Metabolički sindrom

Ćurić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:172598

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Ivana Ćurić

Metabolički sindrom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju *Klinička biokemija s hematologijom* Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je na *Zavodu za medicinsku biokemiju i hematologiju*, pod stručnim vodstvom *izv. prof. dr. sc. Roberte Petlevski*.

ZAHVALA

Hvala dragom Bogu što mi je darovao zvanje farmaceuta i nadam se da će moja znanja biti na korist ljudima.

Posebna zahvala mentorici izv. prof. dr. sc. Roberti Petlevski na prijateljskom pristupu i stručnoj pomoći bez koje ovaj rad ne bi ugledao svjetlo dana.

Najljepše hvala mom dragom mužu koji je uvijek vjerovao u mene, podržavao me u svakom trenutku i koji je najviše zaslužan za ovaj uspjeh.

Hvala mom sinu koji mi je bio i ostao bezgranična motivacija.

Hvala cijeloj obitelji, prijateljima, kolegama i profesorima

SADRŽAJ

1.UVOD.....1
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....2
3. MATERIJALI I METODE.....3
4. REZULTATI I RASPRAVA.....4
4.1. Povijest metaboličkog sindroma.....4
4.2. Inzulinska rezistencija.....7
4.2.1. Inzulin i njegovo djelovanje unutar stanice.....8
4.2.2. Inzulinska rezistencija i njezini uzroci.....11
4.2.2.1. Metabolizam ugljikohidrata.....13
4.2.2.2. Metabolizam masti i dislipidemija.....13
4.2.2.3. Arterijska hipertenzija.....17
4.2.2.4. Nealkoholna masna jetra i nealkoholni steatohepatitis.....18
4.2.2.5. Policistični ovariji (PCO).....19
4.2.2.6. Poremećaji koagulacije i fibrinolize.....20
4.2.2.7. Upala.....21
4.2.2.8. Endotel i njegova funkcija.....21
4.2.2.9. Maligne bolesti.....22
4.3. Visceralna debljina.....23
4.4. Šećerna bolest.....26
4.4.1. Općenito o šećernoj bolesti.....26
4.4.2. Vrste šećerne bolesti.....28
4.4.2.1. Šećerna bolest tipa 1.....28
4.4.2.2. Šećerna bolest tipa 2.....29
4.4.3. Komplikacije šećerne bolesti.....31
4.4.4. Dijagnostika šećerne bolesti.....32
4.4.4.1. Predijabetes.....34
4.4.5. Liječenje šećerne bolesti.....36
4.5. Liječenje metaboličkog sindroma.....39
4.5.1. Dijagnostički pristup u liječenju metaboličkog sindroma.....39
4.5.2. Terapijski pristup u liječenju metaboličkog sindroma.....40
4.5.2.1. Dijeta i prehrana bolesnika sa metaboličkim sindromom.....40
4.5.2.2. Terapija lijekovima u bolesnika sa metaboličkim sindromom.....42

4.5.2.3. Operativno liječenje u bolesnika sa metaboličkim sindromom.....44
5. ZAKLJUČCI.....45
6. LITERATURA.....48
7. SAŽETAK/ SUMMARY.....50
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....52

1. UVOD

Istovremena prisutnost metaboličkih čimbenika rizika za šećernu bolest tipa 2 i kardiovaskularnu bolest (abdominalna pretilost, hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija) ukazuju na postojanje metaboličkog sindroma. Iako je povećana kardiovaskularna ugroženost osoba sa šećernom bolešću, dislipidemijom, hipertenzijom i debljinom prepoznata još tridesetih godina prošlog stoljeća, mnogo je vremena bilo potrebno da se ovi poremećaji etabliraju kao sindrom sa specifičnim dijagnostičkim i terapijskim indikacijama.

Proučavanjem patofiziološke pozadine metaboličkog sindroma, inzulinska rezistencija je prepoznata kao zajednički nazivnik metaboličkih i hemodinamskih poremećaja, istodobno prisutnih u jednoj osobi i odgovornih za povišeni kardiovaskularni rizik. Iako se zbog velikog javnozdravstvenog značenja naglašava njezina veza sa šećernom bolešću i kardiovaskularnim incidentima, inzulinska rezistencija povezana je i sa velikim brojem drugih kliničkih entiteta.

Drugi važan patofiziološki čimbenik metaboličkog sindroma je visceralna debljina koja je povezana sa inzulinskom rezistencijom, arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, dijabetesom i intolerancijom glukoze. Neki autori smatraju da visceralna debljina prethodi inzulinskoj rezistenciji generirajući navedene poremećaje, pa odgovor na pitanje, koji je od ova dva čimbenika primaran u patogenezi metaboličkog sindroma, i dalje ostaje otvoren.

Pretjeranim unosom kalorija i sjedilačkim načinom života metabolički sindrom se pretvara u sve veći i češći zdravstveni problem u svijetu pa tako i u Republici Hrvatskoj. Brojne komplikacije koje se pojavljuju kao posljedica metaboličkog sindroma značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika, a uz to predstavljaju i velik socioekonomski teret za same države. Procjenjuje se da oko četvrtina svjetske populacije odraslih osoba ima metabolički sindrom, a učestalost raste među djecom i mladima zbog rastuće debljine u sve ranijoj dobi. Abdominalni tip pretilosti prepoznat je kao čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, a smatra se ključnim čimbenikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2.

Etiologija nastanka metaboličkog sindroma uključuje kompleksnu interakciju genetičkih i metaboličkih te okolišnih čimbenika. Među okolišnim čimbenicima, veliku ulogu i važnost u prevenciji i terapiji metaboličkog sindroma ima adekvatna prehrana. Kod ciljanog liječenja metaboličkog sindroma posebna pažnja se daje što većem poboljšanju osjetljivosti na inzulin te prevenciji i ublažavanju metaboličkih i kardiovaskularnih nepravilnosti. Stoga nutritivna terapija može rezultirati smanjenjem svih metaboličkih čimbenika rizika jer uključuje smanjenje i održavanje tjelesne mase, tjelesnu aktivnost i adekvatan prehrambeni model.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Cilj ovog rada je pokazati patofiziološku pozadinu metaboličkog sindroma, povezanost s inzulinskom rezistencijom i visceralnim oblikom pretilosti. Također se ovaj rad bavi sa učincima inzulinske rezistencije i visceralne debljine. Opisano je kako inzulinska rezistencija utječe na metabolizam ugljikohidrata i masti, arterijsku hipertenziju, nealkoholnu masnu jetru, poremećaje koagulacije i fibrinolize, upalu, endotelnu funkciju i maligne bolesti. Komplikacije koje su posljedica metaboličkog sindroma kao što su kardiovaskularna oboljenja i dijabetes tipa 2 značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika i predstavljaju socioekonomski teret. Cilj ovog rada je pokazati smjernice kako bismo spriječili nastajanje metaboličkog sindroma, kako bismo usporili progresiju i kako bismo ga adekvatno liječili. Jedan od ciljeva ovog rada je i pokazati da je u terapiji ove bolesti najznačajnija promjena životnih navika, vezana uz mijenjanje prehrambenih navika i povećanje fizičke aktivnosti.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu kao izvor članaka korištena je baza podataka PubMed. PubMed je slobodno dostupna tražilica za Medline, najpoznatiju medicinsku bibliografsku bazu. Medline je pretraživan pomoću ključnih riječi i postavljanja prikladnih kriterija za selekciji članaka. Za pretraživanje je korišteno više kombinacija ključnih riječi.

Ključne riječi:

1. pretraživanje: metabolic syndrome

2. pretraživanje: metabolic syndrome, insulin

3. pretraživanje: metabolic syndrome, cardiovascular disease

4. pretraživanje: metabolic syndrome, diabetes

5. pretraživanje: metabolic syndrome, treatment

Prilikom svakog pretraživanja za eliminaciju su korišteni isti kriteriji:

-vrsta (species): istraživanja provedena na ljudima (humans)

-tip članka (article type): klinička ispitivanja (clinical trials)

Dio članaka je eliminiran na temelju naslova članka, nakon čitanja sažetka te nakon čitanja cijelog članka.

U ovom radu su također korišteni članci iz časopisa Medix. Medix je specijalizirani medicinski dvomjesečnik. Članci su odabrani pomoću tražilice nakon upisivanja ključnih riječi: metabolički sindrom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

Metabolički sindrom je skup visokorizičnih čimbenika koji vode ka razvoju kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2 koje su glavni uzrok smrtnosti u svijetu. Razvoj metaboličkog sindroma teče postupno i njegov nastanak je moguće spriječiti. Dva najvažnija patofiziološka čimbenika koji uzrokuju razvoj metaboličkog sindroma su periferna inzulinska rezistencija i visceralna debljina. Oba su stanja povezana sa intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, poremećajem u koagulaciji i fibrinolizom te disfunkcijom endotela. Proučavanjem patogeneze metaboličkog sindroma, inzulinska rezistencija se prikazuje kao zajednička poveznica metaboličkih i hemodinamičnih poremećaja unutar ljudskog organizma i kao glavni čimbenik za povišeni kardiovaskularni rizik. Visceralna debljina drugi je važan patološki čimbenik metaboličkog sindroma i prema nekim stručnjacima prethodi inzulinskoj rezistenciji generirajući navedene poremećaje i ostavlja pitanje otvorenim koji je čimbenik primaran u razvoju metaboličkog sindroma iako se danas slikovito kaže da je inzulinska rezistencija srž, a debljina klinička manifestacija metaboličkog sindroma (Smirčić-Duvnjak, 2004).

4.1. Povijest metaboličkog sindroma

Početkom 30-tih godina proteklog stoljeća uočeno je da se u inzulin-neovisnih dijabetičara često javljaju ateroskleroza, hipertenzija i pretilost pri čemu su se ta stanja smatrala komplikacijom dijabetesa. Profesor Gaetano Crepaldi je 1967. godine prvi uočio da se u mnogo ljudi istovremeno javljaju pretilost, hipertenzija, dislipidemija i šećerna bolest. Zatim je Jarrett 1984. predložio da su dijabetes tipa 2 i kardiovaskularne bolesti dva zasebna rizična stanja koja su posljedica neregulirane glikemije. Američki endokrinolog Gerald M. "Jerry" Reaven 1988. uvodi pojam «sindrom X» koji uključuje više varijabli, među kojima su periferna inzulinska rezistencija, dislipidemija, hipertenzija i disglikemija (Šarići sur., 2013). Naziv metabolički sindrom se javlja prilikom nezadovoljstva gore spomenutim nazivom jer je sličan već postojećem kardiološkom sindromu X. Razni pokušaji definiranja sindroma X s rizikom nastanka koronarnih bolesti i dijabetesa tipa 2 i prepoznate povezanosti brojnih metaboličkih poremećaja, rezultiraju velikom zainteresiranosti stručnjaka i znanstvenika za to područje i rastom velikog broja radionica i konferencija o metaboličkom sindromu. Takav veliki interes je nužno doveo i do samog naziva i definicije metaboličkog sindroma Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), Europske grupe za istraživanje inzulinske rezistencije

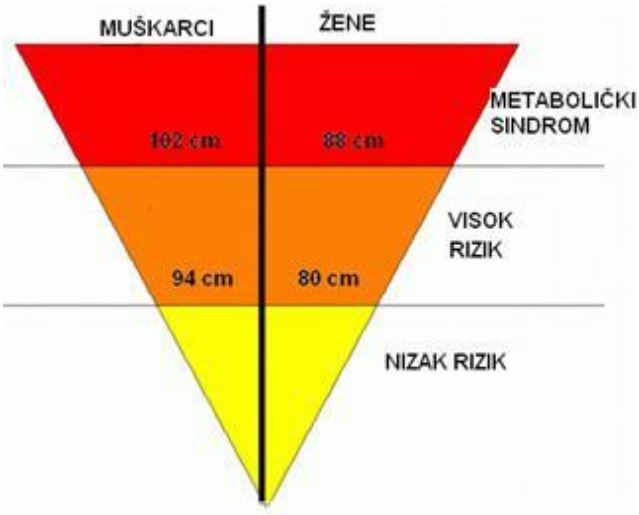
(EGIR) te Nacionalnog programa SAD-a obrazovanja o kolesterolu, Panel liječenja za odrasle III (NCEP ATP III).

Prvu formalnu definiciju metaboličkog sindroma dala je Svjetska zdravstvena organizacija (dalje WHO) 1998. godine i postavila kriterije za njegovu dijagnozu. Radna definicija WHO-a iz 1999. godine kao osnovni uvjet dijagnoze metaboličkog sindroma postavlja poremećenu toleranciju glukoze ili inzulinsku rezistenciju. Osnovni problem ove definicije je nepraktičnost: rutinsko određivanje inzulinske rezistencije clamp tehnikama nije moguće. Uz inzulinsku rezistenciju, ova definicija zahtijeva još najmanje dva od sljedećih kriterija: mikroalbuminurija, hipertenzija, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL-a i pretilost.

