnej
- Zaburzenie translokacji białka GLUT-4 w kierunku błony komórkowej
- Wysoki poziom insuliny pobudza degradację receptorów, zmniejszając ich liczbę na powierzchni komórek („obrona komórek przed nadmierną stymulacją insulinową”)

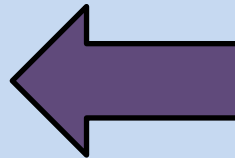
Brak efektu biologicznego insuliny w tkankach → hiperglikemia



Utrzymujące się wysokie st. glukozy w płynie zewnątrzkomórkowym...



Nieodwracalne zmiany budowy i funkcji komórek, zjawisko „toksyczności glukozy”



Biosynteza heksozoamin

Stres oksydacyjny

Nieenzymatyczna glikozylacja

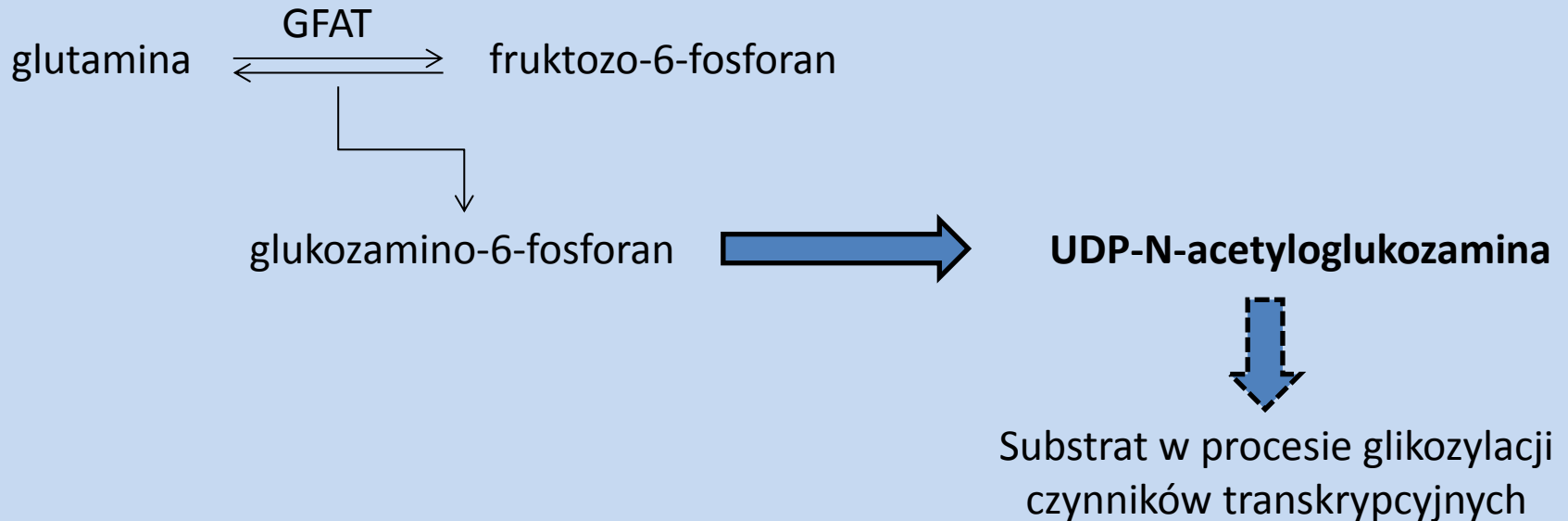
Zmiany struktury i funkcji białek, enzymów, czynników wzrostu...



Zaburzenia wewnątrzkomórkowego przekąźnictwa i ekspresji genów

# Biosynteza heksozamin

Kluczowy enzym: aminotransferaza glutamina:fruktozo-6-fosforan (GFAT)



- $\uparrow$  GFAT – udział w insulinooporności, cukrzycy typu 2, hamowaniu syntezy insuliny, zmniejszeniu aktywności PKB/mTOR/p70S6k

( $\uparrow$  fosforylacji reszt serynowych białka IRS-1 przez kinazy: JNK i ERK-1)


# Stres oksydacyjny

- Hiperglikemia osłabia systemy antyoksydacyjne komórek
- U dzieci z cukrzycą typu 1 spada aktywność dysmutazy ponadtlenkowej oraz poziom zredukowanego glutationu, co może prowadzić do uszkodzeń DNA, białek i lipidów
- W warunkach hiperglikemii występuje zwiększone formowanie reaktywnych form azotu, m. in.  $\text{ONOO}^-$  (którego produktem działania jest nitrotyrozyna, występująca w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2)
- Reaktywne formy tlenu mogą oddziaływać na cząsteczki wtórnego przekazu, a także same spełniać ich rolę

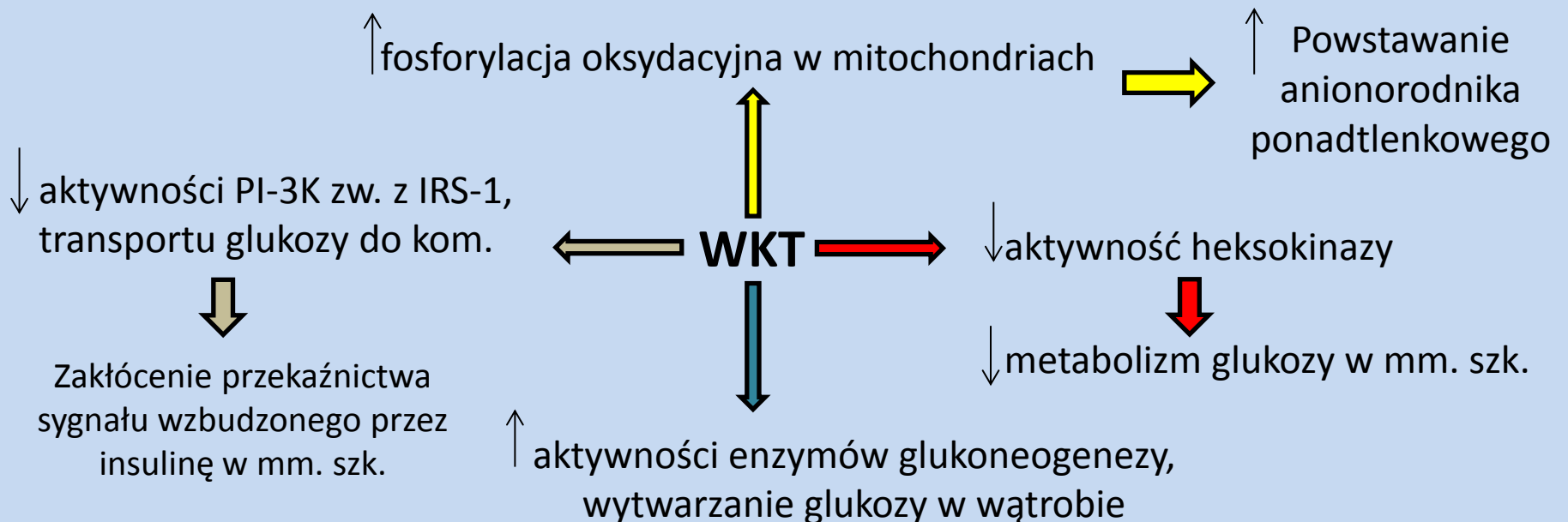
# Nieenzymatyczna glikozylacja

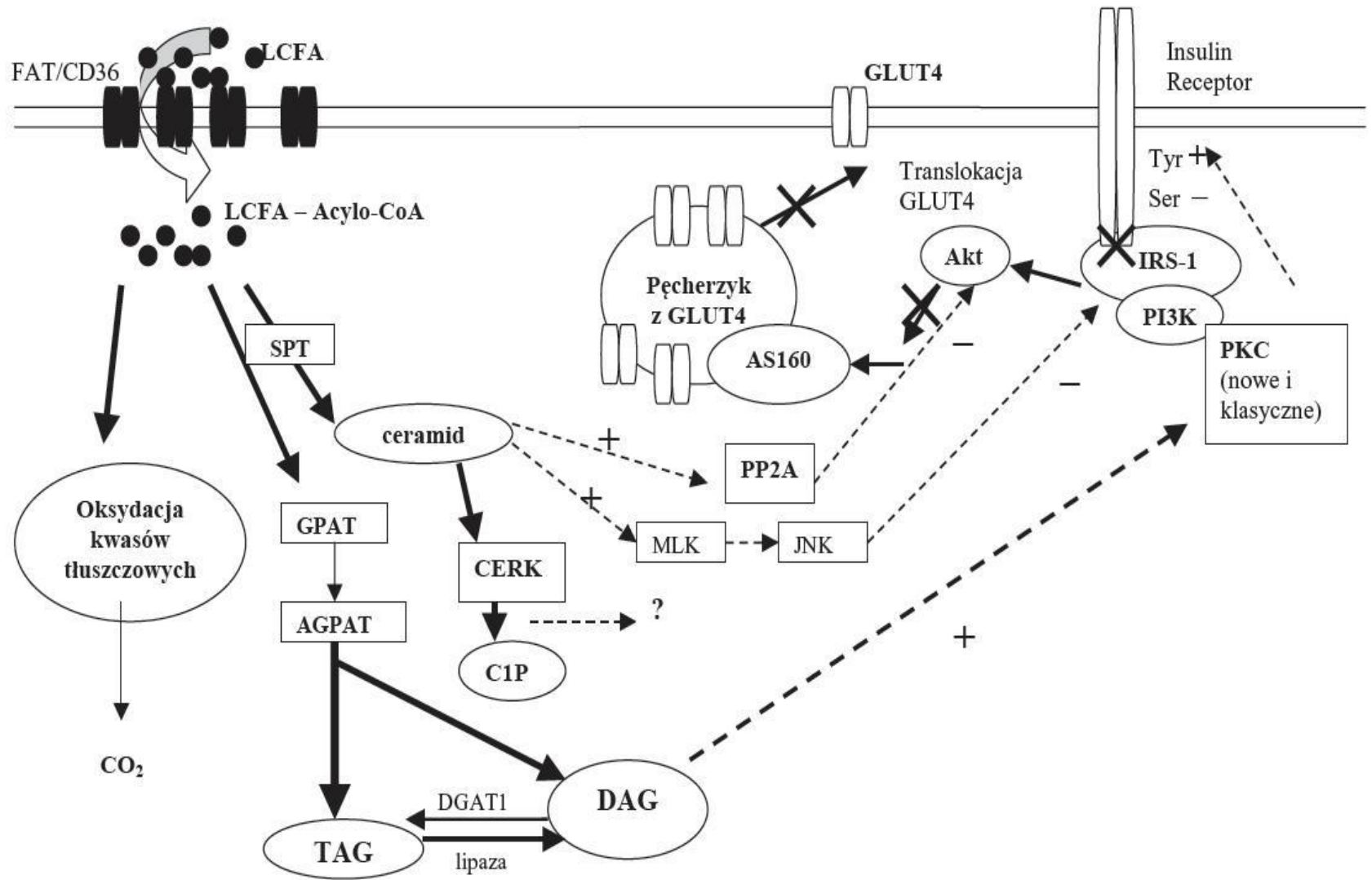
- Nieenzymatyczna reakcja między grupą ketonową/aldehydową cukrów, a wolną grupą aminową białek, aminokwasów, lipoprotein
- Modyfikacji mogą ulegać białka, enzymy, czynniki wzrostu, zaburzeniu ulega przekaz sygnału do jądra komórkowego i odpowiedź komórki na związanie liganda
- Kumulowanie się w komórkach końcowych produktów zaawansowanej glikozylacji jest przyczyną powikłań w niewyrównanej cukrzycy