Za razliku od WHO-a, Europska grupa za istraživanje inzulinske rezistencije i Nacionalni program SAD-a obrazovanja o kolesterolu, Panel liječenja za odrasle III koji su donijeli svoju definiciju metaboličkog sindroma, nisu zahtijevali prisutnost inzulinske rezistencije nego pojavu tri od pet čimbenika rizika: abdominalna pretilost, povišena koncentracija triglicerida, snižena koncentracija HDL-a, povišen krvni tlak i povišenu koncentraciju glukoze natašte (Pavlić Renar i Aganović, 2011). Postojeće smjernice bile su neefikasne u praksi jer su davale oprečne rezultate, a postojao je i problem u uspoređivanju različitih studija koje su koristile različite definicije.

Tako NCEP ATP III kriteriji, koji su razvijeni sa primarnom idejom primjenjivosti u ambulantnom okruženju, definiraju metabolički sindrom kao prisutnost bilo koja tri od sljedećih pet obilježja:

1. abdominalna pretilost, definirana kao opseg struka kod muškaraca > 102 cm i kod žena > 88 cm,
2. razina triglicerida u serumu ≥ 1,7 mmol/L ili primjena lijekova za liječenje povišene razine triglicerida,
3. razina HDL-kolesterola u serumu < 1 mmol/L kod muškaraca i <1,3 mmol/L kod žena ili primjena lijekova za liječenje preniske razine HDL-kolesterola,
4. arterijski tlak ≥ 130/80 mmHg ili primjena lijekova za povišeni arterijski tlak,
5. razina glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/L ili primjena lijekova za povišenu razinu glukoze u krvi (Bergovec i Vražić, 2011).



Slika 1. Abdominalna pretilost definirana kao opseg struka

Iz tih razloga Međunarodna federacija za dijabetes 2005. godine daje vlastitu definiciju metaboličkog sindroma te je te iste godine zajedno sa Američkim institutom za srce/Institut za srce, pluća i krv pokušala uskladiti postojeću definiciju. IDF je odustao od kriterija inzulinske rezistencije koji je dao WHO, ali je zahtijevao postojanje abdominalne pretilosti kao jednog od pet čimbenika za dijagnozu jer on upravo visoko korelira s inzulinskom rezistencijom. Ostali čimbenici su se podudarali sa kriterijima NCEP ATP III.

Centralna pretilost je osnovna sastavnica u ovoj definiciji, koja uključuje i različite referentne vrijednosti opsega struka u različitih rasa/etničkih skupina. Prema ovoj definiciji, metabolički sindrom je prisutan u osoba koje imaju povećan opseg struka i bilo koja dva od sljedeća četiri kriterija:

1. razina triglicerida u serumu ≥ 1,7 mmol/L ili primjena lijekova za liječenje povišene razine triglicerida,
2. razina HDL-kolesterola u serumu < 1,03 mmol/L kod muškaraca i <1,29 mmol/L kod žena ili primjena lijekova za liječenje preniske razine HDL-kolesterola,
3. sistolički krvni tlak > 130 mmHg, dijastolički krvni tlak > 85 mmHg ili primjena lijekova za povišeni arterijski tlak,
4. razina glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/L, ili prethodno postavljena dijagnoza šećerne bolesti tipa 2; kod osoba sa povišenim razinama glukoze u krvi natašte preporučuje se učiniti oralni test tolerancije glukoze, međutim nije obavezno provođenje ovog testa.

AHA/NHLBI nije naveo abdominalnu pretilost kao obavezan rizični čimbenik, a ostali kriteriji su se slagali sa kriterijima IDF. Taj posljednji dogovor smatra da abdominalna pretilost nije ključan čimbenik za dijagnozu metaboličkog sindroma, već se traži pojava bilo koja tri od pet rizičnih čimbenika. Dogovor jedino nije postignut oko zajedničkih vrijednosti za mjerenje opsega struka. Vrijednosti koje koristi IDF za mjerenje struka (OS < 94 cm za muškarce, OS < 80 cm za žene) odgovaraju vrijednostima indeksa tjelesne mase od 25 kg/m2, dok vrijednosti koje koristi AHA/NHLBI (OS < 102 cm za muškarce, OS < 88 cm za žene) odgovaraju vrijednostima indeksa tjelesne mase od 30 kg/m2.

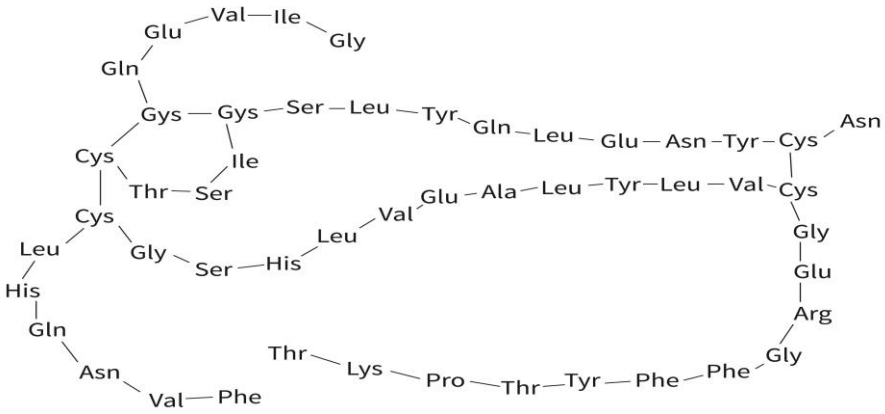
2007. godine izdaje se nova definicija metaboličkog sindroma u djece vezana uz pojavu epidemije pretilosti, ali i posljedično metaboličkog sindroma upravo iz razloga jer postojeće definicije nisu bile prikladne za tu skupinu.

Kao što je ranije navedeno, kardiovaskularna ugroženost osoba koja je povezana sa šećernom bolešću, dislipidemijom, hipertenzijom i pretilošću (debljinom), prepoznata je početkom 30-tih godina prošlog stoljeća ali je mnogo vremena bilo potrebno da se ovi poremećaji smatraju sindromom sa specifičnim dijagnostičkim i terapijskim implikacijama.

4.2. Inzulinska rezistencija

Za inzulinsku rezistenciju možemo reći da ona označava stanje u kojem inzulin, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti svoje unutarstanične učinke (Smirčić-Duvnjak, 2004)

4.2.1. Inzulin i njegovo djelovanje unutar stanice



Slika 2. Građa inzulina

Inzulin je polipeptidni hormon koji ima ključnu ulogu pri integraciji metabolizma hranjivih tvari. Izlučuju ga β stanice gušterače. Jednako su sastavljene molekule inzulina iz mnogih različitih vrsta, uključujući i čovjeka. Do toga zaključka je došao Frederic Sanger proučavajući goveđi inzulin pri čemu se on sastoji od dva lanca, A-lanca od 21 ostatka i B-lanca od 30 ostataka. Budući da se kasnije postavilo pitanje kako se sintetizira taj dvolančani protein, vršili su se pokusi kojima se pokušalo učiniti aktivni hormon od reduciranih A-lanaca i B-lanaca te da se ti lanci sintetiziraju odvojeno, združe kovalentnim interakcijama i da se stvore ispravne disulfidne veze. No, samo četiri posto molekula u pokusu sa inzulinom stvorilo je ispravne disulfidne veze te se posumnjalo da inzulin nastaje iz samo jednog polipeptidnog lanca (Stryer, 1991). Kasnije je Donald Steiner istraživanjem adenoma Langerhansovih otočića, vrlo rijetkog tipa tumora koji proizvodi mnogo inzulina, pronašao novi vrlo radioaktivni protein proinzulin koji je bio biosintetska preteča inzulina. Proinzulin se sastoji od jednog polipeptidnog lanca koji sadrži slijed od trideset aminokiselina kojih nema u inzulinu. On nakon redukcije ponovno reoksidacijom stvara ispravne disulfidne veze. No najraniji oblik hormona nije proinzulin već preproinzulin koji je otkriven kasnijim istraživanjima biosinteze inzulina i on sadrži N-terminalni slijed od šesnaest ostataka kojih nema u proinzulinu. Preproinzulin i proinzulin predstavljaju jednolančane sintetske prekurzore aktivnog hormona inzulina. Preproinzulin sadrži signalni slijed koji se odcijepi u

lumenu zrnatog endoplazmatskog retikula i nastaje proinzulin nakon što polipeptidni lanac prođe kroz membranu. U Golgijevom aparatu i pohrambenim zrncima nastaje inzulin iz proinzulina proteolizom peptida koji spaja A i B lance hormona. Molekula inzulina izluči se iz pohrambenih zrnaca kad se membrana zrnca spoji sa staničnom plazma-membranom.

Drothy Crawfoot Hodgkin dala je prostornu, dimenzionalnu sliku inzulina. Kada govorimo o građi inzulina, možemo reći da su na površini proteina ispruženi N- i C-krajevi B-lanca između kojih se ugnijezdio A-lanac. Nepolarna unutrašnjost molekule sastoji se od alifatskih bočnih ogranaka A i B-lanca. Hormon inzulin stabiliziraju nekoliko nabojnih mostova i vodikovih veza između skupina na A i B-lancima te dvije disulfidne veze između tih lanaca. Dimenzionalna građa proinzulina nije još potvrđena, ali se na temelju spektroskopskih istraživanja smatra da građa proinzulina u velikom obujmu odgovara građi inzulina.

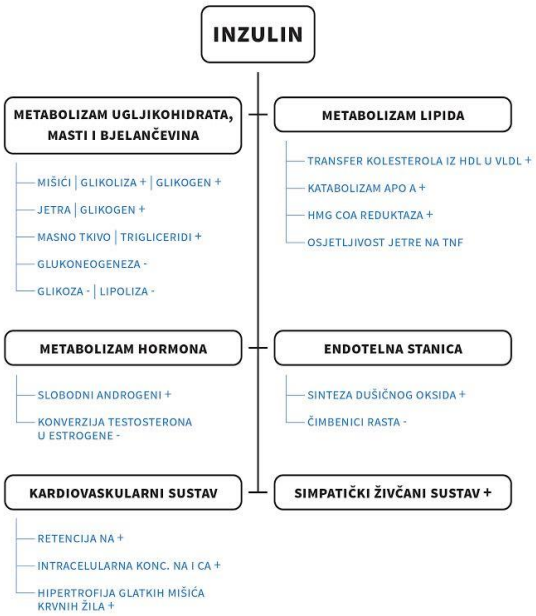
Inzulin je najsnažniji anabolički hormon. Potiče anaboličke i koči kataboličke procese u mišićima, jetri i masnom tkivu. Točnije inzulin ubrzava sintezu glikogena, masnih kiselina i proteina, a potiče i glikolizu. Njegovo važno svojstvo je poticanje ulaska glukoze, nekih drugih šećera i aminokiselina u mišiće i masne stanice. Stoga inzulin smanjuje koncentraciju glukoze u krvi to jest ima hipoglikemijski učinak. Inzulin koči kataboličke procese poput razgradnje glikogena i masti. Smanjuje i glukoneogenezu smanjivanjem količine enzima poput piruvat-karboksilaze i fruktoza-1,6-difosfataze. Većina učinaka inzulina upravo je suprotna učincima adrenalina i glukagona. Dok adrenalin i glukagon signaliziraju da u stanicama ima malo glukoze, inzulin signalizira da glukoze ima u izobilju.

Inzulin ulazi u stanicu vezanjem na receptor stanične membrane, koji prenosi fosfat iz ATP-a na tirozinske ostatke unutarstaničnih proteina, a čine ga dvije alfa i beta podjedinice povezane disulfidnim mostom. Prilikom vezanja inzulina za alfa-podjedinicu dolazi do autofosforilacije beta-podjedinice (enzim tirozin kinaza) i aktivira se katalitičko djelovanje receptora. Aktivacija tih receptora izaziva fosforilaciju brojnih unutarstaničnih proteina, a najpoznatiji su inzulinski receptorski supstrati (IRS) 1-4 i predstavljaju posrednike koji uzrokuju određene učinke i stanja inzulina u pojedinim tkivima organizma. Sposobnost autofosforilacije inzulinskog receptora i fosforilacije unutarstaničnih supstrata predstavlja ključan faktor u kompleksnim staničnim odgovorima na inzulin. Fosforilacija IRS-ova aktivira signalne putove koji posreduju metaboličke i mitogene učinke inzulina.

Postoje dva glavna postreceptorska signalna puta:

Prvi signalni put uključuje fosforilaciju IRS 1 i 2 te aktivaciju fosfatidilinozitol (PI) 3-kinaze koja je nužna za početni metabolički učinak inzulina i pridonosi mitogenom učinku (Smirčić-Duvnjak, 2004). Zato se ovaj prvi signalni put naziva signalni put PI 3-kinaza. On regulira glukozne transportere ovisne o inzulinu putem kojih glukoza ulazi u tkiva (GLUT). O broju i aktivnosti glukoznih transportera ovisi ulazak glukoze u periferna tkiva osjetljiva na inzulin. Struktura glukoznih transportera je slična, ali njihova ekspresija je regulirana različitim genima. Tako je npr. GLUT 2 zadužen za posredovanje pri unosu glukoze u jetru i beta stanice gušterače dok je GLUT 4 glavni transporter glukoze u mišiće i masno tkivo. GLUT 4 nalazi se na membranama i intracelularnim vezikulama koje se spajaju sa membranom i propuštaju glukozu u stanicu nakon što dođe do vezanja inzulina na inzulinski receptor na membrani koji aktivira niz unutarstaničnih signala.

Drugi signalni put uključuje aktivaciju protein kinaze aktivirane mitogenom (MAP-mitogena aktivirana protein kinaza) i posreduje samo mitogeni učinak inzulina, rast i proliferaciju stanica i prokoagulantno djelovanje (Smirčić-Duvnjak, 2004).



Slika 3. Učinci inzulina

4.2.2. Inzulinska rezistencija i njezini uzroci

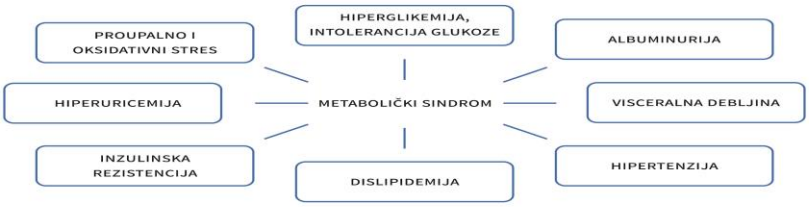
Inzulinsku rezistenciju može uzrokovati više čimbenika. Te čimbenike možemo podijeliti u dvije glavne grupe, na prirođene i stečene čimbenike. Kao poseban slučaj izdvaja se i mogućnost njihova zajedničkog kombiniranja. U te čimbenike ubrajamo bilo koji čimbenik koji može uzrokovati smetanje u odvijanju normalnog fiziološkog procesa poput vezanja inzulina za stanični receptor ili ometanje signalnih putova inzulina u metaboličkim procesima.

Prirođene i stečene čimbenike možemo podijeliti u prereceptorske, receptorske i postreceptorske. U prirođene prereceptorske čimbenike ubrajamo mutacije inzulina i antiinzulinska protutijela dok u prirođene receptorske čimbenike ubrajamo smanjen broj receptora (izostanak aktivacije tirozin kinaze), smanjeno vezanje inzulina, mutacije receptora i protutijela na inzulinski receptor. Na kraju, u prirođene postreceptorske čimbenike pripadaju poremećaj prijenosa signala i mutacije glukoznih transportera (GLUT). Od stečenih prereceptorskih čimbenika poznajemo nezdravu prehranu i tjelesnu inaktivnost, od stečenih receptorskih čimbenika stariju životnu dob, korištenje lijekova, povećanu sekreciju antagonista inzulina i glukotoksičnost, a od postreceptorskih stečenih čimbenika lipotoksičnost i primjenu inzulina. Osim rijetkih slučajeva postojanja protutijela i mutacija gena za inzulinski receptor koja uzrokuju poremećaj sinteze, razgradnje i funkcije receptora, inzulinska rezistencija u metaboličkom sindromu posljedica je poremećaja koji nastaju nakon vezanja inzulina na receptor. Inzulinska rezistencija na razini skeletnih mišića i jetre te hiperplazija beta-stanica gušterače uzrokovana je delecijom IRS 1 i 2 dok je inzulinska rezistencija u masnom tkivu i mišićima posljedica poremećaja signalnih putova koji reguliraju translokaciju GLUT 4 ovisnog o inzulinu u mišiće (Smirčić-Duvnjak, 2004).

Od uzroka inzulinske rezistencije najviše treba izdvojiti glukotoksičnost i lipotoksičnost koji remete signalne putove inzulina.

Glukotoksičnost predstavlja učinak povišene razine glukoze na različita tkiva, posebice jetru, mišiće i gušteraču. Izloženost mišićnih i masnih stanica visokoj koncentraciji glukoze uzrokuje smanjenje prijenosa glukoze ovisnog o inzulinu u stanice i obrnuto, niska koncentracija glukoze povećava unos glukoze u stanice. Zbog toga kronična izloženost hiperglikemiji, neovisno o inzulinu, ometa ulazak glukoze u stanice. Hiperglikemija aktivira glukozamin 6-fosfatni put, koji u normalnim uvjetima čini neznatan dio staničnog metabolizma glukoze i zbog pojačane aktivacije i sniženja razine ATP-a, inhibira prijenos inzulinskog signala od inzulinskog receptora do glukoznog transportera.

Lipotoksičnost predstavlja učinak povišene razine slobodnih masnih kiselina (SMK) ili povećanog unutarstaničnog sadržaja masti na različita tkiva, posebice jetru, mišiće i gušteraču. Povećana količina masnih kiselina remeti unos glukoze u stanice inhibicijom signalnih putova inzulina na više razina. Oksidacija masti remeti unos i metabolizam glukoze u stanicama, a glukoza inhibira iskorištavanje masti. Metabolizmom glukoze se proizvodi acetil CoA (acetil koenzim A), koji se razgrađuje do ugljičnog dioksida i vode te generira nastanak ATP-a oksidativnom fosforilacijom. U stanjima veće dostupnosti energetskih supstrata, acetil CoA prelazi u malonil CoA koji je važan čimbenik u sintezi masti i snažan inhibitor unosa masnih kiselina u mitohondrije pomoću nosača.



Slika 4. Klinička stanja povezana s inzulinskom rezistencijom

Iz navedenih raznovrsnih učinaka inzulina dolazi do različitih patoloških stanja povezanih sa inzulinskom rezistencijom kao što su hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, visceralni adipozitet, poremećaji koagulacije i fibrinolize, razne upale, nealkoholna masna jetra, sindrom policističnih ovarija te maligne bolesti.

Metaboličke posljedice inzulinske rezistencije nastaju kao rezultat interakcije inzulinske rezistencije s učincima kompenzatorne hiperinzulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. Pri pokušajima beta stanica gušterače da održe normalnu razinu glikemije i prevladaju inzulinsku rezistenciju u masnom i mišićnom tkivu dolazi do nastanka kompenzatorne hiperinzulinemije. Važno je naglasiti da kompenzatorna hiperinzulinemija nije nikakav beznačajan popratni čimbenik uz inzulinsku rezistenciju već pojačani učinak inzulina stvara brojne poremećaje u tkivima osjetljivim na inzulin.

4.2.2.1. Metabolizam ugljikohidrata

Kod metabolizma ugljikohidrata u stanju inzulinske rezistencije izostaje inhibitorni učinak inzulina na smanjenje glukoneogeneze u jetri i stimulacijski učinak na iskorištavanje glukoze u mišićima (inzulin regulira razinu glikemije održavajući ravnotežu između oslobađanja glukoze iz jetre i njezina iskorištavanja u mišićima). Inzulinska rezistencija se gotovo uvijek povezuje sa nastankom šećerne bolesti tipa 2. Problem ove postavke je što npr. oko 25% posto osoba s inzulinskom rezistencijom ima uredan nalaz 2h OGTT-a i u njih inzulinska rezistencija znači samo povećan rizik od nastanka šećerne bolesti. Kod takvih osoba ne mora se razviti poremećaj metabolizma ugljikohidrata ako je beta-stanica gušterače zdrava jer će ona nadoknaditi tj. kompenzirati navedeno stanje lučenjem sve veće količine inzulina uz posljedični nastanak hiperinzulinemije i normoglikemije. Ako se javio poremećaj beta-stanice gušterače, tada se javlja hiperglikemija s relativnim deficitom inzulina. U početku se radi o dijagnozi postprandijalnoj hiperglikemiji kao nesposobnosti iskorištavanja glukoze u mišićima i masnom tkivu nakon jela, a zatim se javlja hiperglikemija natašte kao posljedica povećane glukoneogeneze u jetri. Važno je reći i naglasiti upravo iz razloga čestog povezivanja inzulinske rezistencije sa šećernom bolesti tipa 2 da drugi metabolički učinci inzulinske rezistencije mogu biti prisutni i prije pojave hiperglikemije odnosno u osoba u kojih se taj poremećaj metabolizma ugljikohidrata neće nikada ni pojaviti.

4.2.2.2. Metabolizam masti i dislipidemija

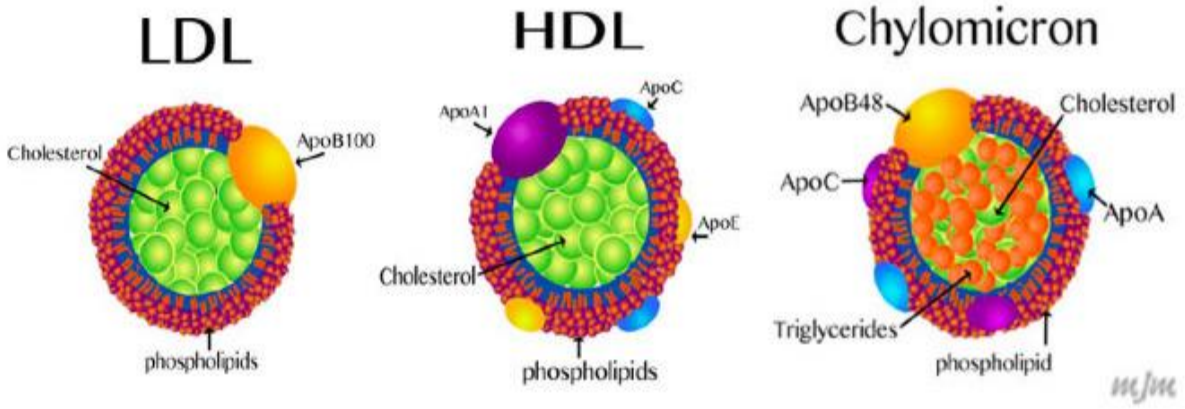
Jedan od glavnih rizičnih čimbenika u metaboličkom sindromu jest dislipidemija koja može biti povezana sa promijenjenim spektrom lipoproteina i s modificiranim lipoproteinima (Blaton i sur., 2008) Dislipidemija je sastavni dio metaboličkog sindroma jer uključuje hipertrigliceridemiju i nisku koncentraciju HDL-kolesterola. Čimbenici koji doprinose hipertrigliceridemiji u općoj populaciji obuhvaćaju pretilost, prekomjernu težinu, fizičku neaktivnost, pretjerani unos alkohola, prehranu bogatu ugljikohidratima, dijabetes tipa 2, neke druge bolesti poput kroničnog zatajivanja bubrega, određenih lijekova (kortikosteroida, estrogena, retinoida i sl.), te genetičkih poremećaja (obiteljska nasljedna hiperlipidemija, obiteljska hipertrigliceridemija i obiteljska disbetalipoproteinemija). Hipertrigliceridemija je snažno povezana sa svim sastavnicama metaboličkog sindroma i bolesnici sa metaboličkim sindromom koji imaju hipertrigliceridemiju najčešće pokazuju povišenu koncentraciju lipoproteina bogatih triglyceridima koji se smatraju aterogenima, a čine ih djelomično razgrađeni VLDL-kolesterol koji se još naziva i «ostatni lipoproteini» (Reiner, 2011). Većina

bolesnika sa metaboličkim sindromom, osobito sa abdominalnom pretilošću ima neuravnotežene vrijednosti lipida u krvi koje rezultiraju vaskularnom upalom i aterosklerotskim plakom i pokazuju visoko aterogeni profil lipida koji može biti odgovoran za visok rizik za kardiovaskularnu bolest. Brojne studije koje su pratile rezultate za kardiovaskularne rizične čimbenike dokazale su da visoka koncentracija triglicerida uz odsutnost visokog LDL-a (lipoproteina male gustoće)/niskog HDL-a (lipoproteina velike gustoće) ne povećava rizik za kardiovaskularnu bolest. No, ako je omjer LDL/HDL veći od 5, onda povećana koncentracija triglicerida predstavlja dodatni rizik. Visoka koncentracija triglicerida, nizak HDL i povišeni LDL-kolesterol čine tri najznačajnija kardiovaskularna čimbenika u gotovo svim svjetskim zdravstvenim organizacijama i studijama koje se bave srcem i bolešću srca. Za te je abnormalnosti metabolizma lipoproteina vjerojatnije da će se pojaviti zajedno, te čine ključna obilježja sastavnica metaboličkog sindroma (Blaton i sur., 2008). Promatrajući ove čimbenike zajedno, ukazuju nam na sindrom hipertrigliceridemije gdje nizak HDL-kolesterol predstavlja snažan čimbenik rizika za nesmrtonosni infarkt miokarda ili smrt zbog koronarne bolesti koja ne bi bila zapažena utvrđivanjem samo koncentracije LDL-a.