# Hiperlipidemia

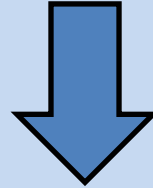
↑ acetylo-CoA, DAG, ceramidów wewnątrz komórki  kaskada fosforylacji reszt seryny/treoniny, aktywacja PKC

- ↑ TAG w mięśniach szkieletowych i wątrobie
- Zmiana dystrybucji tłuszczu między adipocytami, a mięśniami szkieletowymi i wątrobą – następuje gromadzenie się w komórkach lipidów oraz ich metabolitów
- ↑ Zachodzi nasilona lipoliza, w wyniku której ↑ st. WKT we krwi

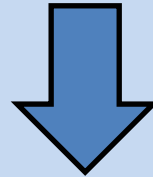




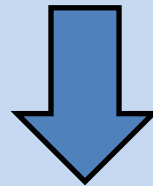
↑ ilości DAG



↑ aktywacja PKC



fosforylacja receptora insulinowego



zahamowanie transdukcji sygnału wzbudzanego przez insulinę  
(wątroba, mięśnie szkieletowe, tkanka tłuszczowa)



# Rola mitochondriów

- Zmniejszenie wielkości i liczby mitochondriów w tkance mięśniowej
- Obniżenie aktywności enzymów cyklu Crebsa,  $\beta$ -oksydacji i łańcucha oddechowego



Zaburzenia przemian energetycznych, akumulacja lipidów w tkance mięśniowej, insulinooporność

# Udział cytokin prozapalnych w rozwoju insulinooporności

- Cytokiny prozapalne, oprócz udziału w odpowiedzi immunologicznej, biorą udział w regulacji przemian metabolicznych, procesów wzrostu, różnicowania, regeneracji i starzenia się komórek
- Wysokie stężenie cytokin prozapalnych, towarzyszące np. przewlekłym infekcjom, może być przyczyną m. in.: spadku masy ciała, nasilonej proteolizy i lipolizy, anemii, gorączki
- Wywołują silny efekt kataboliczny w organizmie, modyfikują ekspresję i aktywność hormonów kontrolujących metabolizm białek, hamują ekspresję czynników wzrostowych, modyfikują ekspresję i aktywność czynników o działaniu anabolicznym, np. IGF-1

# TNF- $\alpha$

- Powoduje spadek poziomu mRNA dla IGF-1 (komórki mm. gładkich naczyń krwionośnych)
- Hamuje autofosforylację receptora insulinowego indukowaną związaniem liganda
- Całkowicie blokuje fosforylację białka IRS-1
- Modyfikuje skład błony komórkowej, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania receptora insulinowego
- Powoduje fosforylację reszt serynowych białka IRS-1, hamując aktywację 3-kinazy fosfatydyloinozytolu i translokację białka GLUT-4 do błony komórkowej, obniżając w ten sposób wychwyt glukozy przez komórkę
- Stymuluje fosfatazę białkową PTP1B, która poprzez defosforylację ufosforylowanych reszt tyrozynowych receptora insulinowego i białka IRS-1, hamując transdukcję sygnału indukowanego insuliną
- Indukuje ekspresję białka SOCS-3, które wiąże i blokuje receptor insulinowy (a w następstwie blokuje fosforylację IRS-1)

# IL- 1 $\beta$

- Wywołuje insulinooporność związaną z otyłością i dietą wysokotłuszczową
- Indukuje białko SOCS-3, które hamuje działanie insuliny w komórkach  $\beta$  trzustki
- Hamuje stymulowaną przez insulinę ekspresję białek IRS-1 i GLUT-4

# IL- 1 $\alpha$

- Obniża aktywację białka IRS-1
- Nie hamuje dokomórkowego transportu glukozy

# IL- 6

- Odgrywa rolę w powstawaniu insulinooporności w mięśniach szkieletowych, adipocytach, hepatocytach, komórkach  $\beta$  trzustki, prowadząc do rozwoju cukrzycy typu 1 i 2
- Hamuje syntezę białka GLUT-4
- Hamuje glikogenezę w komórkach wątrobowych

# IFN- $\gamma$

- Nasila efekty działania TNF- $\alpha$
- Indukuje syntezę rodnika tlenku azotu
- Zmniejsza aktywność lipazy lipoproteinowej
- Stymuluje lipolizę w tkance tłuszczowej
- Indukuje insulinooporność i procesy kataboliczne w mięśniach szkieletowych

# Udział adipokinin w rozwoju insulinooporności



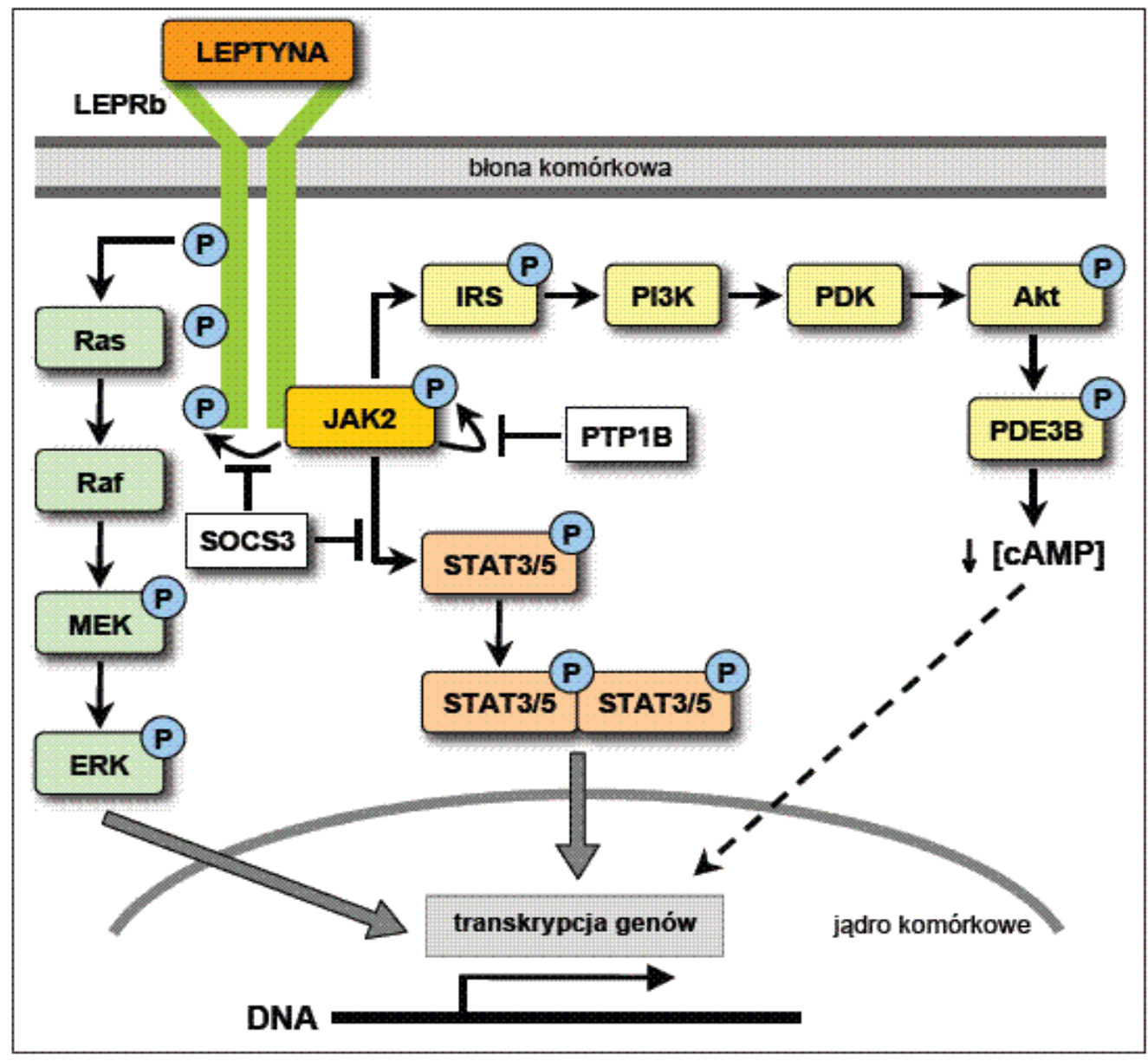
# Leptyna

- Białko syntetyzowane w głównie w żółtej tkance tłuszczowej, a także łożysku, mózgu, żołądku, gruczole mlekowym; kodowana przez gen LEP
- Czynniki anoreksygenne, bierze udział w długoterminowej regulacji pobierania pokarmu
- Masa tkanki tłuszczowej – główny czynnik dodatnio skorelowany z biosyntezą leptyny
- Leptyna reguluje głód/sytość poprzez oddziaływanie na podwzgórze, indukując ekspresję genów kodujących POMC i hamując ekspresję NPY i AGRP (↑ sytość)

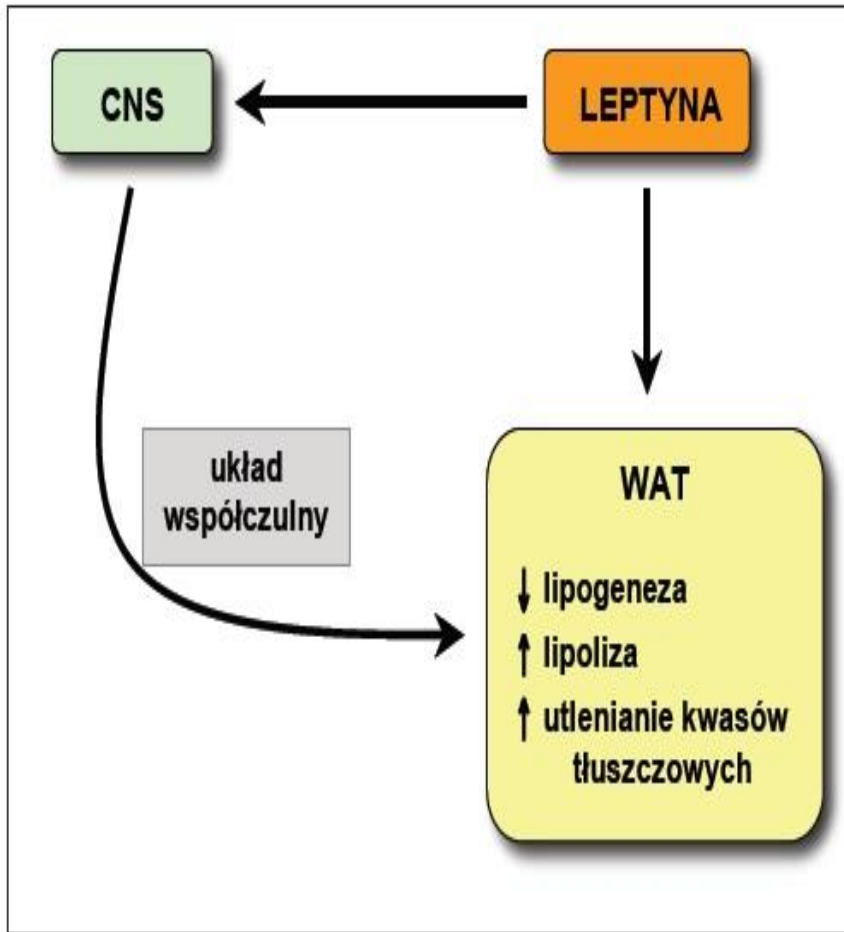
- Ekspresja genu dla leptyny – pod kontrolą: insuliny, glikokortykosteroidów, układu współczulnego; czynniki docelowe, wewn.-kom.: st. cAMP, PPAR, LXR
- Działa na swoje receptory – LEPRa-e
- Transdukcja sygnału odbywa się z udziałem m. in. LEPRb, JAK2, SH2B1, STAT3

Szlak ten jest związany z regulacją pobierania pokarmu, masy ciała, wrażliwością komórek na insulinę

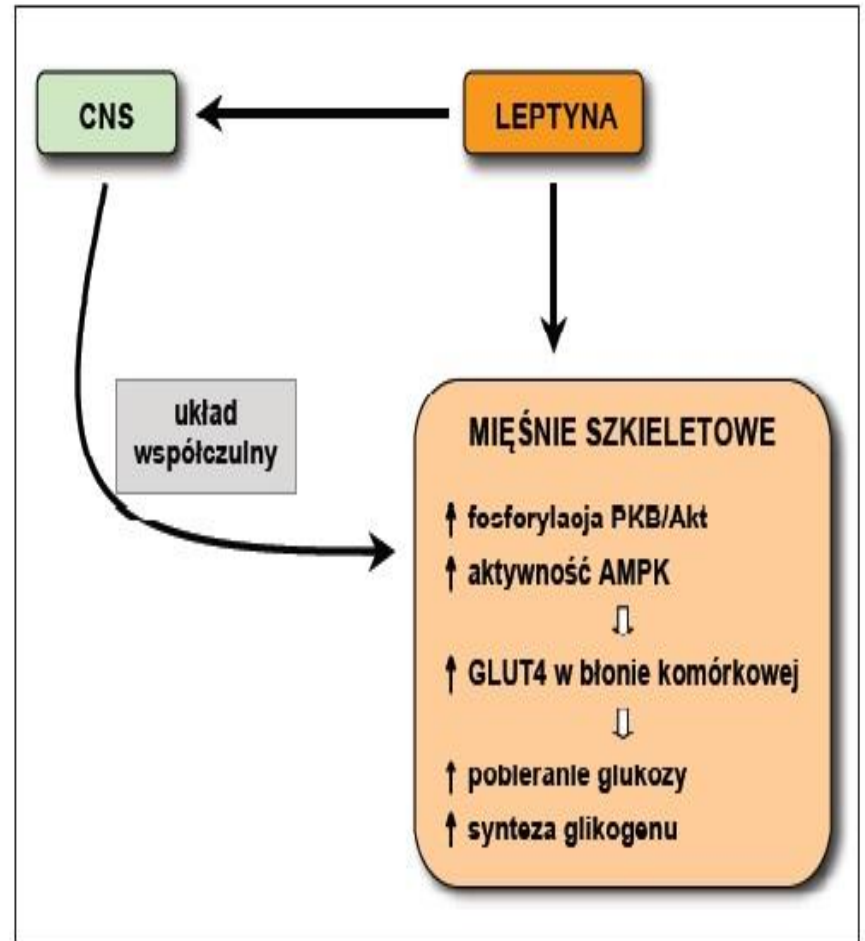
- Transdukcja sygnału z udziałem STAT5, PI3K, Akt, PDE3B
- Szlak ten ma miejsce w podwzgórzu



- **Lipogeneza** w wątrobie i tkance tłuszczowej – **ulega zmniejszeniu** -  
↓ ekspresji genów szlaku biosyntezy kw. tłuszczowych – FAS, ACC – w adipocytach, miocytach
- W wątrobie, miocytach i adipocytach – ponadto aktywuje AMPK, ↓ biosyntezy kw. tłuszczowych i TAG); do obniżenia lipogenezy dochodzi również w wyniku ↓ ekspresji genu LPL i w konsekwencji ↓ wychwytu WKT przez tkankę tłuszczową
- **Lipoliza** – **ulega nasileniu** w wyniku działania leptyny (↑ pobudzenie układu współczulnego, ↑ aktywność HSL, aktywacja CREB, a także znoszenie działania adenozyliny, aktywacja PKA)



Ryc. 2. Wpływ leptyny na metabolizm lipidów w tkance tłuszczowej



Ryc. 3. Wpływ leptyny na metabolizm glukozy w mięśniach szkieletowych

Akumulacja acylogliceroli  
w adipocytach



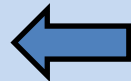
Hipertrofia, hiperplazja  
adipocytów



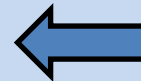
↑  
Synteza i sekrecja leptyny



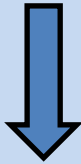
**HIPERINSULINEMIA**



Kompensacyjna  
sekrecja insuliny



**Oporność tkanek  
na insulinę**



↓  
Antylipolityczne działanie insuliny,  
↑  
aktywność lipazy hormonowrażliwej



↑  
Lipoliza i uwolnienie WKT do  
krwioobiegu, transport do  
wątroby



Uwolnienie nadmiaru TAG i  
cholesterolu w VLDL



Synteza TAG,  $\beta$ -oksydacja,  
powstawanie acetyloCoA,  
resynteza TAG, synteza  
cholesterolu



**HIPERTRIACYLOGLICEROLEMIA,  
HIPERCHOLESTEROLEMIA**

# Rezystyna

- Bogate w cysteinę białko, kodowane przez gen RSTN, umiejscowiony na krótkim ramieniu chromosomu 19; razem z białkami RELM- $\alpha$  i - $\beta$  wchodzi w skład rodziny RELMs
- Tkanka tłuszczowa żółta – miejsce syntezy i uwalniania
- Insulina, GH  $\longrightarrow$   $\uparrow$  st. rezystyny; ET-1, WKT  $\longrightarrow$   $\downarrow$  st. rezystyny
- Jej ekspresja wzrasta u ludzi otyłych
- Na poziomie komórkowym ekspresja rezystyny zależy od aktywności PPAR
- $\uparrow$  Rezystyna  $\uparrow$  CRP  $\downarrow$  HDL
- Leki uwrażliwiające na insulinę, przez aktywację receptora jądrowego PPAR $\gamma$ , hamują ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej myszy

- Badania prowadzone na zwierzętach wskazują na negatywną rolę rezystyny w powstawaniu insulinooporności
- Wyniki badań przeprowadzonych u ludzi niejednoznacznie wskazują na udział rezystyny w przebiegu otyłości, nadciśnienia tętniczego, procesów zapalnych
- St. rezystyny koreluje istotnie ze st. insuliny i stopniem otyłości
- Rezystyna bierze udział w regulacji homeostazy glukozy, a jej przewlekłe wysokie st. w surowicy krwi prowadzi do hiperglikemii na czczo i nietolerancji glukozy
- St. rezystyny u ludzi otyłych jest znacząco wyższe w porównaniu ze st. tego białka u ludzi szczupłych
- St. rezystyny u ludzi z cukrzycą typu 2 jest wyższe niż u zdrowych



# Adiponektyna

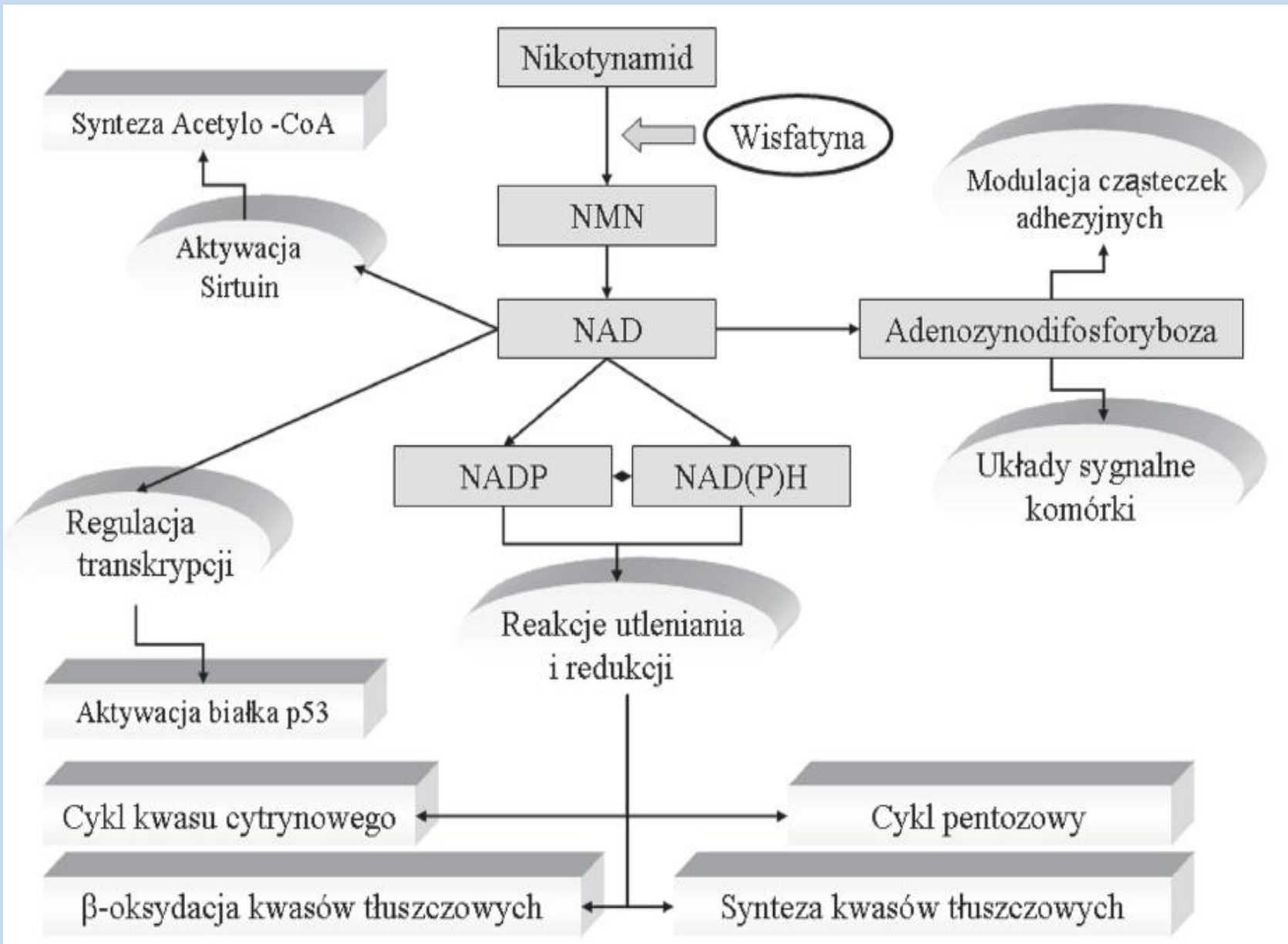
- Białko syntetyzowane w adipocytach, miocytach, kardiomiocytach, osteoblastach; syntetyzowana głównie w tkance tłuszczowej podstawowej, w trzewnej – w znikomej ilości
- Wykazuje podobieństwo strukturalne do kolagenu typu VIII, X
- Występuje w osoczu w kilku formach molekularnych: LMW, MMW, HMW
- Wykazuje długi okres półtrwania, jej st. we krwi jest stabilne i stosunkowo wysokie
- Jej ekspresja regulowana jest na poziomie transkrypcji przez PPAR
- ↑Adiponektyna ↓insulina ↓triglicerydy ↑HDL ↓tkanka tłuszczowa ↑redukcja masy ciała
- **Adiponektyna pochodzenia trzewnego** może brać udział w powstawaniu insulinooporności