Nizak HDL-kolesterol je povezan sa povećanim rizikom od koronarne bolesti bez obzira na dob, vrijednost krvnog tlaka, pretilost te koncentraciju ukupnog ili LDL-kolesterola. Dugogodišnjim praćenjem ispitanika došlo se do zaključka da osoba sa niskim HDL-kolesterolom može imati sličan kardiovaskularni rizik kao i osobe sa povišenim LDL-kolesterolom ili ukupnim kolesterolom. HDL-kolesterol treba smatrati glavnim čimbenikom rizika za razvoj koronarne bolesti i koji modificira cilj terapije sniženja LDL-kolesterola. Koliko je on značajan za razvoj koronarne bolesti, pokazuje i termin «izolirani niski HDL» kada je ukupan ili LDL-kolesterol normalan, a HDL-kolesterol nizak i na taj način predstavlja veliki rizik. Postoji više uzroka niske koncentracije HDL-kolesterola, od kojih je nekoliko povezano sa inzulinskom rezistencijom tj. povišenim trigliceridima, prekomjernom težinom i pretilošću, fizičkom neaktivnošću i dijabetesom tipa 2 iako i neki određeni lijekovi poput beta blokatora, anaboličkih steroida i progestacijskih agensa snizuju HDL-kolesterol.

Aterogena dislipidemija uključuje hipertrigliceridemiju, promjene koncentracije VLDL čestica, sniženu koncentraciju HDL-a i povišenu razinu apolipoproteina B (apo B) kao rezultat povišene koncentracije LDL čestica . Te male guste LDL čestice se pojačano odlažu u stijenku krvnih žila i djeluju toksično na endotel krvnih žila i osnova su aterogeneze.

Za razumijevanje uloge hiperlipemije u razvoju kardiovaskularne bolesti važno je proučiti zbivanja na razini endotela. LDL-kolesterol prolazi kroz endotel i modificira ga stimuliranjem makrofagnih kemoatraktantnih proteina (MCP-1) radi privlačenja monocita te potiče diferencijaciju u makrofagima koji izražavaju receptor čistača, a koji koriste lipide za pjenaste stanice. Zatim pjenaste stanice stvaraju čimbenike rasta i proteinaze i otpuštaju citokine koji potiču adhezijske proteine. Za razliku od LDL-kolesterola, HDL-kolesterol pokazuje brojne protuupalne učinke i sprečava aterogeni proces na nekoliko razina. Najpoznatiji obrambeni mehanizam je istjecanje kolesterola iz pjenastih stanica i sprečavanje njihova nastanka. On također koči citokine i inhibira MCP-1 i ima antitrombotično i antiapoptično svojstvo (Reiner, 2011).



Slika 5. Izgled HDL-a, LDL-a i hilomikrona

Za poremećaj metabolizma masti zaslužna je povezanost odnosa inzulinske rezistencije i dislipidemije pri čemu dolazi do rezistencije adipocita na učinak inzulina. Kada dolazi do prekomjernog unosa masnoća u organizam, trigliceridi se skladište u masnim stanicama osjetljivim na inzulin, a inzulin zatim inhibira lipazu koja je odgovorna za razgradnju triglicerida u slobodne masne kiseline. Kod inzulinske rezistencije izostaje inhibitorni učinak inzulina na lipazu, te dolazi do oslobađanja povećane količine slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji uslijed ubrzane lipolize. Slobodne masne kiseline na razini tkiva imaju suprotan učinak od inzulina jer inhibiraju unos glukoze u mišiće (inhibiranjem signaliziranja postinzulinskog receptora i time doprinose inzulinskoj rezistenciji) i stimuliraju glukogenezu u jetri. Nekoliko čimbenika rasta i citokina može modulirati signaliziranje inzulinskog postreceptora kao što je IGF-1 (povećava djelovanje inzulina posredovano staničnim

receptorom), TNF-α (proupalni citokin kojeg stvaraju aktivirani makrofagi i koji oslabljuje inzulinsko signaliziranje fosforilacijom IRS-1 te inhibira aktivnost inzulinskog receptora tirozinske kinaze) i leptin (inhibira signaliziranje i djelovanje postreceptorskog inzulina i visoko korelira sa inzulinskom rezistencijom).

Povišena razina slobodnih masnih kiselina i hiperinzulinemija stimuliraju sintezu i izlučivanje triglicerida i lipoproteina vrlo male gustoće-VLDL (*very low density lipoprotein*). Sa povišenim trigliceridima u cirkulaciji javljaju se male, guste LDL čestice (*low density lipoproteins*) i dolazi do snižavanja HDL-a (*high density lipoproteins*).

Prilikom međusobnog susreta čestica HDL-a i VLDL-a dolazi do snižavanja razine HDL-a zbog prijelaza estera kolesterola iz srži HDL-a u VLDL i prijelaza triglicerida iz VLDL-a u HDL. No nije samo važno što dolazi do snižavanja razine HDL-a već VLDL postaje bogatiji za proaterogenu komponentu kolesterola. Prilikom međusobnog susreta čestica VLDL-a sa LDL česticama dolazi do prijenosa triglicerida koje potom hidrolizira hepatička ili lipoproteinska lipaza. Zatim dolazi do stvaranja malih, gustih čestica LDL-a koje se smanjuju i zadržavaju jezgreni protein aterogenih lipoproteina apolipoprotein B (Apo B) i zbog toga su podložnije oksidaciji i lakšem unosu u krvne žile s pomoću specifičnih LDL receptora. Koncentracija apo B u plazmi odražava ukupni broj aterogenih čestica u krvi. Povećano odlaganje ovih čestica i nakupljanje na stijenkama krvnih žila predstavlja toksični učinak na endotel i izrazito aterogeno djelovanje.

Ovi procesi tvore poremećaje u metabolizmu masti u inzulinskoj rezistenciji, a karakteriziraju ih povećana razina triglicerida, sniženje HDL-kolesterola i porast LDL-čestica i na taj način svaki zasebno čine kardiovaskularni rizični čimbenik.

Hiperinzulinemija stimulira lipogenezu u jetri pojačavajući sintezu slobodnih masnih kiselina iz glukoze kao dodatni učinak uz djelovanje na sintezu triglicerida. Povećanjem obujma masnih stanica odnosno samom povišenom razinom masti, dolazi do smanjenja njihove sposobnosti skladištenja lipida koji se odlažu u mišićima, jetri i beta stanicama gušterače te pridonose inzulinskoj rezistenciji u tim organima. Smatra se da slobodne masne kiseline remete ne samo učinak već i izlučivanje inzulina pri čemu uzrokuju apoptozu beta stanica gušterače (Smirčić-Duvnjak, 2004).

4.2.2.3. Arterijska hipertenzija

Poremećaji metabolizma ugljikohidrata i masti su vezani uz posljedicu inzulinske rezistencije u masnom i mišićnom tkivu te interakciju inzulinske rezistencije tih tkiva s posljedicama hiperinzulinemije na razini jetre. No učinak hiperinzulinemije odražava se i na drugim organima i tkivima osjetljivim na inzulin.

Hipertenzija, kao i visoko normalne vrijednosti arterijskog tlaka česte su kod metaboličkog sindroma i predstavljaju jednu od značajnih komponenti ovog stanja. Oko 80% ispitanika u jednoj populacijskoj studiji sa metaboličkim sindromom, imalo je visoko normalan ili povišen arterijski tlak, a potom po učestalosti slijede visceralna pretilost, povišene vrijednosti glukoze i lipida (Vuković i Jelaković, 2011). Visoka učestalost hipertenzije u osoba sa metaboličkim sindromom dovodi i do brojnih oštećenja organa u sklopu metaboličkog sindroma poput hipertrofije lijeve klijetke, krutosti arterija i mikroalbuminurije.

U povišenju arterijskog tlaka i razvoju hipertenzije, glavnu ulogu igraju inzulinska rezistencija i visceralna pretilost. Zbog inzulinske rezistencije, koja se primarno razvija u mišićnom i masnom tkivu, dolazi do kompenzatorne hiperinzulinemije koja nepovoljno utječe na još uvijek inzulin osjetljiva tkiva. Pri povišenoj razini inzulina javlja se sniženje klirensa mokraćne kiseline i retencija soli i vode u bubrezima te se pojačava aktivnost simpatičkog živčanog sustava. Povišeni krvni tlak se javlja kada dolazi do retencije natrija u bubrezima i povišenja unutarstanične koncentracije natrija i kalcija te povećanja osjetljivosti glatkih mišića stanica krvnih žila na presorne učinke noradrenalina, angiotenzina i opterećenja solju (Smirčić-Duvnjak, 2004). Pri stimulaciji simpatičkog živčanog sustava antagonistički učinak adrenalina dovodi do daljnjeg pogoršanja hiperinzulinemije. Hiperinzulinemija dovodi do pojačane aktivnosti simpatičkog i renin-angiotenzinskog sustava, te zadržavajući natrij i uz volumnu ekspanziju utječe na povišenje arterijskog tlaka.

U pretilih osoba aktivnost simpatičkog živčanog sustava je pojačana, te u usporedbi sa mršavima imaju povišenu razinu norepinefrina u plazmi, brži metabolizam norepinefrina u perifernim tkivima i pojačano izlučivanje urinom. Hipertenziju u sklopu pretilosti karakterizira poremećaj tlačne natrijureze zbog pojačane aktivnosti simpatikusa, renin-angiotenzinskog sustava, hioperaldosteronizma te promijenjenih hemodinamskih i fizikalnih odnosa u bubrezima.

Kod 50% osoba sa hipertenzijom nalazimo inzulinsku rezistenciju i hiperinzulinemiju i iako nisu jedini uzrok hipertenzije, smatra ih se patofiziološkim čimbenikom koji ne treba zanemariti tijekom dijagnostičkog i terapijskog pristupa hipertenziji.

4.2.2.4. Nealkoholna masna jetra i nealkoholni steatohepatitis

Nealkoholna masna jetra i nealkoholni steatohepatitis nazivaju se i «jetrenim manifestacijama metaboličkog sindroma» U njihovom nastanku najvažniji čimbenik je inzulinska rezistencija koja pridonosi odnosno pospješuje razvoj steatoze jetre kroz dva mehanizma: kroničnu aktivaciju IκB-kinaze β (IKK β) i kroz sniženi klirens inzulina. Konstantnom stimulacijom IKK β aktivira se nuklearni čimbenik, transkripcijski faktor uključen u proizvodnju upalnih citokina posebice tumorskog čimbenika nekroze alfa, koji omogućuje fosforilaciju serina umjesto tirozina tako što otežava postreceptorski unutarstanični signalni put inzulina (Smirčić-Duvnjak, 2004).

Zbog prehrane bogate mastima, unosa alkohola i nekih lijekova ili genskih čimbenika javlja se mitohondrijska, peroksisomska ili mikrosomska oksidacija slobodnih masnih kiselina (SMK), a kao njezina posljedica javlja se povećani oksidativni stres. Takav povećani oksidativni stres i proinflamatorni citokini, posebice TNF-α (smatra se najvažnijim patofiziološkim čimbenikom u nastanku nealkoholnog steatohepatitisa i korelira sa inzulinskom rezistencijom), dovode do aktivacije IKK β koji potom stimulira njihovu daljnju sekreciju.

Ubrzanom razgradnjom triglicerida oslobađa se povećana količina SMK u cirkulaciju zbog inzulinske rezistencije, a kada povećana sekrecija triglicerida u jetri nadvlada mogućnost njihove ugradnje u VLDL, nastaje masna jetra ili steatoza odnosno dolazi do pojačanog nakupljanja masti u jetri. Iz razloga direktnog pristupa SMK jetri portalnim sustavom i zbog smanjene sekrecije leptina (adipocitokina koji nastaje lučenjem adipocita) važniju ulogu ima visceralno nego supkutano masno tkivo. SMK mogu oštetiti jetru na više načina:

1) *de novo* sintezom ceramida koji uzrokuju apoptozu
2) rezistencijom na inzulin koja blokira unutarstanične signalne putove i
3) lipidnom peroksidacijom.

Jetra se brani od toksičnih učinaka SMK sintezom i oksidacijom triglicerida, to jest sintezom i izlučivanjem VLDL-a. U tome glavnu ulogu ima aktivirani receptor peroksisomskog proliferatora α (PPAR α). U koliko su promijenjeni uvjeti na primjer u stanju

hiperinzulinemije povećava se glikoliza i sinteza SMK, a inhibira oksidacija i smanjuje oslobađanje triglicerida u obliku VLDL-a. Kod određenog dijela bolesnika s nealkoholnom steatozom bolest napreduje u nealkoholni steatohepatitis. Njegovi najznačajniji simptomi su upala, hepatocelularna degeneracija i fibroza dok su glavni okidači progresije oksidativni stres i citokini (TNF-α) uz genetsku predispoziciju pri čemu dolazi do disfunkcije mitohondrija zbog oksidativnog stresa ili citokina i promjena u elektronskom prijenosu u respiracijskom lancu pa dolazi do oslobađanja viška slobodnih radikala. Kao najvažnije čimbenike ove bolesti treba spomenuti višak željeza, neke enzime i lipopolisaharidni endotoksini koje izlučuju crijevne bakterije.

Važan podatak u prevenciji steatoze je da je ona prisutna u oko 35% osoba s normalnom tjelesnom težinom jer količina masti ne korelira sa indeksom tjelesne mase i visceralnim i supkutanim masnim tkivom, ali pokazuje korelaciju s razinom inzulina i triglicerida.