- Wywiera działanie za pośrednictwem receptorów błonowych: AdipoR1 i 2, a także T-kadheryny (kom. mm. gładkich naczyń, śródbłonek)
- Aktywacja receptorów AdipoR prowadzi do aktywacji enzymów powodujących wzmożoną oksydację kw. tłuszczowych, wychwyt glukozy, zmniejszenie glukoneogenezy
- Ma działanie antyaterogenne
- Stymuluje fosforylację AMPK; aktywacja AMPK – szlaki anaboliczne
- Hamuje aktywność TNF- $\alpha$  w tk. tłuszczowej i makrofagach
- Obniża poziom CRP, a także cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 i ICAM-1
- Indukuje syntezę cytokin przeciwzapalnych (m. in. IL-10)

# Wisfatyna

- Białko produkowane w adipocytach, hepatocytach, komórkach szpiku kostnego, neutrofilach, komórkach nowotworowych m. in. raka jelita grubego; główne źródło: trzewna tkanka tłuszczowa
- Strukturalnie identyczna z PBEF oraz NAMPT
- Występują dwie formy NAMPT: wewnątrzkomórkowa i zewnątrzkomórkowa
- Wydzielanie wisfatyny wykazuje rytm okołodobowy, najwyższe st. w okolicach południa
- Wykazuje z insuliną synergistyczne działanie na gospodarkę węglowodanową, redukuje st. glukozy we krwi, działając na receptor insulinowy (wiążąc się w innym miejscu)
- Charakteryzuje się aktywnością fosoforybozylotransferazy nikotynamidowej, biorącej udział w syntezie NAD
- Glikokortykosteroidy – ↑ poziom wisfatyny
- TNF- $\alpha$ , GH, agoniści receptora  $\beta$ -adrenergicznego – ↓ poziom wisfatyny

- Wpływa na przemiany metaboliczne poprzez białka z rodziny sirtuin (których kofaktorem jest NAD):
  - ❑ Sirt3 – syntetaza acetyloCoA
  - ❑ Sirt4 – wydzielanie insuliny przez trzustkę indukowane aminokwasami
  - ❑ Sirt1 – regulacja glukoneogenezy, aktywność PPAR $\gamma$ , mobilizacja tłuszczu z tk. tłuszczowej
  
- Działa poprzez wiązanie z R dla insuliny w tkankach insulinozależnych (akt. IRS-1 i 2, PI-3K, Akt, MAP); wiązanie to nie ma charakteru fizjologicznego
  
- Zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych ICAM-1
  
- Odgrywa rolę w proliferacji, dojrzewaniu i aktywności limfocytów B
  
- Działa poprzez receptor dla insuliny na osteoblasty, stymulując ich podziały i wydzielanie kolagenu I
  
- Wywiera działanie hemotaktyczne względem kom. Immunokompetentnych
  
- Wpływa na czwartorzędową strukturę białka p53



Grelina, amylina, oś jelitowo-  
trzustkowa

# Grelina

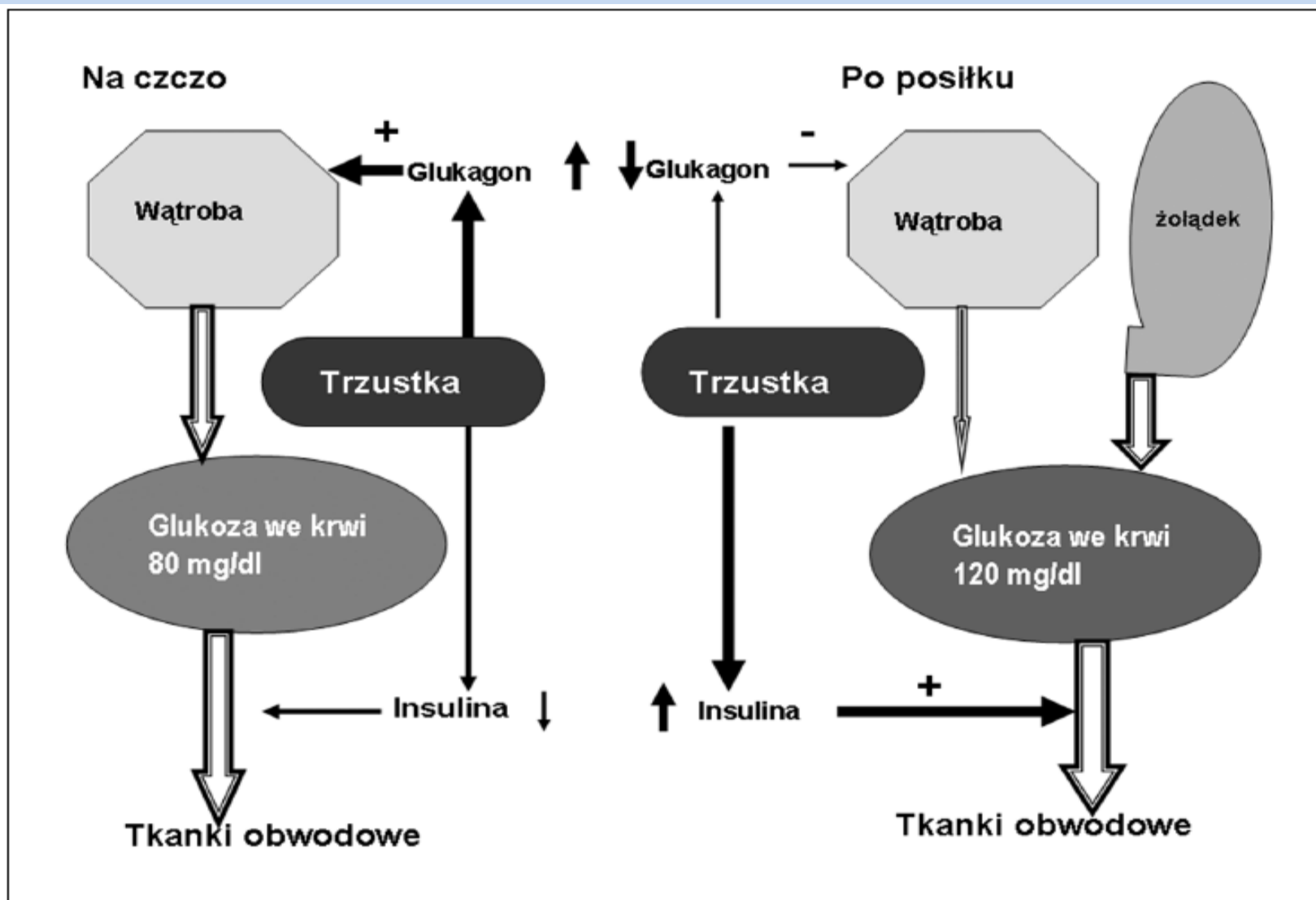
- Powstaje z prekursora – preprogreiliny, kodowanego przez gen ghrl, poprzez działanie enzymów: GOAT i PC1/3
- Odziałuje na komórki w wyniku wiązania z jej receptorem: GHS-R
- Występują różne formy greliny, m in. desacylowna (80% we krwi krążącej)
- Pobudza łaknienie
- Hamuje lipolizę
- Działa przeciwnie do leptyny, sprzyja otyłości
- Przyspiesza opróżnianie żołądka
- Pobudza uwalnianie GH

- ❑ Acylowana grelina jest uwalniana głównie z komórek endokrynowych X/A w żołądku, a w mniejszych ilościach z jelit, przysadki mózgowej, podwzgórza
- ❑ Acylowana izoforma greliny jest ligandem receptora dla GH, utrzymuje dodatni bilans energetyczny
- ❑ Desacylowana izoforma bierze udział także w ujemnym bilansie energetycznym, poprzez oddziaływanie na inne typy receptorów
- ❑ Izoformy greliny biorą udział w homeostazie glukozy i insuliny (↑ st. we krwi)



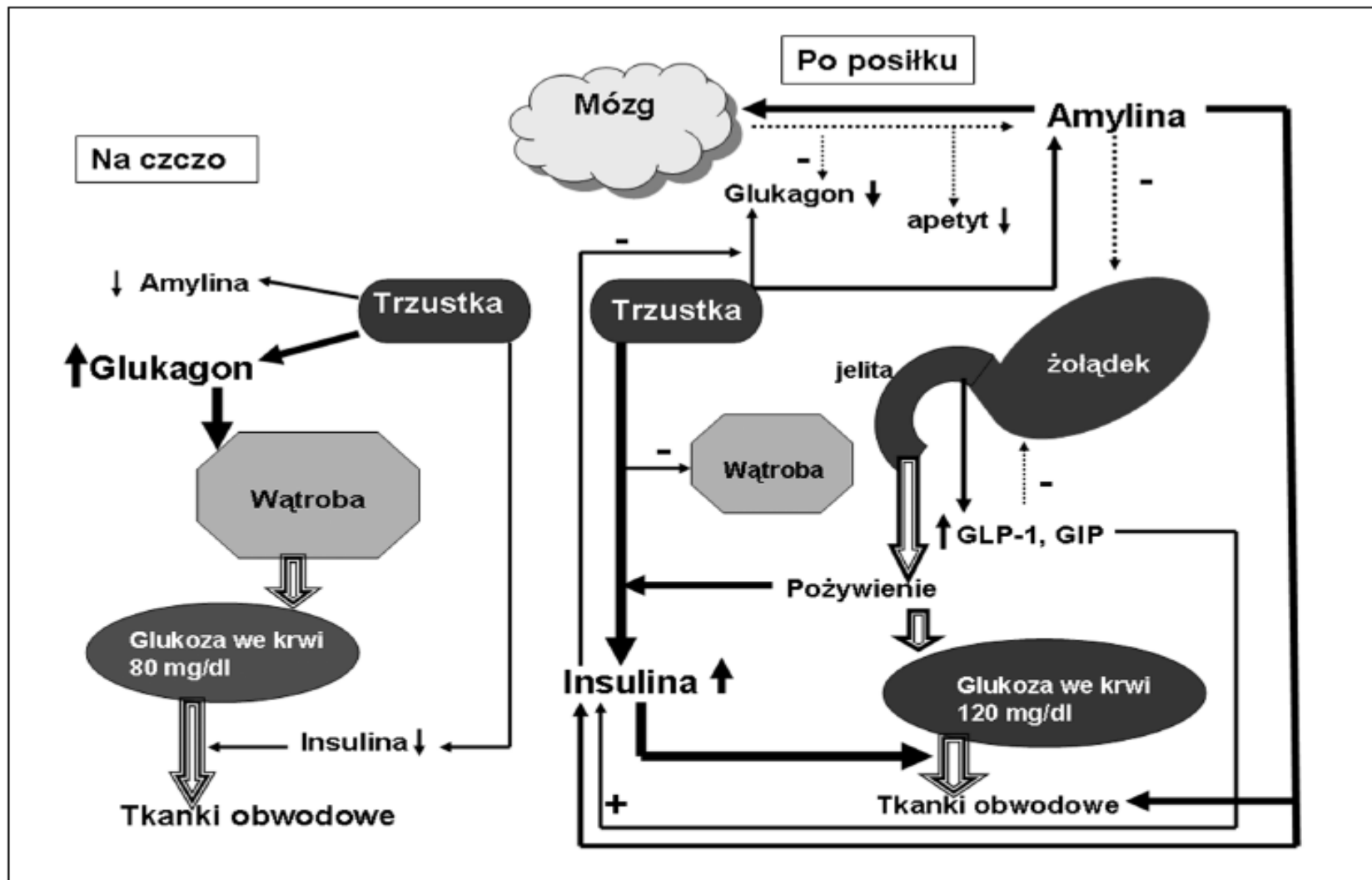
# Amylina

- Polipeptyd syntetyzowany w trzustce, wydzielany razem z insuliną i peptydem C z komórek  $\beta$
- Hamuje opróżnianie żołądka i wątrobową produkcję glukozy w okresie poposiłkowym, a także sekrecję glukagonu (indukowaną aminokwasami)
- Amylina ogranicza pojawianie się glukozy, podczas gdy insulina promuje znikanie glukozy z krążenia
- Amylina jest modulatorem syntezy glikogenu i zużycia glukozy w mm. szkieletowych, ma wpływ na wywołanie insulinooporności w tej tkance
- W normalnym metabolizmie, amyлина może działać w zgodzie z insuliną, jako sygnał do przełączenia miejsca dostępności węglowodanów z glikogenu do magazynów w tkance tłuszczowej przez uczynienie mm. szk. relatywnie insulinoopornymi (jednocześnie obligatoryjna dawka insuliny potrzebna do działania w obrębie tkanki tł. – niezmieniona)
- Syntetyczny analog amyliny – pramlintydyna, znajduje zastosowanie w terapii cukrzycy typu 1 i 2; stanowi dodatek do insulinoterapii, pozwala na drodze fizjologicznej poprawić kontrolę glikemii u pacjentów
- Deficyt amyliny, GLP-1 – prowadzi do akceleracji opróżniania żołądka



**Rycina 1**

**Rola insuliny i jej głównego antagonisty glukagonu w utrzymaniu homeostazy glukozy.** Na czczo dochodzi do zmniejszenia sekrecji insuliny i zwiększenia sekrecji glukagonu, prowadzi to do wzrostu wątrobowej produkcji glukozy, początkowo na drodze glikogenolizy a następnie glukoneogenezy. W okresie poposiłkowym następuje zwiększenie sekrecji insuliny i zmniejszenie sekrecji glukagonu, zmniejsza się wątrobowa produkcja glukozy, głównym źródłem glukozy we krwi staje się pożywienie.



**Rycina 2**

**Udział amyliny i hormonów inkretynowych (GLP-1 i GIP) w utrzymaniu homeostazy glukozy.** W okresie poposiłkowym obecność pokarmu w żołądku i jelicie prowadzi do wzrostu sekrecji insuliny, amyliny i GLP-1. Insulina powoduje wzrost zużycia glukozy w tkankach obwodowych, supresję sekrecji glukagonu i wątrobowej produkcji glukozy. Amylina zwalnia opróżnianie żołądka i prawdopodobnie na drodze działania ośrodkowego powoduje supresję poposiłkowej sekrecji glukagonu. Na modelach zwierzęcych stwierdzono również jej wpływ na redukcję przyjmowania pożywienia. GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka a także na drodze działania ośrodkowego także wpływa na redukcję apetytu.

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1)</li> <li>• Enteroglukagon (oksyntomodulina)</li> <li>• Żołądkowy peptyd hamujący (GIP)</li> <li>• Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)</li> <li>• Enkefalina</li> <li>• Cholecystokinina (CCK-8)</li> <li>• Somatostatyna</li> <li>• Amylina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ cAMP ↑ aktywność kinazy białkowej</li> <li>• ↑ <b>sekrecja insuliny</b> ↓ <b>sekrecja glukagonu</b></li> <li>• ↑ glikoliza      ↑ glukoneogeneza</li> <li>• ↑ <b>sekrecja insuliny</b></li> <li>• ↑ <b>sekrecja insuliny</b></li> <li>• ↑ <b>sekrecja insuliny</b></li> <li>• ↑ <b>glukagon</b></li> <li>• ↓ <b>insulina</b>      ↓ <b>glukagon</b></li> <li>• ↓ <b>sekrecja insuliny</b></li> <li>•    aktywność syntazy glikogenowej ↓</li> <li>•    aktywność fosforylasy glikogenowej ↑</li> <li>• ↑ uwalnianie mleczanu - resynteza do glukozy i glikogenu</li> </ul> |
|---|---|

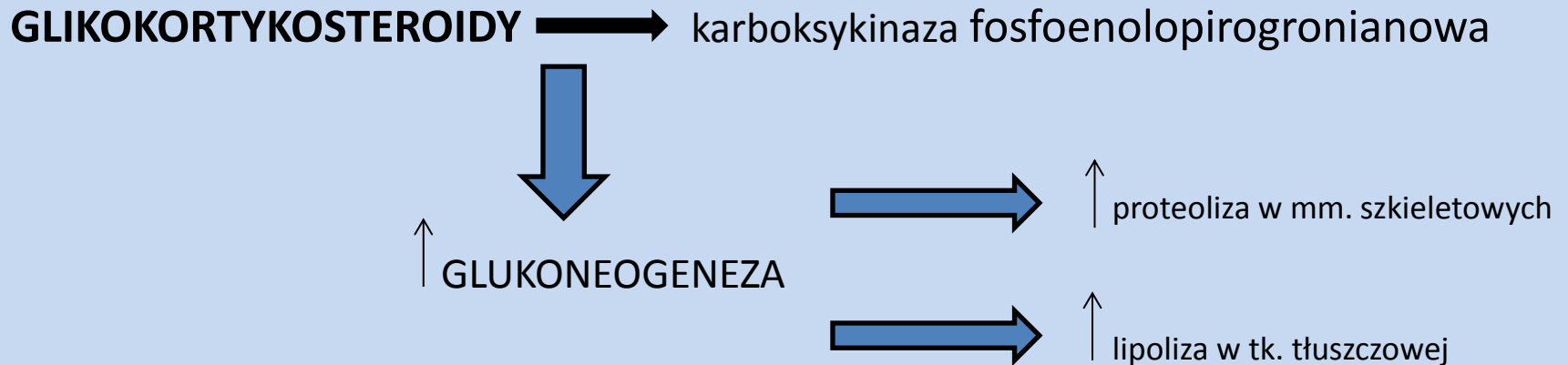
Rycina 3

Inkretynowy wpływ hormonów na sekrecję insuliny i glukagonu.

# Insulinooporność w chorobach metabolicznych i endokrynopatiach

# Hiperkortyzolemia

- ❖ ↑ st. glikokortykosteroidów
- ❖ Kliniczne objawy: otyłość, nadciśnienie tętnicze, hirsutyzm, objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia czynności gonad, **nieprawidłowości metaboliczne (występujące u ok. 40 – 90 % chorych) – nietolerancja glukozy, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej.**

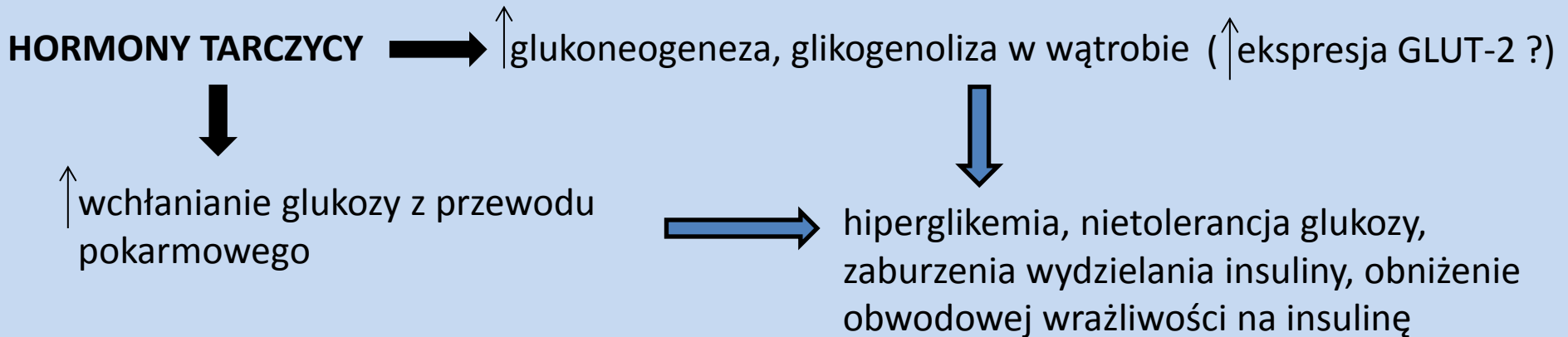


Charakter insulinooporności - postreceptorowy

# Nadczynność tarczycy

- ❖ ↑st. hormonów tarczycy i ekspresji ich działania w tkankach
- ❖ Objawy: chudnięcie, uczucie kołatania serca, zwiększona nerwowość, objawy hiperkatabolizmu, **zaburzona tolerancja węglowodanów (50 % chorych, 2 – 3 % - jawna cukrzyca)**

Mechanizm diabetogenny nie do końca jasny. W stanach tyreotoksykozy dochodzi do nasilenia obwodowej, w tym również wątrobowej insulinooporności



# Pierwotna nadczynność przytarczyc

- ❖ ↑st. parathormonu
- ❖ W związku z nadmiarem PTH - występuje hiperkalcemia
- ❖ Obraz: nawrotna kamica nerkowa, kamica dróg żółciowych, przewlekłe zapalenie trzustki, osteoporoza, depresja, **cukrzyca u 8 % chorych**

Długotrwały stan hiperkalcemii i hipofosfatemii wywołuje insulinooporność, hiperinsulinemię, ↓liczba receptorów insulinowych.