4.2.2.5. Policistični ovariji (PCO)

Normalnu senzibilnost na inzulin, zadržavaju i jajnici u uvjetima inzulinske rezistencije na razini mišića i masnog tkiva. Hiperinzulinemija ulazi povišenjem izlučivanja androgena u jajniku u mehanizam razvoja patogeneze sindroma policističnih ovarija. Ključnim čimbenicima razvoja PCO smatraju se inzulinska rezistencija, hiperandrogenemija i promijenjena brzina izlučivanja gonadotropina.

Inzulin potiče razvoj hiperandrogenemije na dva načina:

1. direktno djelujući kao gonadotropin i stimuliranjem ovarijskih receptora za inzulin pri čemu dolazi do povećanja efekta luteotropnog hormona (LH) i čimbenika rasta sličnih inzulinu te
2. posredno pojačavajući amplitudu pulsova izlučivanja.

Inzulin inhibira sintezu vezujućih globulina spolnih hormona (SHBG-*sex hormone binding globulin*) i vezujućih proteina faktora rasta u jetri (IGFBP-1-*insulin growth factor binding protein 1*) i time povećava bioraspoloživost slobodnih androgena i estrogena te povisuje razinu proteina faktora rasta u cirkulaciji.

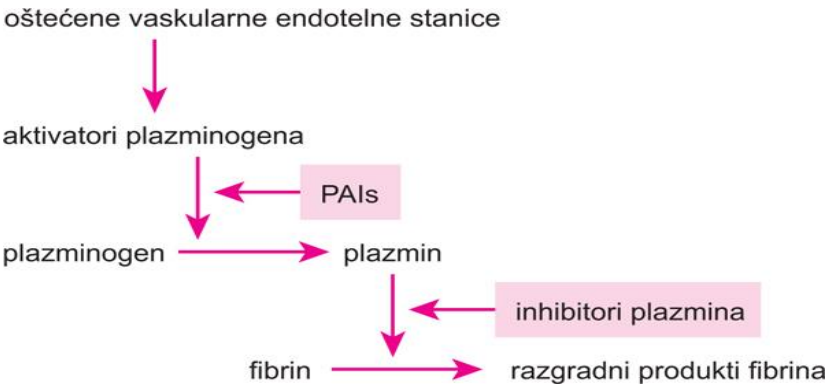
Inzulinska rezistencija u 50% žena sa sindromom PCO posljedica je pojačane fosforilacije serina, inhibirane fosforilacije tirozina, posljedičnog smanjivanja aktivacije inzulinskog receptora i inzulinskog receptorskog supstrata 1 i 2 i signalnih putova. Glavne enzime u

biosintezi androgena regulira fosforilacija serina pa se smatra da isti defekt uzrokuje inzulinsku rezistenciju i hiperandrogenemiju.

Dokazano je da u žena sa sindromom PCO veća učestalost inzulinske rezistencije naspram žena koje nemaju ovaj poremećaj i da ne ovisi o debljini i poremećaju metabolizma glukoze. Inzulinska rezistencija moguća je i u pretilih žena ali i u žena sa normalnom tjelesnom težinom. Zaključak koji se može izvesti budući da hiperandrogenemija nije prisutna u svih žena sa inzulinskom rezistencijom, a u samo 52% dijabetičnih bolesnica jest da hiperinzulinemija nije jedini patogenetski čimbenik ove endokrinopatije. Razlog tome može ležati u različitim signalnim putevima kojima inzulin stimulira steroidogenezu i transport glukoze ili u različitim genskim poremećajima koji uzrokuju rezistenciju na inzulin i reproduktivne poremećaje.

4.2.2.6. Poremećaji koagulacije i fibrinolize

Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija povezane su s poremećajima koagulacije i fibrinolize koji pridonose razvoju arterijske tromboze.



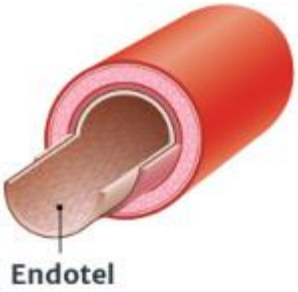
Slika 6. Fibrinolitički put

Inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) koji predstavlja brzo djelujući inhibitor fibrinolize i tkivni aktivator plazminogena (tPa) koji aktivira fibrinolizu, predstavljaju glavne regulatore procesa hemostaze. Upravo povišena razina PAI-1 dovodi do razvoja tromboze i infarkta miokarda i korelira sa razinom inzulina. PAI-1 se povećano izlučuje iz izoliranih hepatocita i endotelnih stanica preko hiperinzulinemije i čimbenika udruženih sa inzulinskom rezistencijom, hipertrigliceridemijom i povišenjem LDL-a. Razina inzulina također korelira i sa ostalim markerima poput C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena, interleukina 6 i von Willebrandovim faktorom (Smirčić-Duvnjak, 2004).

4.2.2.7. Upala

Poticanjem sinteze prostaglandina E2, koji ima proinflamatorni učinak, hiperinzulinemija potiče upalni proces u organizmu. Prostaglandin E2 zajedno sa prostaglandinom E3, koji ima antiinflamatorni učinak sintetizira se iz omega esencijalnih masnih kiselina. Taj proces kataliziraju enzimi delta 5 i delta-6 desaturaza. Za razvoj upale je važno mjesto delta-5 desaturaze jer se na njezina vezna mjesta kompeticijom može potaknuti pretvorba linolenske u arahidonsku kiselinu pod utjecajem hiperinzulinemije pri čemu arahidonska kiselina predstavlja prethodnika prostaglandina E2.

4.2.2.8. Endotel i njegova funkcija



Slika 7. Endotel krvne žile

Endotel odnosno endotelne stanice čine najveći organ u našem organizmu i okružuju stijenke krvnih žila štiteći ih od ozljeda, povišenog tlaka i agregacije trombocita. Endotelne stanice ne predstavljaju samo barijeru između stijenki krvnih žila i krvi već lučenjem različitih vazokonstriktivnih i vazodilatativnih čimbenika, inhibitora, promotora rasta i upalnih medijatora reguliraju rast i raspodjelu glatkih mišićnih stanica te procese koagulacije i fibrinolize.

Najvažniji endogeni vazodilatator je dušični oksid, a uloga mu je u davanju vaskuloprotektivnih učinaka poput vazodilatacije i inhibicije glatkih mišićnih stanica, inhibicije agregacije trombocita i interakcije leukocita sa endotelom te antioksidativni učinak (Smirčić-Duvnjak, 2004). Za endotel je od velike važnosti održavanje ravnoteže između stanja vazodilatacije i vazokonstrikcije što se postiže konstantnim lučenjem dušičnog oksida. Vazodilatacija predstavlja normalno stanje organizma, a vazokonstrikcija nastaje nakon ozljede endotela uz pojavu proliferacije glatkih mišićnih stanica, agregacijom trombocita, interakcijom leukocita sa endotelom i oksidativnim stresom. Normalni oksidativni metabolizam krvnih žila u organizmu odvija se kada su u ravnoteži stvaranje dušičnog oksida

i superoksidnog aniona, a kada se ta ravnoteža pomakne prema superoksidnom anionu, dolazi do oksidativnog stresa koji generira upalni proces ateroskleroze.

Od velike je važnosti povezanost inzulinske rezistencije sa endotelnom disfunkcijom koja predstavlja početak procesa ateroskleroze. Inzulin ima antiaterogeni učinak na endotelne i glatke mišićne stanice stijenke krvnih žila, koji posreduje signalni put PI 3-kinaza tako što se stimulira sinteza dušičnog oksida u endotelnim stanicama, inhibiraju endotelni i trombocitni čimbenici rasta koji potiču širenje adhezijskih molekula i interakciju sa cirkulirajućim monocitima. Do inhibicije signalnog puta PI 3-kinaze dolazi zbog stanja inzulinske rezistencije pri čemu hiperinzulinemija stimulira signalni put MAP-kinaze i stvara mitogeni i prokoagulantni učinak inzulina. U takvom stanju se smanjuje u endotelnim stanicama sinteza dušičnog oksida i dolazi u krvnim žilama do vazokonstrikcije i oksidativnog stresa.

Ateroskleroza predstavlja upalni proces stijenke krvne žile, a ubrzani proces ateroskleroze u inzulinskoj rezistenciji posljedica je hiperkoagulabilnosti, poremećaja fibrinolize i kombinacije oštećenja endotela s kroničnom upalom, oksidativnim stresom i hiperglikemijom. Hipertenzija, dislipidemija i dijabetes, kao rizični čimbenici, uzrokuju oštećenje endotela i time posljedičnu adheziju cirkulirajućih monocita i T-stanica i nastanak upalnih žarišta. Cirkulirajući aktivni monociti penetriraju subendotelni prostor i stvaraju stanice pune oksidiranih lipoproteinskih čestica, koje također aktivne, izlučuju metaloproteinazu matriksa i razgrađuju fibroznu kapu aterosklerotskog plaka i uzrokuju njegovu rupturu.

Iako je široko prihvaćena teorija o aterosklerozi kao upalnoj bolesti, smatra se prema jednoj teoriji da je oksidativni stres temelj upalnog procesa i uzrokuje endotelnu disfunkciju te prethodi inzulinskoj rezistenciji, dijabetesu i kardiovaskularnim bolestima. Prema toj teoriji fizička inaktivnost i prekomjerni unos hrane povećavaju koncentraciju glukoze i slobodnih masnih kiselina i čijom razgradnjom se povećava proizvodnja slobodnih radikala (oksidativnog stresa) koji uzrokuju disfunkciju endotela i beta-stanica gušterače.

4.2.2.9. Maligne bolesti

Postoje brojna istraživanja koja potvrđuju široku povezanost inzulinske rezistencije sa malignim bolestima posebice karcinomom dojke. U žena oboljelih od karcinoma dojke, potvrđene su povišene razine C-peptida i inzulina u generativnoj dobi i izvan nje. Također je potvrđeno da postoje veće šanse za nastankom karcinoma u žena sa hipertrigliceridemijom, debljinom i dijabetesom tipa 2, a razina inzulina natašte predložena je kao prognostički čimbenik. Osobe kod kojih se javlja hiperinzulinemija imaju veću učestalost od nastanka

kolorektalnog karcinoma i karcinoma prostate. Također postoji povezanost inzulinske rezistencije sa razvojem ciroze u nealkoholnoj masnoj jetri i time povećanom vjerojatnošću sa nastankom karcinoma jetre.

4.3. Visceralna debljina

Prevalencija debljine je u mnogim zemljama svijeta dosegla razmjere pandemije. Važno je naglasiti da povećana učestalost nije ograničena na razvijene dijelove svijeta. Prema predviđanjima WHO-a, u 2015. godini će više od 700 milijuna ljudi biti pogođeno debljinom i njenim posljedicama. Tome u prilog govori sve veća učestalost debljine u djece, kao i progresivno starenje populacije, posebice u Europi, uzimajući u obzir pozitivnu korelaciju dobi i porasta tjelesne težine.



Slika 8. Mjerenje opsega struka

U gotovo svim područjima života, debljina se definira kao prekomjerno povećanje tjelesne mase koji uzrokuje neželjene posljedice po zdravlje. Normalni postotak masnog tkiva u muškaraca iznosi 10-20%, a u žena 20-30%, dok se debljina tradicionalno procjenjuje mjerenjem indeksa tjelesne mase (dalje: ITM). Da bi se odredilo je li višak tjelesne mase posljedica povećanja supkutanog ili visceralnog masnog tkiva, obvezno je i mjerenje opsega struka.

Za medicinske i farmaceutske svrhe te procjenu kardiovaskularnog rizika važnija je raspodjela nego količina tjelesne masti te disfunkcija adipocita. Razlog tome je što masno tkivo u abdominalnoj šupljini, za razliku od supkutanog, matabolički aktivan organ i korelira sa inzulinskom rezistencijom (Smirčić-Duvnjak, 2004) Supkutano masno tkivo čine mali, inzulin osjetljivi adipociti, te izostanak fibroznih promjena i nekroze koja vodi nastanku upale. Visceralno masno tkivo karakteriziraju veliki, inzulin rezistentni adipociti, dobro razvijena vaskulatura i upalna infiltracija. Oni su pri hipertrofiji podložniji rupturama koje su otponac

za nakupljanje makrofaga u okolini odumrlih stanica i za proces inflamacije. Zato i inzulinska rezistencija ne mora biti prisutna kod svih pretilih osoba ako je pretilost definirana povećanim indeksom tjelesne mase.

U posljednja tri desetljeća, brojna istraživanja su dokazala povezanost inzulinske rezistencije s aterogenom dislipidemijom, poremećajem metabolizma ugljikohidrata, hipertenzijom, upalom i protrombotskim stanjima. S praktične strane, puno je važnija spoznaja o korelaciji inzulinske rezistencije s visceralnom debljinom kao najčešćom kliničkom manifestacijom metaboličkog sindroma. Iako je debljina mjerena različitim parametrima, uključujući tjelesnu težinu i indeks tjelesne mase, povezana s povišenom inzulinskom rezistencijom, najjače je izražena korelacija s količinom visceralnog masnog tkiva.