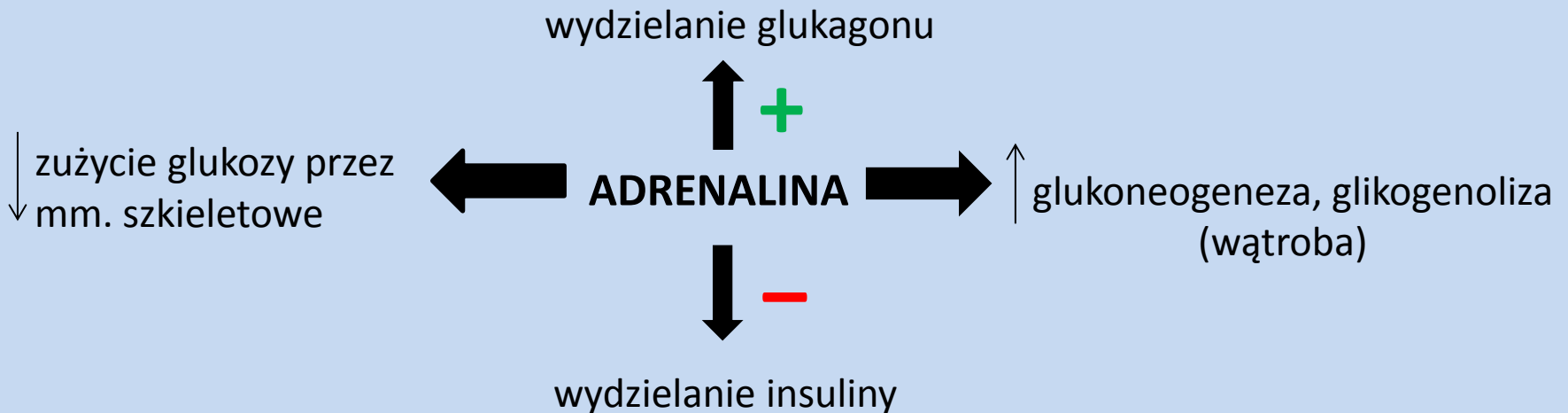
Leczenie operacyjne we wczesnym stadium rozwoju choroby powoduje unormowanie gospodarki węglowodanowej już w 8 tygodniu po operacji.



# Guz chromochłonny

- ❖ ↑Wydzielanie katecholamin
- ❖ W ok. 90 % zlokalizowany w nadnerczach (rdzeń)
- ❖ Objawy kliniczne: napadowe/chwiejne nadciśnienie tętnicze, szybka czynność serca z uczuciem kołatania, wzmożona potliwość, bóle głowy, błądź skóry, **u ok. połowy chorych występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej**

Guzy chromochłonne, w większości przypadków, wydzielają adrenalinę.



Jedynie chirurgiczne usunięcie guza może zmniejszyć nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

# Glucagonoma

- ❖ Wydzielania glukagonu z komórek nowotworowych wywodzących się z komórek A2 wysp trzustkowych
- ❖ Nowotwór złośliwy, dający przerzuty do wątroby, węzłów chłonnych, nadnerczy, kręgow
- ❖ Objawy: biegunki, zmniejszenie masy ciała, wędrujące nekrotyczne zapalenie skóry, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- ❖ **Występuje zaburzenie gospodarki węglowodanowej**



Wyrównanie metaboliczne uzyskiwane jest za pomocą insulinoterapii.

# VIPoma

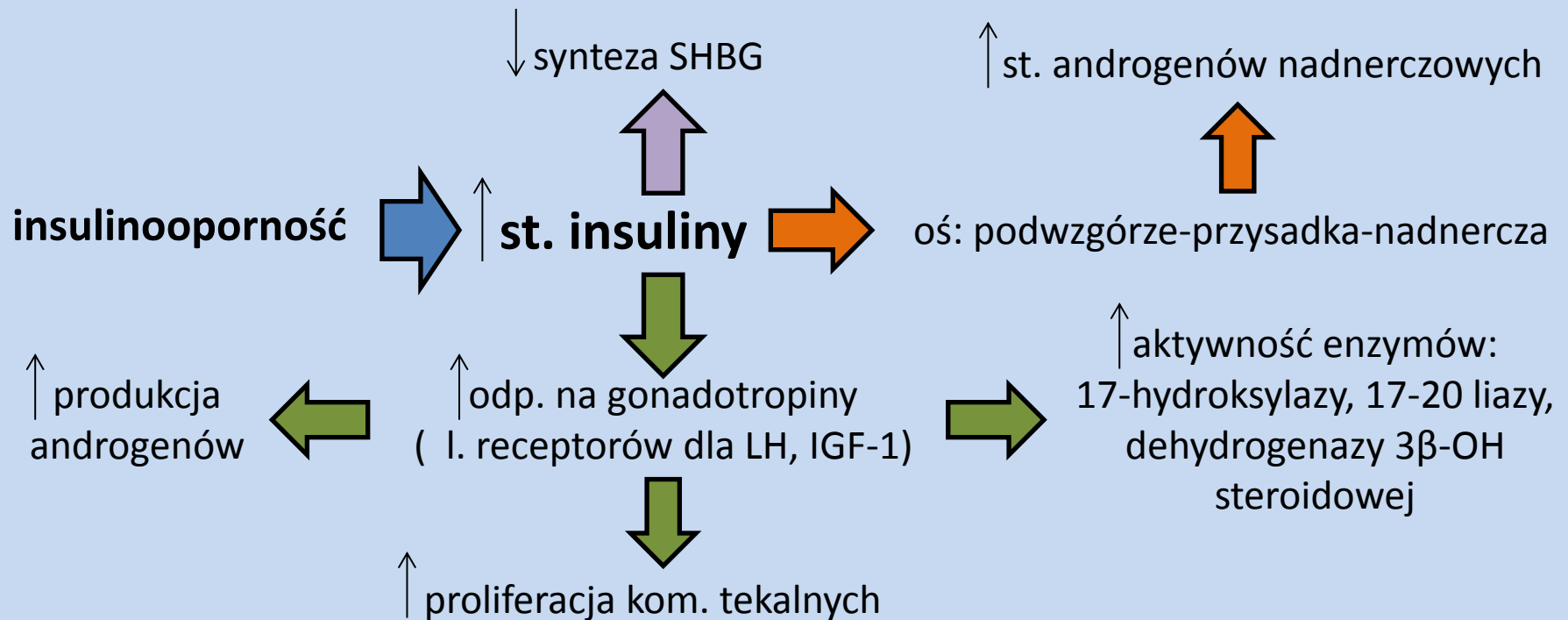
- ❖ ↑ Wydzielanie VIP
- ❖ Guz neuroendokryny trzustki, umiejscowiony najczęściej w jej ogonie
- ❖ Inne lokalizacje to m. in. : nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, jelito cienkie
- ❖ Blisko połowa przypadków daje przerzuty, najczęściej do wątroby
- ❖ Dominujące objawy: obfite, wodniste biegunki, prowadzące do odwodnienia, hipokaliemii, hipochlorhydrii, z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca, zasadowicą metaboliczną
- ❖ Inne objawy: hiperkalcemia, **upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca.**

Hiperglikemia → wtórnie do glikogenolitycznego działania VIP

Hipokaliemia → wpływ na insulinooporność

# Zespół policystycznych jajników

- ❖ Występuje u 5 % kobiet w wieku rozrodczym
- ❖ U ok. 50 % pacjentek występuje insulinooporność i hiperinsulinemia
- ❖ Otyłość sprzyja występowaniu insulinooporności
- ❖ Charakter: postreceptorowy



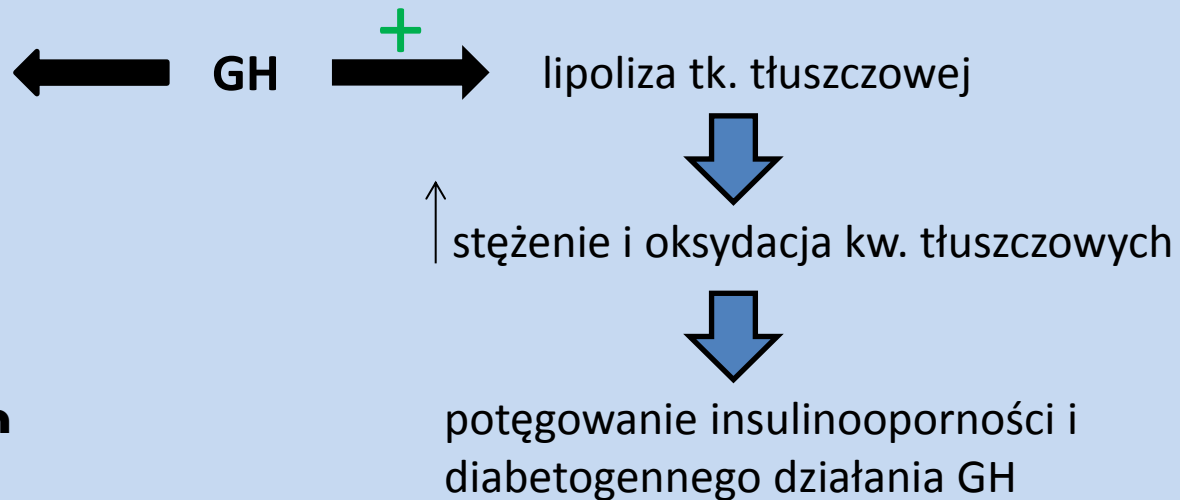
Prawdopodobne przyczyny patogenezy: podłoże genetyczne, m. in. gen receptora insuliny, gen substratu receptora insulinowego, gen VNTR.

# Akromegalia

❖ ↑ GH

- ❖ Dochodzi do przerostu tkanek miękkich, powiększenia narządów wewnętrznych, nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo – naczyniowych, zaburzeń w gospodarce węglowodanowej (cukrzyca – 13 – 30 % chorych, upośledzona tolerancja glukozy – 36 % chorych)
- ❖ Po wybiórczej adenomektomii, podaniu agonistów dopaminergicznych/somatostatyny – normalizacja st. GH, a także st. insuliny

zaburzenie działania insuliny na poziomie tkanek obwodowych i wątroby



✓ ↑ GH → ↑ cukrzyca

U podstaw ↓ hamowania produkcji glukozy przez wątrobę oraz ↓ hamowania zużycia glukozy w tkankach obwodowych - zaburzenie wytwarzania i działania przekaźnika II rz. receptora insulinowego. Liczba receptorów i powinowactwo do nich insuliny – bez zmian.

# Hiperprolaktynemia

- ❖ ↑ st. prolaktyny
- ❖ Występują zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a u mężczyzn mlekotok, impotencja, obniżenie libido
- ❖ Ze względu na podobieństwo strukturalne prolaktyny i GH, hiperprolaktynemii może towarzyszyć insulinooporność z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej

Przyczyny:

- mechanizm *down-regulation* receptorów insulinowych
- ↑ st. WKT

# Zespół metaboliczny

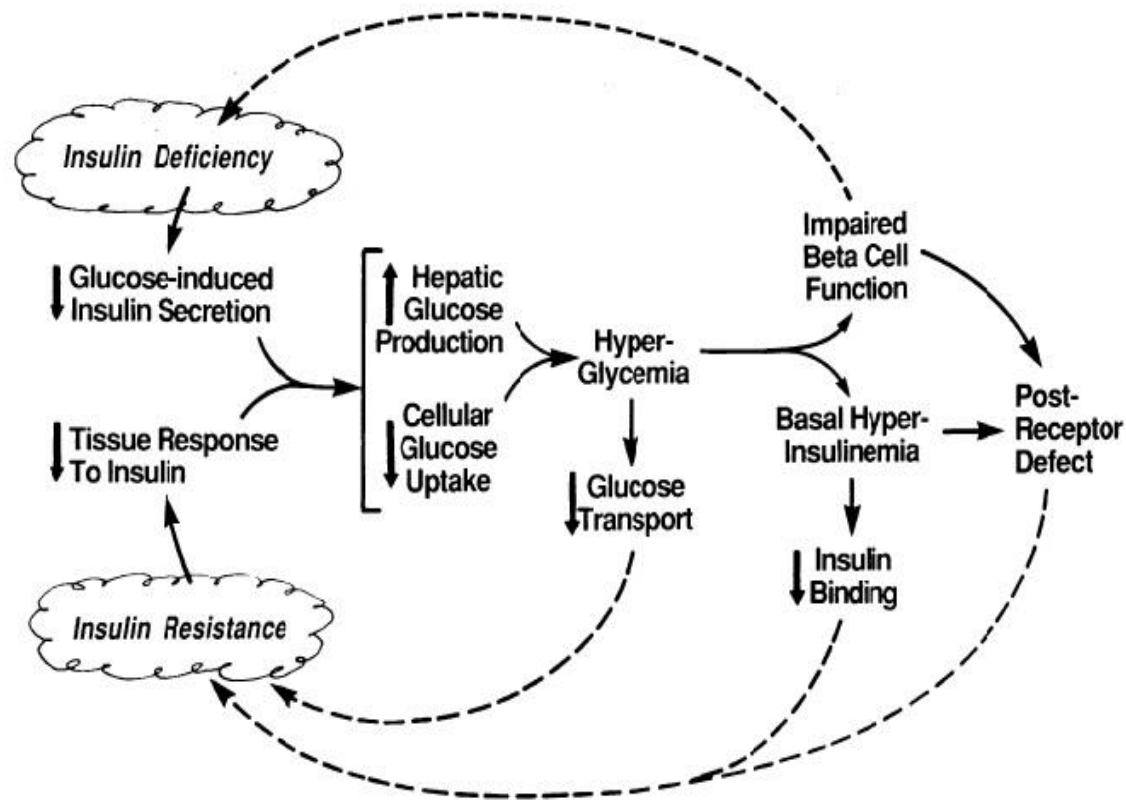
- ❖ Istotną rolę odgrywają czynniki: genetyczne i **środowiskowe**
  - Duże znaczenie ma polimorfizm genów związanych z jądrowymi receptorami PPAR $\gamma$
  - Geny kalpainy 10, rezystyny, transporterów glukozy w komórkach
  - **Brak aktywności fizycznej**
  - **Nieprawidłowe odżywianie skutkujące nadwagą, otyłością**
- ✓ Indukowana powyższymi czynnikami insulinooporność wynika głównie ze zmniejszonego zużycia glukozy przez komórki, co prowadzi do wzmożonej glukoneogenyzy wątrobie i hiperglikemii, a w końcu do kompensacyjnej hiperinsulinemii. Zaburzony zostaje stosunek insulina/proinsulina, na korzyść aterogenicznej proinsuliny. Sukcesywnie, stopniowemu uszkodzeniu podlegają komórki  $\beta$  trzustki, pojawia się jawna cukrzyca.

# Cukrzyca typu 2

- Insulinooporność i zaburzenia czynności wydzielniczej komórek  $\beta$  trzustki
- Powstawaniu insulinooporności sprzyjają zarówno czynniki środowiskowe jak i predyspozycje genetyczne
- Insulinooporność narastająca wraz z wiekiem i przyrostem masy ciała jest czasowo związana z nadmierną sekrecją insuliny
- Po utracie zdolności kompensacyjnych komórek trzustki do hipersekrecji insuliny, rozwija się hiperglikemia
- **Nadmiar tkanki tłuszczowej** (szczególnie gromadzona centralnie – „typu brzuszego”) **jest przyczyną zaburzeń gospodarki lipidowej, dysregulacji metabolizmu glukozy**, nadciśnienia tętniczego, gotowości prozakrzepowej
- **↑ Tkanka tłuszczowa - ↑ lipoliza - ↑ uwalnianie WKT - ↑ gromadzenie TAG w kom.**
- Dysregulacja metabolizmu, wzmożona produkcja glukozy w wątrobie, gromadzenie lipidów w tkankach insulinowrażliwych



- ↓ Aktywacja AMPK
- ↑ Produkcja malonylo-CoA, ↓  $\beta$ -oksydacja kw. Tłuszczowych
- ↑ Aktywacja PKC
- ↑ Synteza ceramidów
- Bezpośrednie hamowanie białka GLUT-4
- Adipocyty – uwalnianie licznych **cytokin** (IL-6, TNF- $\alpha$ ) i **adipokin** (rezystyna, grelina, adiponektyna, wisfatyna)



**Figure 8.** Pathogenetic sequence of events leading to the development of type 2 diabetes. Note that whether the primary defect initiating the glucose intolerance resides in the  $\beta$  cell or in the peripheral tissues, development of insulin resistance will eventually ensue or become aggravated, respectively. By the time that overt fasting hyperglycemia ( $>140$  mg/dL) develops, both impaired insulin secretion and severe insulin resistance are present. *Broken arrows* represent positive feedback loops, which result in self-perpetuation of primary defects. From DeFronzo. Diabetes 1988;37:667-87.

# Utajona cukrzyca autoimmunologiczna dorosłych (LADA)

- ❖ Wykazuje cechy cukrzycy typu 1 i 2
- ❖ Pacjentów z cukrzycą tego typu charakteryzują 3 cechy:
  1. Wiek rozpoznania – najczęściej między 35 i 45 rokiem życia
  2. Insulinooporność
  3. Zmniejszone wydzielanie insuliny i obecność przeciwciał przeciwwyspowych oraz przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego

# Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

- W histopatologicznym badaniu stwierdza się wielkokropelkowe stłuszczenie hepatocytów związane z nagromadzeniem TAG
- Nagromadzenie substancji tłuszczowych w cytoplazmie ponad 5 % hepatocytów
- W patogenezie choroby kluczową rolę odgrywają:
  - ❑ Stres oksydacyjny (związany z ↑ ekspresji cytochromu P450; prowadzi do niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, włóknienia tkanek)
  - ❑ Obwodowa insulinooporność
    - ❑ ↑ Lipoliza obwodowa
    - ❑ Hiperinsulinemia (↑ sekrecja insuliny, NIE: upośledzona degradacja)
    - ❑ ↑ Transport lipidów do wątroby
  - ❑ Upośledzona  $\beta$ -oksydacja lipidów w mitochondriach
  - ❑ Gromadzenie TAG w cytoplazmie!

# Choroby układu sercowo-naczyniowego

- Zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego
- Monocyty izolowane z krwi osób z insulinoopornością, wykazują zwiększone powinowactwo do śródbłonna naczyń, niezależnie od współwystępującego stężenia lipoprotein LDL
- Albuminuria
- ↑ Czynniki von Willebranda
- ↓ Synteza tlenku azotu (upośledzona funkcja rozkurczowa śródbłonna)
- ↑ IL-6
- ↑ CRP
- ↑ Aktywność endoteliny 1 (ekspresja genu)
- Proces zapalny
- Przerost i nadmierne obkurczanie mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych



insulinooporność



proces zapalny

\* Nasilenie procesu zapalnego i pośredni udział w rozwoju miażdżycy, a wywołanie insulinooporności w przewlekłym stanie zapalnym toczącym się w tkance tłuszczowej

Ciężkie postaci insulinooporności,  
związane z defektem receptora  
dla insuliny

# Insulinooporność typu A

Wykładniki fenotypowe / <i>Phenotype features</i>	Wykładniki biochemiczne / <i>Biochemical features</i>	Mechanizm molekularny / <i>Molecular mechanism</i>
<i>Insulinooporność typu A / Insulin resistance type A</i>		
<p>Dotyczy kobiet w młodszym wieku / <i>Affects younger women</i></p> <p>Hiperandrogenizm jajnikowy, zespół policystycznych jajników, wirylizacja, hirsutyzm / <i>Ovarian hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, virilisation, hirsutism</i></p> <p>Zaburzenia cyklu miesięczkowego oraz płodności / <i>Menstrual cycle and fertility disorders</i></p> <p>Rogowacenie ciemne skóry (<i>acanthosis nigricans</i>) / <i>Acanthosis nigricans</i></p> <p>Trądzik / <i>Acne</i></p>	<p>ciężka insulinooporność, cukrzyca / <i>severe insulin resistance, diabetes mellitus</i></p> <p>podwyższony poziom triglicerydów / <i>high level of triglycerides</i></p>	<p>mutacje w genie <i>INSR</i> kodującym receptor insuliny / <i>insulin receptor INSR gene mutations</i></p> <p>możliwe zaburzenia w działaniu insuliny na komórki docelowe / <i>target-cell defects in insulin action are also possible</i></p>