Visceralna debljina uz inzulinsku rezistenciju predstavlja ključan patofiziološki čimbenik metaboličkog sindroma. Međutim, mehanizmi kojim visceralna debljina uzrokuje metaboličke poremećaje nisu u potpunosti razjašnjeni pa tako postoje tri osnovne hipoteze o mogućoj uzročnoj povezanosti visceralnog masnog tkiva i metaboličkih poremećaja u okviru metaboličkog sindroma.

Prva hipoteza je povezana sa sniženjem broja inzulinskih receptora i poremećajem aktivacije tirozin-kinaze, a pojačana lipoliza tj. oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz uskladištenih triglicerida uzrokuje inzulinsku rezistenciju blokiranjem signalnih putova inzulina. Također je oslobađanje slobodnih masnih kiselina jače izraženo u visceralnom nego u supkutanom tkivu. Ulaskom u portalnu cirkulaciju slobodne masne kiseline remete metabolizam i učinak inzulina, u jetri povećavaju glukoneogenezu, izlučivanje LDL-a, odnosno lipoproteina vrlo niske gustoće (VLDL) i apolipoproteina B s posljedičnom hiperinzulinemijom, poremećajem metabolizma ugljikohidrata i masti.

Druga hipoteza govori da metabolički rizična debljina nastaje u trenutku kada količina unesene masti nadmaši mogućnost skladištenja u adipocitima supkutanog masnog tkiva. U tom slučaju dolazi do nakupljanja na neželjenim mjestima, odnosno u jetri, oko srca, u skeletnim mišićima i u gušterači. Povećanje supkutanog masnog tkiva predstavlja fiziološki proces prilagodbe na povećani unos kalorija i ima općenito pozitivan utjecaj na inzulinsku osjetljivost. Zaštitni učinak masnog tkiva naziva se procesom zdrave ekspanzije adipocita koji uključuje povećanje broja malih, inzulin osjetljivih adipocita dok je povećanje količine visceralnog masnog tkiva zapravo prekid zaštitnog djelovanja supkutanog masnog tkiva uslijed hipertrofije i disfunkcije adipocita.

Prema trećoj hipotezi uzrok metaboličkih poremećaja leži u endokrinoj aktivnosti visceralnog masnog tkiva koje oslobađa niz hormona, enzima i citokina koji reguliraju osjetljivost na inzulin i metaboličke funkcije. Disfunkcijom visceralnih adipocita mijenja se i proces lučenja navedenih čimbenika sa dominantnim proaterogenim i inflamatornim učincima.

Tu valja posebice naglasiti važnost hormona leptina koji regulira osjećaj sitosti i osjetljivost na inzulin (povišen je u adipoznih osoba i korelira sa razinom inzulina) te je dio dugoročne regulacije unosa hrane. Kontrola unosa hrane i tjelesne težine predstavlja jednu od najkompleksnijih funkcija u organizmu koja uključuje interakciju hormonskih i neuralnih signala iz gastrointestinalnog trakta, gušterače, masnog tkiva i mozga. U osoba s visceralnom debljinom uočeno je smanjenje učinka leptina kao i genske promjene u njegovoj aktivnosti ili receptoru.

Od važnijih hormona treba spomenuti i adiponektin koji je tkivno specifičan hormon adipocita zadužen za povećanje inzulinske osjetljivosti te svojim antiinflamatornim učinkom na endotel i povećanjem klirensa slobodnih masnih kiselina i triglicerida ima ključnu ulogu u regulaciji metabolizma masti i glukoze. Naziva se i zaštitnim proteinom adipocita, a njegova je koncentracija u osoba s visceralnom debljinom smanjena. Uočena je negativna korelacija razine adiponektina s ITM-om, postotkom tjelesne masti, omjerom struka i bokova, razinom inzulina i glukoze natašte.

S druge strane, disfunkcija adipocita uzrokuje povećano lučenje čimbenika udruženih sa inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom poput adipocitokina inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), tumorskog čimbenika nekroze alfa (TNF-α), interleukina-6 (IL-6), rezistina i angiotenzinogena.

Osobe sa centralnim adipozitetom prikazuju se sa sličnim simptomima i poremećajima kao oboljeli od Cushingove bolesti, u kojih povišena razina kortizola, kao kontraregulatornog hormona inzulinu, uzrokuje osnovne značajke metaboličkog sindroma. U osoba sa metaboličkim sindromom, razina kortizola ne mora biti povišena u serumu, pa je istraživana mogućnost štetnog djelovanja hiperkortizolemije na razini tkiva. Visceralno masno tkivo proizvodi prekomjerno 11-beta-hidroksisteroid dehidogenazu-1 (11-beta HSD-1), enzim koji pretvara inaktivni kortizon u aktivan kortizol i pri čemu je aktivnost ovog enzima u pretilih osoba 2-3 puta veća. Povećanim lučenjem kortizola unutar stanice u visceralnom masnom tkivu nastaje ciklus koji promovira centripetalni adipozitet i pridonosi inzulinskoj rezistenciji.

4.4. Šećerna bolest

4.4.1. Općenito o šećernoj bolesti

Šećerna bolest odnosno dijabetes (*Diabetes mellitus*) je složena bolest od koje boluje nekoliko stotina milijuna ljudi. Šećerna bolest je multifaktorijalna bolest koja se pod utjecajem okolišnih čimbenika razvija u genetski osjetljivih osoba pa stoga uz rizične čimbenike vezane uz pojedinca postoje i okolišni, potencijalno preventabilni čimbenici.



Slika 9. Plavi krug svjetski prepoznatljiv znak dijabetesa

okolišnih čimbenika razvija u genetski osjetljivih osoba pa stoga uz rizične čimbenike vezane uz pojedinca postoje i okolišni, potencijalno preventabilni čimbenici.

Dijabetes karakterizira značajna povišena koncentracija glukoze u krvi i mokraći, a glukoza se u mokraću izlučuje kada njezina koncentracija u krvi premaši reapsorpcijski kapacitet bubrežnih tubula. Neliječeni dijabetičar u akutnoj fazi je gladan i žedan jer iza izlučivanja mokraće dolazi do izlučivanja vode, ali se isto tako gubitkom glukoze smanjuju zalihe ugljikohidrata i dolazi do razgradnje masti i proteina. Razgradnjom masti stvaraju se velike količine acetil-CoA, a pri nedostatku dovoljnog broja oksaloacetata isti taj acetil-CoA ne može ući u ciklus limunske kiseline i nastaju ketonska tijela (acetoacetat, aceton i hidroksibutirat). Nastanak ketonskih tijela značajan je u napredovanju dijebetesa jer njihovo izlučivanje narušava acidobaznu ravnotežu i izaziva daljnji gubitak vode, što može izazvati komu i smrt u akutnoj fazi bolesti u neliječenih dijabetičara.

Dijabetes nastaje zbog nedostatka inzulina, a u većini slučajeva uzroci toga manjka nisu poznati. Neki od dokaza o važnoj ulozi nedostatka inzulina u dijabetesu temelje se na istraživanju i vršenju pokusa na životinjama i ubrizgavanju antiinzulinskih protutijela pri čemu dolazi do izazivanja dijabetesa. Još jedan dokaz predstavlja da se bolesnik sa akutnim dijabetesom brzo oporavlja nakon uzimanja inzulina. Danas je poznata činjenica da dijabetes

uzrokuju različiti molekulski poremećaji, a do nedostatka inzulina u tkivu dijabetičara dolazi iz više razloga:

1. *Nepotpuna pretvorba proinzulina u inzulin.* Uslijed mutacija koje mijenjaju ostatke na spoju A ili B-lanca i spojnog peptida proinzulina dolazi do otežane pretvorbe u inzulin.
2. *Strukturno nenormalne inzulinske molekule.* Druga skupina mutacija dovodi do zamjene aminokiselinskog ostatka u kritičnom području molekule inzulina pri čemu dolazi do stvaranja djelomično aktivnog normalnog hormona inzulina.
3. *Nenormalni receptori za inzulin.* Uslijed izlučivanja normalnih molekula inzulina one se ne vežu normalno na svoje ciljane stanice uslijed defektnih receptora inzulina u plazmatskim membranama.
4. *Nepotpuno djelovanje receptora za inzulin.* Ovdje su normalni i molekula inzulina, ciljane stanice sa uobičajenim brojem receptora i vezivna svojstva tih receptora ali se pogreška kod bolesnika nalazi u stanici i nemogućnosti da se kompleks inzulin-receptor ne povezuje sa slijedećom komponentom prijenosa hormonskog signala.

Šećerna bolest kao skupina metaboličkih poremećaja karakteriziranih hiperglikemijom nastalom zbog poremećaja u izlučivanju inzulina i/ili djelovanju inzulina, klinički se pojavljuje u 4 osnovna oblika koji se razlikuju prema svojoj etiologiji, terapijskom pristupu i prognozi.

Klasifikacija i dijagnoza šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu temelje se na prvoj, općeprihvaćenoj i sustavnoj klasifikaciji, sastavljenoj i objavljenoj 1979. od strane udruženja National Diabetes Dana Group (dalje: NDDG) i potvrđenoj od strane WHO. WHO navedene preporuke u nešto manjoj mjeri korigira i sastavlja aktualne preporuke koje se podudaraju sa onima koje je sastavilo Američko udruženje za šećernu bolest 1997. godine.

Šećernu bolest prema klasifikaciji i tipovima bolesti dijelimo u četiri grupe (Poljičanin i Metelko, 2009):

1) Tip 1 koji je uzrokovan razaranjem β-stanica gušterače i posljedičnim apsolutnim nedostatkom inzulina
2) Tip 2 koji je uzrokovan inzulinskom rezistencijom i neodgovarajućim nadomjesnim inzulinskim lučenjem
3) Gestacijski koji se pojavljuje ili dijagnosticira prvi puta tijekom trudnoće

4) Drugi specifični tipovi

U skupini šećerne bolesti tipa 1 razlikuju se dva podtipa: autoimuni (1A) i idiopatski (1B). Kada se govori o grupi specifičnih tipova, ona predstavlja etiološki heterogenu skupinu baziranu i uzrokovanu raznim bolestima i stanjima poput genetskih defekata beta stanične funkcije, genetskih poremećaja inzulinskog djelovanja, bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, cistična fibroza, hemokromatoza), endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feokromocitom, hipertiroidizam) uzrokovane lijekovima ili kemikalijama, infekcija i drugih genetskih sindroma povremeno povezanih sa šećernom bolesti (Downov sindrom, Turnerov sindrom i sl.).

Svi tipovi šećerne bolesti prolaze kroz period poremećaja tolerancije glukoze i/ili poremećaja glukoze natašte odnosno stanja predijabetesa.

4.4.2. Vrste šećerne bolesti

4.4.2.1. Šećerna bolest tipa 1

Ovaj oblik šećerne bolesti nekada se nazivao juvenilni dijabetes ili inzulin ovisni dijabetes. Većina epidemioloških podataka za ovaj tip bolesti potječe iz studija provedenih u Europi tako da su točni podaci poznati samo za manji dio svjetske populacije. Incidencija tipa 1 šećerne bolesti pokazuje značajne geografske, kalendarske, dobne i spolne varijacije. Većina studija pokazuje da postoji sekularni trend, porast incidencija u većini zemalja tijekom posljednjih desetljeća koji se procjenjuje na 3% prosječnog porasta incidencije godišnje. U najmlađoj dobnoj skupini, do 5. godine života, trend porasta je najizraženiji. Ovakva pojava objašnjava se promjenama okolišnih čimbenika i individualnoj osjetljivosti na tip 1 šećerne bolesti. U nekim zemljama opažene su i sezonske varijacije u incidenciji bolesti uz najniže stope u ljetnim mjesecima, koja se uglavnom pripisuju opterećenjem kod školske djece, no točne uzroke za sada nije moguće u potpunosti objasniti. Iako je šećerna bolest tipa 1 genetski predodređena, ona se u svega 12-15% slučajeva javlja kao obiteljska sklonost. Veliki broj gena sudjeluje u pojačanoj osjetljivosti, ne nasljeđuje se po tipu autosomno-dominantnog i/ili recesivnog nasljeđivanja. Može se reći da rođaci osoba sa šećernom bolešću imaju 12-15 puta veći relativni rizik od pojave bolesti. Incidencija šećerne bolesti povezana je i sa spolom. Studije su pokazale da se vršak incidencije u djevojčica javlja nešto ranije nego u dječaka, no u visoko rizičnim populacijama u Europi postoji suvišak incidencije u muških bolesnika osobito naglašen nakon puberteta. Još uvijek se 50% slučajeva dijagnosticira u dobi iznad 15

godina. Prema studijama provedenim 90-ih godina, 90% osoba sa šećernom bolesti dijagnosticiranih u dobi do 30 godina u Europi bilo je oboljelo od bolesti tipa 1, no s obzirom na sve veću zastupljenost bolesti tipa 2 u mlađim dobnim skupinama vjerojatno ćemo uskoro biti svjedoci nešto drugačije dobno/tipne strukture bolesti. Za okolišne čimbenike se pretpostavlja da su to virusi-*coxsackie* B, citomegalovirus, echovirusi, Epstein Barr virus, virus parotitisa, rotavirusi, kratko trajanje dojenja i rano izlaganje proteinima kravljeg mlijeka, nitrozamini, nizak unos cinka, nedostatak vitamina D, starija dob roditelja, porođajna težina i dobivanje na težini u dojenačkoj dobi, stresni događaji. Unatoč svim poznatim rizičnim čimbenicima učinkovite, praktične mjere prevalencije za ovaj tip bolesti još uvijek ne postoje. Dijabetes se otkrije kada je razoreno približno 90% beta-stanica. U djece s tipom 1 šećerne bolesti u vrijeme dijagnosticiranja bolesti mogu se u 50-85% slučajeva izmjeriti u serumu protutijela na beta stanice (*engl. islet-cell antibodies*, ICA), a neki imaju i inzulinska protutijela. U odraslih u momentu otkrića tipa 1 šećerne bolesti obično se u serumu ne nalazi mjerljiva koncentracija protutijela, vjerojatno jer je kod njih autonomna destrukcija beta stanica nastupila ranijih godina i stupanj destrukcije beta-stanica je bio toliko spor da je stvaranje protutijela postalo nemjerljivo. Protutijela na enzim dekarboksilaze glutaminske kiseline (*engl. glutamic acid decarboxylase*, GAD) tzv. anti-GAD protutijela često se otkriju u odraslih i djece u vrijeme dijagnosticiranja šećerne bolesti. Bolesnici su obično mršavi, a uobičajeni simptomi su prekomjerno mokrenje (poliurija), prekomjerno žeđanje (polidipsija) i pojačana glad (polifagija).