# Zespół Rabsona-Mendenhalla

Wykładniki fenotypowe / <i>Phenotype features</i>	Wykładniki biochemiczne / <i>Biochemical features</i>	Mechanizm molekularny / <i>Molecular mechanism</i>
<b>Zespół Rabsona-Mendenhalla / <i>Rabson-Mendenhall Syndrome</i></b>		
Objawy podobne do Insulinooporności typu A <i>Insulinresistance type A features</i>	insulinooporność / <i>insulin resistance</i>	mutacje w genie <i>INSR</i> kodującym receptor insuliny (dziedziczenie autosomalne recesywne) / <i>insulin receptor INSR gene mutations (autosomal recessive inheritance)</i>
Zaburzenia rozwoju fizycznego, dysmorficzne cechy twarzy: duże uszy, charakterystyczny kształt ust, prognatyczna szczęka <i>Physical development disorders, facial dysmorphic features: large ears, characteristic lips' shape, prognatic jaw</i>	hipoglikemia na czczo, poposiłkowa hiperglikemia / <i>fasting hypoglycemia, postprandial hyperglycemia</i>	możliwe zaburzenia w działaniu insuliny na komórki docelowe oraz inne zaburzenia <i>target-cell defects in insulin action and other defects are also possible</i>
Zmiany w uzębieniu (dysplazja, przedwczesne uzębienie) <i>Dental disorders (dysplasia, precocious dentition)</i>	hiperinsulinemia i utrzymująca się hiperglikemia / <i>hyperinsulinemia and persistent hyperglycemia</i>	
Opóźnione wzrastanie / <i>Growth retardation</i>	kwasica ketonowa / <i>diabetic ketoacidosis</i>	
Nadmierne owłosienie ciała / <i>Hypertrichosis</i>		
Zgrubienie i rogowacenie ciemne skóry ( <i>acanthosis nigricans</i> ) / <i>Acanthosis nigricans</i>	zaburzenia wydzielania melatoniny / <i>melatonin secretion changes</i>	
Przyśpieszone dojrzewanie płciowe, torbielowatość jajników, wirylicacja, hirsutyzm / <i>Precocious puberty, polycystic ovaries, virilisation, hirsutism</i>	podwyższony poziom enzymów wątrobowych <i>elevated level of liver enzymes</i>	
Przerost przysadki, hiperplazja szyszynki / <i>Pituitary hypertrophy, pineal hyperplasia</i>	obniżone stężenie IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, ALS <i>lowered level of IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, ALS</i>	
Nieprawidłowości w budowie i funkcjonowaniu nerek / <i>Renal disorders and malfunction</i>	nieprawidłowości w odpowiedzi na hormon wzrostu / <i>abnormal growth hormone response</i>	
Śmierć w pierwszej lub drugiej dekadzie życia w wyniku postępującej kwasicy ketonowej / <i>Death in the first or second decade of life due to the developing diabetic ketoacidosis</i>		

Zespół Donohue'a

Wykładniki fenotypowe / <i>Phenotype features</i>	Wykładniki biochemiczne / <i>Biochemical features</i>	Mechanizm molekularny / <i>Molecular mechanism</i>
<b>Zespół Donohue'a (leprechaunizm, krasnoludkowatość) / <i>Donohue Syndrome (leprechaunism)</i></b>		
Zaburzenia rozwoju wewnątrzmacicznego / <i>Intrauterine growth retardation</i>	najcięższa postać insulinooporności / <i>the most severe form of insulin resistance</i>	mutacje w genie INSR kodującym receptor insuliny (dziedziczenie autosomalne recesywne) / <i>insulin receptor INSR gene mutations (autosomal recessive inheritance)</i>
Niska masa urodzeniowa / <i>Low birth weight</i>	hiperinsulinemia, hiperglikemia / <i>hyperinsulinemia, hyperglycemia</i>	
Opóźnione wzrastanie w okresie pozamacicznym / <i>Postnatal growth retardation</i>	brak kwasicy ketonowej / <i>lack of diabetic ketoacidosis</i>	niewykluczone mutacje w innych genach receptorów dla czynników wzrostu lub kodujących białka zaangażowane w procesy transdukcji sygnałów wspólnych szlaków metabolicznych, w których te czynniki uczestniczą / <i>mutations in other genes encoding for growth factors receptors or signal transduction proteins of common pathways in which growth factors also contributes are also possible</i>
Przerost mięśnia sercowego, wątroby, śledziony, jajników / <i>Cardiomyopathy, liver, spleen and ovaries hypertrophy</i>		
Upośledzenie umysłowe / <i>Mental retardation</i>		
Rysy twarzy przypominające elfa / <i>Elf-like face features</i>		
Nadmierne owłosienie ciała / <i>Hypertrichosis</i>		
Zanik tkanki tłuszczowej / <i>Depletion of adipose tissue</i>		
Powiększone męskie narządy płciowe / <i>Sexual organs enlargement</i>		
<b>Śmierć w pierwszych latach życia w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie / <i>Death in the first several years of life during infancy and in the early childhood</i></b>		

# Metody badań insulinooporności

## Metody bezpośrednie:

1. Metoda klamry metabolicznej
2. Test tolerancji insuliny
3. Test supresji insuliny endogennej

## Metody pośrednie:

1. Współczynnik insulinemia/ glikemia
2. Wskaźnik HOMA-IR
3. Wskaźnik QUICKI
4. Wskaźnik Matsudy
5. Dożylny test tolerancji glukozy
6. Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą
7. Metoda Bergmana

# Metoda klamry metabolicznej

Dokładne i powtarzalne badanie, „złoty standard” w oznaczaniu insulinooporności”.

Zasadą tej metody jest oznaczenie ilości glukozy, jaka musi być podana pacjentowi, aby utrzymać stałą wartość glikemii w trakcie 120-minutowego wlewu insuliny.

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.

Wielkość wychwyty glukozy przez komórki organizmu w jednostce czasu określa się jako wartość M (mg/kg/min lub mmol/kg/min).

# Test tolerancji insuliny

Służy do oceny insulinowrażliwości na podstawie reakcji na podaną insulinę.

W niektórych sytuacjach można oczekiwać zwiększonej wrażliwości na podaną insulinę, np. w przypadku występowania u pacjenta zaburzeń związanych z wydzielaniem hormonów antagonistycznych względem insuliny.

Test niesie ze sobą ryzyko hipoglikemii, stąd wskazane jest przeprowadzenie go we wstępnej ocenie insulinowrażliwości.



# Test supresji insuliny endogennej

W teście tym blokuje się wydzielanie insuliny przez podawanie adrenaliny i propranololu. U osób z insulinoopornością glikemia osiąga wyższe wartości.

Wyniki testu mogą być zafałszowane przy wysokich wartościach glikemii, ze względu na wydalanie glukozy przez nerki, a podczas przeprowadzania testu mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca. Celem uniknięcia tych powikłań możliwe jest zastosowanie somatostatyny, aby zablokować wydzielanie insuliny endogennej.

# Współczynnik insulinemia/glikemia

Obliczany jest jako iloraz stężenia insuliny (mj./l) i glukozy we krwi (mg/dl).

Wynik  $> 0,3$  – oznacza insulinooporność.

Współczynnik ten można zastosować zarówno w warunkach podstawowych, jak i podczas doustnego testu tolerancji glukozy.

Ograniczeniem tej metody jest zaburzenie wydzielania insuliny endogennej.

# Wskaźnik HOMA-IR

*(Homeostasis Model Assessment)*

Jest to model matematyczny, który oblicza się według wzoru:

$$R = \text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)} / 22,5$$

Umożliwia on ocenę wskaźnika R w warunkach podstawowych.

Wartość  $R > 0,91 \pm 0,38$  – wskazuje na insulinooporność

# Wskaźnik QUICKI

*(Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)*

Wskaźnik ten oblicza się według wzoru:

$1/(\log \text{ insulinemii na czczo } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glikemii na czczo } (\text{mmol/l}))$

Wynik  $< 0,34$  świadczy o insulinooporności

# Wskaźnik Matsudy

Wskaźnik ten wyrażony jest wzorem:

$100000 / \sqrt{\text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mg/dl)} \times \text{średnia wartość glikemii w OGTT} \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT}}$

O insulinooporności świadczyć może wskaźnik  $< 7,3$

\*OGTT – *oral glucose tolerance test*

# Dożylny test tolerancji glukozy

W teście tym wyznacza się współczynnik tkankowej asymilacji glukozy K, wyrażający odsetek glukozy, która w ciągu 1 minuty zniknie z przestrzeni pozakomórkowej.

Test przeprowadza się, podając glukozę w dawce 0,33 g/kg w szybkim wlewie oraz mierząc stężenie glukozy: przed rozpoczęciem testu oraz co 10 minut w pierwszej godzinie testu.

Wartość K u osób z prawidłową tolerancją glukozy wynosi: 1,5-2,5

Wartość  $< 1,5$  przy jednoczesnym prawidłowym/podwyższonym stężeniu insuliny w osoczu przemawia za insulinoopornością.

# Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą

W tym teście wyznacza się współczynnik asymilacji tkankowej K. W tym celu podaje się dożylnie glukozę w dawce 0,33 g/kg mc. oraz powtarza się podawanie glukozy w tej samej dawce łącznie z insuliną (0,1 j./kg mc.).

Różnica między wartościami K będzie dostarczać informacji na temat działania insuliny egzogennej.

# Metoda Bergmana

W tej metodzie osoba badana otrzymuje glukozę dożylnie, w dawce 0,3 g/kg mc. Następnie, po upływie 20 minut podajemy dożylnie tolbutamid. Dawkę tolbutamidu dostosowuje się do wskaźnika masy ciała. W ciągu 3 godzin testu dokonujemy 26 oznaczeń insulinemii i glikemii we krwi żyłnej.

Na podstawie otrzymanych wyników oraz modelu zaproponowanego przez Bergmana wyznacza się współczynnik wrażliwości tkanek na insulinę.



# Podsumowanie

- ✓ Otyłość, cukrzyca typu 2
- ✓ Zwiększona aktywność antagonistów insuliny (endokrynopatie)
- ✓ Defekty genetyczne, molekularne podłoże powstawania insulinooporności, badania naukowe

# Piśmiennictwo

- Bańkowski E.: *Biochemia*, Wrocław 2009
- Konturek S.: *Fizjologia człowieka*, Warszawa 2007
- Sawicki W.: *Histologia*, Warszawa 2009
- Bar-Andziak E., Dąbrowska Marta, Szydlarska D.: *Adiponektyna a insulinooporność i miażdżyca. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 3. 186-191*
- Pupek-Musialik, Szulińska M.: *Rezystyna – rola w rozwoju insulinooporności – fakty i kontrowersje.* <http://www.nt.viamedica.pl>
- Kwiecińska D., Zdrojewicz Z.: *Rezystyna – nowy hormon tkanki tłuszczowej. Adv. Clin. Exp. Med. 2003, 12, 5, 665-668*
- Gogga P, Karbowska J., Meissner W.: *Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów. Postępy Hig. Med. Dosw. (online), 2011; 65: 255-262*
- Płatek A., Szymański F.: *Wisfatyna – wróg czy przyjaciel? Polski Przegląd kardiologiczny 2012, 14(3): 209-212*
- Kemonia H., Matowicka-Karna J., Polińska B.: *Rola greliny w organizmie. Postępy Hig. Med. Dosw. (online), 2011; 65: 1-7*
- Grzełkowska-Kowalczyk K., Wieteska-Skrzeczyńska W.: *Molekularne mechanizmy insulinooporności – ich znaczenie w powstawaniu cukrzycy typu 2.*
- Niedziela M, Rojek A.: *Defekt receptora insuliny jako przyczyna zespołu Rabsona-Mendenhalla i innych rzadkich postaci insulinooporności. Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2010, 16, 3, 205-212*
- Grzesiuk W., Szydlarska D.: *Insulinooporność w endokrynopatiach. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 38-44*
- Wańkowicz Z., Wesołowski P.: *Insulinooporność – metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. Nefrol. Dial. Pol. 2011, 15, 243-246*
- Mandeep Bajaj, Ralph DeFronzo: *Metabolic and molecular basis of insulin resistance. J Nucl Cardiol 2003; 10: 311-23*

Pytania?

Dziękuję za uwagę!