4.4.2.2. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 je heterogena skupina oboljenja karakterizirana različitim stupnjevima inzulinske rezistencije, poremećenim djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz povećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze. Ovaj oblik bolesti prije je bio poznat kao dijabetes koji nastupa u adultnoj dobi ili inzulin neovisnom dijabetesu (Kokić, 2009) Uzrokovan je naslijeđem, okolišnim čimbenicima i načinom života. Hiperglikemija nastaje iz tri razloga:

a) smanjenjem lučenja inzulina iz beta-stanica gušterače,

b) smanjenjem utilizacije glukoze,

c) porastom proizvodnje glukoze u jetri (pojačana glikogenoliza i glukoneogeneza).

Dijabetes tipa 2 je najučestaliji oblik šećerne bolesti, a postaje i vodeći uzrok pobola i smrtnosti. Prethodi mu predijabetes koji karakteriziraju tri oblika poremećaja homeostaze glukoze:

1) oštećenje tolerancije glukoze natašte (OTG-NT ili engl. impaired fasting glucose-IFG),
2) oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno (OGT-PP ili engl. impaired glucose tolerance-IGT)
3) kombinacija oštećenja glukoze postprandijalno i natašte (OTG-kombinirana)

Tip 2 šećerne bolesti nastaje zbog abnormalnosti u izlučivanju i djelovanju inzulina. Vođene su dugotrajne rasprave dijabetologa o tome koji defekt je nastupio prvi, no novija istraživanja pokazuju da različite populacije mogu startati s različitim primarnim defektom. Neke populacije mogu imati primarni defekt u lučenju inzulina koji uzrokuje hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju, dok druge imaju primarni defekt u inzulinskoj rezistenciji, ali ne razvijaju hiperglikemiju sve dok su beta-stanice sposobne lučiti dovoljno inzulina za održavanje normalne koncentracije glukoze. Oba slučaja dovode do porasta stvaranja glukoze u jetri i smanjenja rasprostranjenosti glukoze u tkivima. Najpoznatija varijanta oštećenog lučenja inzulina je MODY dijabetes (Maturity onset diabetea of the young). Taj se oblik bolesti nasljeđuje autosomno dominantno i nalazi se unutar pojedinih obitelji. U tipu 2 šećerne bolesti imamo poremećenu osjetljivost lučenja inzulina stimulirano glukozom dok je odgovor na druge stimulatore normalan. Postoji stroga genetska predispozicija, ali razvitak bolesti je pod snažnim utjecajem okoliša, sjedilačkog načina života, manjka tjelovježbe, pretilosti, to jest čimbenika koji povećavaju inzulinsku rezistenciju. U populaciji bijelaca ovaj oblik šećerne bolesti čini 85-90% svih šećernih oboljenja, dok u populacijama nebijelaca najmanje 95%. Posljednjih desetljeća svjedoci smo dramatičnog porasta njegove incidencije i prevalencije u mnogim novoindustrijaliziranim zemljama i zemljama u razvoju. Širi se brže od svih predviđanja zahvaćajući sve mlađe dobne skupine. U zemljama u razvoju vršak dijagnoze nalazi se u dobi 45-64 godine, a sve je češća njegova dijagnoza u dobnim skupinama ispod 30 godina. Pandemija šećerne bolesti tipa 2 paralelna je i povezana s prisutnom pandemijom debljine. Krivca za ovakvu situaciju traži se u sve većoj raširenosti visoko zaslađenih i masnih pripravaka brze hrane i smanjenoj fizičkoj aktivnosti pojedinaca, to jest širenjem modernog načina života. Prevalencija ovog tipa bolesti povezana je s prosječnim «stupnjem debljine» određene populacije i viša je u urbanim populacijama. Varijacije postoje između populacija različitog etničkog porijekla koje žive na istom mjestu,

ali i između populacija iste etničke pripadnosti koje žive u drugom okruženju. Osim visoke prevalencije bolesti postoji zabrinutost u prevalenciji mlađih dobnih skupina. Genetski čimbenici pokazuju kako je 2-6 puta veći rizik u osoba čiji roditelji ili rođaci imaju bolest. Rizični čimbenici su i spol (različiti omjeri u različitim okruženjima), način prehrane, intrauterino okruženje, porođajna težina (inverzan odnos), spolni hormoni (snižene razine testosterona u muškaraca i povišene razine androgena u žena), alkohol (relativni rizik je smanjen kod umjerenih i povremenih uživaoca), kava (uz ekstenzivnu konzumaciju prepolovljen rizik) i pušenje. Ipak najvažnijim rizičnim čimbenicima se smatraju fizička neaktivnost, debljina (trajanje i stupanj debljine te raspodjela masnog tkiva) i inzulinska rezistencija. Postoje brojne studije kojima se nastoji dokazati učinak pojedinih intervencija u cilju smanjenja prevalencije šećerne bolesti tipa 2. Jedne od najznačajnih su DPP (*Diabetes Prevention Program*), finska DPS (*Diabetes Prevention Study),* Malmo i Da Qing studija kojima je dokazano da promjena načina života ima izuzetno veliki učinak u smanjenju progresije oštećenja tolerancije glukoze postprandijalno u šećernu bolest (40-50% tijekom 6 godina). Pokazalo se da je učinak još i veći ukoliko se uz osnovne promjene načina života koriste i preparati, inače korišteni u liječenju šećerne bolesti, koji utječu na smanjenje inzulinske rezistencije (metformin) ili preparati za liječenje debljine.

4.4.3. Komplikacije šećerne bolesti

Kasne komplikacije šećerne bolesti sve više postaju glavni uzrok mortaliteta i opterećenja zdravstvenog proračuna troškovima dijabetesa. Od glavnih komplikacija dijabetesa treba spomenuti kardiovaskularne bolesti, retinopatiju, nefropatiju, dijabetičko stopalo i posljedične amputacije donjih ekstremiteta. Šećerna bolest je 4. vodeći globalni uzrok smrti te oboljeli žive kraće 5-10 godina nego osobe bez šećerne bolesti. Od nabrojanih komplikacija kardiovaskularne bolesti predstavljaju najvećeg uzročnika smrtnosti i čak je više od 50% smrtnosti u osoba sa šećernom bolešću uzrokovano navedenim bolestima, a neke od njih su infarkt miokarda, zatajenje srca, generalizirana kardiovaskularna bolest, iznenadna smrt, moždani udar, generalizirana bolest aorte i perifernih krvnih žila. Sa šećernom bolesti rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti povećava se 6-8 puta i smatra se glavnim rizičnim čimbenikom za razvoj moždanog udara, posebice u žena. Rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti su: povišene vrijednosti glikemije i povišene vrijednosti HbA1c-a, indeks tjelesne mase, krvni tlak, vrijednost kolesterola, pušenje, spol, dob i trajanje šećerne bolesti.

Najpoznatija komplikacija šećerne bolesti je dijabetička retinopatija. Ona je lako prepoznatljiva i lječiva komplikacija bolesti iako je vodeći uzrok gubitka vida u radnoj populaciji industrijaliziranih zemalja. Ovu komplikaciju u trenutku dijagnoze u većini slučajeva imaju osobe sa šećernom bolesti tipa 2. Jedan od vodećih uzroka nastanka termalne bolesti bubrega je dijabetička nefropatija, dok se dijabetička neuropatija manifestira kao gubitak osjeta ili kao senzorne manifestacije u stopalima. Za dijabetičku neuropatiju je karakteristično da i u odsustvu simptoma čini značajan čimbenik za razvoj dijabetičkog stopala i uzročno-posljedičnu vezu u amputaciji donjih ekstremiteta. Amputacija donjih ekstremiteta predstavlja 20 puta veći rizik u osoba sa šećernom bolesti i uz dijabetičko stopalo smatra se glavnim uzrokom morbiditeta i disabiliteta te emocionalnih i fizičkih gubitaka u osoba sa šećernom bolesti.

4.4.4. Dijagnostika šećerne bolesti

Kod dijagnostike šećerne bolesti bolesnici uobičajeno pokazuju klasične simptome porasta glukoze u krvi: 1) poliuriju

2) polidipsiju

3) gubitak tjelesne mase

Iako je dijagnoza krajnje jednostavna, simptomi se mogu predvidjeti jer se znaju prikazati u subkliničkom obliku pa dijagnozu šećerne bolesti treba učiniti kada postoje rekurirajuće kožne infekcije, balanitis, pruritus vulve, inkontinencija urina, učestalo noćno mokrenje, mokrenje u krevetu u djece, periferna vaskularna oboljenja, ulceracije stopala, koronarna srčana oboljenja, cerebrovaskularni inzulti, periferna neuropatija, erektilna disfunkcija i letargija.



Slika 10. Simptomi dijabetesa

Kod osoba sa asimptomatskim dijabetesom (bez polidipsije, poliurije i mršavljenja) za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti traži se jedno mjerenje glikemije ujutro natašte (GUP-NT ≥7,0 mmol/l). Ukoliko bolesnik ne pokazuje simptome dijabetesa, nužno je potvrditi ove nalaze u dva navrata.

Za postavljanje dijagnoze dijabetesa u osoba koje pokazuju simptome šećerene bolesti može se nasumično izmjeriti vrijednost glukoze u plazmi u bilo koje doba dana (GUP-PP≥11,1 mmol/l). Za postavljanje dijagnoze se najčešće koristi OGGT test (normalni test opterećenja glukozom) i izvodi se sa 75 grama glukoze *per os* nakon 10 sati prekonoćnog ustezanja od hrane pri čemu je dozvoljeno uzimanje samo vode. OGGT iako je rutinski valjan, sve manje se koristi jer njegovo izvođenje bitno se može smanjiti ukoliko se mjeri glukoza u krvi 2 sata nakon obroka (GUP-PP≥11,1 mmol/l). Razlog leži u tome što su vrijednosti GUP-NT često u granicama normale, a određivanje glikemije 2 sata nakon obroka osigurava daleko više informacija. On je nužan samo u onih bolesnika koji imaju granične vrijednosti glikemije, bilo natašte ili dva sata nakon obroka. Za dijagnozu je dovoljno mjeriti vrijednosti glikemije natašte na početku testa i vrijednosti glikemije dva sata nakon testa. U OGTT testu mora se koristiti laboratorijska metoda mjerenje glukoze u venskoj plazmi, pa nije dozvoljeno korištenje test traka.

Kako bi bolesnici imali usporedive vrijednosti glukoze odnosno iste kriterije, glukozu treba mjeriti isključivo u venskom serumu (venskoj plazmi sa otklonjenim fibrinom). Mjeri li se

glukoza u punoj krvi umjesto u venskoj plazmi, puna krv prikazuje 10-15% manje glukoze od one u plazmi za vrijednost hematokrita. Također je važno raditi razliku između glukoze u venskoj plazmi koju mjere veliki bolnički laboratorijski sustavi i između glukoze u kapilarnoj krvi koja se mjeri malim samomjeračima gdje se glukoza u punoj krvi softverski pretvara u glukozu u kapilarnoj plazmi jer je ona za 5,2% veća od one u venskoj plazmi.

Vrijednost GUP-PP od ≥11,1 mmol/l dva sata nakon obroka ili u drugom satu OGTT testa je ona vrijednost koja po studijama jasno razgraničava one osobe koje su dobile dijabetičku retinopatiju od one u kojih se ista nije razvila. Vrijednost GUP-PP od 7,8 mmol/l je dva sata nakon obroka ili u drugom satu OGTT testa je ona vrijednost koju zdrava osoba bez dijabetesa nikada ne prijeđe, ma koliko god pojela, jer ima dovoljno inzulina da unese glukozu u ciljna tkiva (mišićne i masne stanice). Vrijednost GUP-NT <5,6 mmol/l je ona vrijednost pri kojoj se ne pojavljuju makrovaskularne komplikacije (ateroskleroza). Hemoglobin A1c (HbA1c) kao dijagnostički test za šećernu bolest još uvijek nije pouzdan parametar. Iako postoji čvrsta povezanost između povišenih vrijednosti glukoze u plazmi (GUP) i HbA1c-a, odnos GUP-NT-a i HbA1c-a u osoba sa normalnom ili blaže poremećenom tolerancijom glukoze ne kolerira dobro pa stoga nije prikladan za dijagnosticiranje dijabetesa.



Slika 11. Mjerenje glukoze

4.4.4.1. Predijabetes

Važno je što ranije utvrditi dijagnozu šećerne bolesti, a još je bolje i efikasnije ako se dijagnosticira predijabetes.

Uvedene su tri kategorije predijabetesa:

1. Oštećenje tolerancije glukoze natašte (OTG-NT) gdje se vrijednosti GUP-NT u krvnoj plazmi kreću od 6,1 do 6,9 mmol/l, a dva sata nakon obroka su u granicama normale tj. <7,8 mmol/l.
2. Oštećenje tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP) gdje su vrijednosti GUP-NT normalne (<6,1 mmol/l), a dva sata nakon obroka su lagano povišene (>7,8 - <11,1 mmol/l).
3. Kombinirano oštećenje tolerancije glukoze (OTG-NT+OTG-PP) gdje se vrijednosti GUP-NT u venskoj plazmi kreću od 6,1 do 6,9 mmol/l, a i vrijednosti su dva sata nakon obroka povišene lagano (>7,8 - <11,1 mmol/l).

U trenutku nastanka očitog dijabetesa tipa 2 postoje povišene vrijednosti i GUP-NT i GUP-PP. Međutim ako se isključivo mjeri samo GUP-NT, ne može se postaviti dijagnoza najčešćeg oblika predijabetesa-oštećene tolerancije glukoze postprandijalno (OTG-PP). Budući da predijabetes i postprandijalna hiperglikemija traju 10-12 godina prije nastanka dijabetesa, samim mjerenjem glukoze natašte smanjiti će se mogućnost otkrivanja i postavljanja dijagnoze OTG-PP iako su brojne studije dokazale da postoji čvrsta povezanost između postprandijalne hiperglikemije i makrovaskularnih oboljenja. Zato je poželjno mjeriti glikemiju ujutro natašte (GUP-NT) ali i glukozu u plazmi dva sata nakon obroka (GUP-PP).

Preporuča se učiniti probir na dijabetes svake tri godine u osoba sa dodatnim čimbenicima rizika u što ranijoj dobi iz više razloga:

a) velik je broj osoba koji zadovoljava kriterije za dijagnozu šećerne bolesti asimptomatičan i zbog toga posve nesvjestan svoje bolesti
b) epidemiološke studije su pokazale prisutnost dijabetesa tipa 2-dekade prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti
c) gotovo 50% bolesnika sa dijabetesom tipa 2 ima jednu ili više komplikacija specifičnih za dijabetes u vremenu postavljanja dijagnoze dijabetesa i
d) raniji početak liječenja dijabetesa tipa 2 blagotvorno djeluje na daljnji razvoj i prognozu dijabetesa.

Važno je ozbiljno shvatiti stanje predijabetesa jer će 40% tih bolesnika tijekom 5 godina napredovati u očiti oblik dijabetesa tipa 2. Osobe sa OTG-om imaju veliku mogućnost nastanka makrovaskularnih komplikacija kao što su ateroskleroza, koronarna srčana oboljenja, periferna vaskularna oboljenja i moždani udar. Ukoliko se bolesnici upozore na te

činjenice na vrijeme i izmijene životne navike u prehrani i fizičkoj aktivnosti, pruža im se mogućnost vraćanja u stanje normalne tolerancije glukoze i sprečavanja nastanka makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Ukoliko ne, dijabetes se često otkrije tek kada bolesnik dospije u bolnicu uslijed infarkta miokarda ili moždanog inzulta.

4.4.5. Liječenje šećerne bolesti

Cilj liječenja šećerne bolesti je otklanjanje simptoma vezanih uz hiperglikemiju, redukcija odnosno eliminacija kronično mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa i omogućavanje što normalnijeg načina života. Uz postavljene ciljne vrijednosti od strane različitih udruga i asocijacija za borbu protiv dijabetesa, treba odrediti ciljnu razinu glikemije za svakog pacijenta, osigurati mu edukaciju i liječenje neophodno za dosezanje te razine te nadgledati i liječiti komplikacije dijabetesa. Pomoć ljudima koji imaju dijabetes zahtijeva timski rad i suradnju više disciplinarnih područja pa je potrebno za uključivanje bolesnika u liječenje i samokontrolu imati tim koji se sastoji od internista dijabetologa ili endokrinologa, kvalificiranog edukatora i nutricionista. Ako dolazi do postepenog razvoja komplikacija dijabetesa u tim se uključuju i neurolog, oftalmolog i podijatar.

Najvažniji pristup u liječenju dijabetesa jest edukacija bolesnika. Edukacija mora biti kontinuirani proces o prehrani, tjelovježbi i lijekovima za sniženje razine glukoze u krvi jer dobro educirani bolesnici preuzimaju veću odgovornost za vlastito zdravlje. Prehrana u stanju dijabetesa treba biti optimalna kombinacija kalorijskog unosa i ostalih načina liječenja dijabetesa (inzulinska terapija, tjelovježba, gubitak tjelesne mase i sl.). Ciljevi prehrane kod bolesnika sa dijabetesom tipa 2 razlikuju se od bolesnika sa dijabetesom tipa 1 zbog veće prevalencije kardiovaskularnih čimbenika rizika i primarni cilj je intenzivno sniženje tjelesne težine (Kokić, 2009). Za dijabetičku prehranu bolesnika sa dijabetesom tipa 2 preporučuje se umjerena redukcija unošenja energije uz smanjen unos masti, pojačana fizička aktivnost uz medika mentozno liječenje hiperlipidemije i hipertenzije.

Tjelovježba je uz dijabetičku prehranu i lijekove najvažniji faktor u liječenju dijabetesa tipa 2. Pristup početku vježbanja treba biti individualan, uz individualnu procjenu kardiovaskularnog statusa. Umjerena aerobna vježba u trajanju od 30 min bila bi idealna ako bi se radila svaki dan, a samo jedna tjelovježba u trajanju od 90 min djeluje blagotvorno na poboljšanje inzulinske osjetljivosti i sniženje u krvi tijekom iduća 24-72 sata (zato je bitno da ne prođu više od dva uzastopna dana bez tjelovježbe). Na taj način se osigurava 72 satno sniženje razine glukoze u plazmi i poboljšanje inzulinske osjetljivosti kao posljedica porasta mišićne mase, ali i porasta sinteze glukoznog transportera (GLUT-4) koji unosi glukozu u stanicu bez

prisustva inzulina. Važno je naglasiti i da umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od jednog sata tijekom sedam dana uzrokuje gubitak masnog tkiva koji odgovara restriktivnoj dijeti, ali uz bitno poboljšanje osjetljivosti na inzulin odnosno smanjenje inzulinske rezistencije. Razlikujemo dvije vrste vježbi: aerobne i anaerobne. Aerobne vježbe odnose se prvenstveno na šetnju pri čemu se obično primjenjuje umjereno brzo hodanje na ravnom kao primjer umjerene aerobne vježbe, dok je žustro trčanje uzbrdo i trčanje primjer snažne aerobne vježbe. Anaerobne vježbe odnose se na vježbe snage poput dizanja utega i vježbe na spravama te se izvode tri puta tjedno. One povećavaju snagu, reduciraju masno tkivo i povećavaju metaboličku potrošnju.

U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 sa srednjim do visokom kardiorespiratornom sposobnošću tijekom 15-20 godina i redovnom aerobnom tjelesnom aktivnosti postignuta je redukcija kardiovaskularnih oboljenja, kao i ukupnog mortaliteta za 39-70%.



Slika 12. Tjelovježba

Kako bi bolesnik uvidio trenutno stanje glikemije, koristi se standardna metoda samokontrole glukoze u plazmi. Samokontrolu glukoze u krvi omogućuje kapljica krvi i lako mjerljiva enzimska reakcija te veći broj uređaja koji precizno mjere glukozu u krvi iz vrška prsta. Većina tih mjerača mjeri razinu glukoze u punoj krvi, a potom je softverski pretvore u vrijednost koja odgovara razini krvi u kapilarnoj plazmi dok veliki laboratorijski sustavi mjere glukozu u venskoj plazmi. Većina bolesnika sa dijabetesom tipa 2 rjeđe koristi mjerenje glukoze, ali bi bolesnici na peroralnim lijekovima trebali koristiti mjerenje radi procjene

učinkovitosti lijekova i dijete. Kako u tih bolesnika koncentracije glukoze u plazmi manje osciliraju, dostatna su jedno do dva mjerenja. Mjerenje glikoziliranog hemoglobina standardna je procjena dugoročne kontrole glikemije. Kada su razine glukoze u serumu uglavnom povišene, raste neenzimska glikacija hemoglobina, koja odražava kretanje glikemije u prethodna 2-3 mjeseca, jer eritrociti imaju prosječni vijek od oko 120 dana. Glikozilirani hemoglobin ili HbA1c treba mjeriti u svih dijabetičara radi procjene stanja dijabetesa u početku bolesti, ali i tijekom daljnjeg života radi procjene uspjeha liječenja. U bolesnika sa dijabetesom tipa 1 treba se mjeriti četiri puta godišnje a u dijabetesu tipa 2 može se smanjiti na dva puta godišnje ukoliko su već postignute vrijednosti glikemije, a četiri puta godišnje samo kada nije postignuta odgovarajuća glukoregulacija i kada se mijenja terapija. Ciljne vrijednosti glikemije izražene kroz glikozilirani hemoglobin trebaju se odrediti za svakog pojedinog bolesnika s obzirom na njegovu dob, prisutnost i težinu komplikacija, sposobnost prepoznavanja simptoma hipoglikemije i sl. Općenito bi ciljni HbA1c trebao biti manje ili jednak 6,5%.

Brojne studije dokazale su povezanost između kroničnih komplikacija dijabetesa i i kontrole glikemije. Iako je normoglikemija za većinu bolesnika nedostižna, ona predstavlja cilj kojem svakako treba težiti jer svako poboljšanje regulacije glikemije bitno smanjuje rizik od nastanka kroničnih dijabetičkih komplikacija. Postoje znatne razlike u terapijama dvaju tipova dijabetesa. Kod terapije dijabetesa tipa 1 cilj je održavanje dobre glikemije dok je kod dijabetesa tipa 2 veća pažnja posvećena liječenju i ostalih pridruženih stanja poput debljine, hipertenzije, dislipidemije i kardiovaskularne bolesti te otkrivanju i liječenju komplikacija dijabetesa. Od velikog i gotovo neprocjenjivog značaja u liječenju dijabetesa tipa 2 je smanjenje kardiovaskularnog rizika jer su srčano-žilne bolesti vodeći uzrok smrti kod dijabetesa tipa 2.

Liječenje dijabetesa tipa 2 treba započeti dijabetičkom prehranom i tjelovježbom, a potom se provodi ponovna procjena glukoregulacije. Ako se ne postigne željena razina glikemije nakon 3-4 tjedna, uvodi se farmakoterapija kada se u početku daju peroralni lijekovi, a potom inzulin. Važno je naglasiti da dijabetes tipa 2 predstavlja progresivni poremećaj koji s vremenom zahtijeva primjenu više hipoglikemičnih lijekova, često i inzulin. U terapiji dijabetesa tipa 2 više se ne primjenjuje ranije preporučeni stupnjeviti pristup, gdje se na svakom koraku odnosno idućoj kontroli, propisivao novi korak u liječenju dijabetesa tipa 2. Njegova mana bio je veliki vremenski period loše regulacije glikemije između svakog koraka koji nepovoljno utječe na razvoj kroničnih dijabetičkih komplikacija. Danas, kada je svima

jasna važnost brzog postizanja normoglikemije, taj raniji pristup je postao neodrživ. Zato se danas koriste sva sredstva kako bi se u što kraćem roku, roku od tri mjeseca do najviše pola godine, postigla ciljna vrijednost «glukotrijade». Tako osim dijabetičke prehrane i tjelovježbe, treba što prije koristiti kombinacije oralnih hipoglikemizantnih pripravaka koji će djelovati na sve komponente poremećenog metabolizma u dijabetesu tipa 2.

4.5. Liječenje metaboličkog sindroma

Brojni podaci i studije pokazuju da je prevalencija metaboličkog sindroma sve veća. Još 2001. godine jedna od brojnih studija u SAD-u na temelju uzorka na 9000 odraslih osoba, pokazala je da je prevalencija metaboličkog sindroma bila 22%, s porastom prevalencije ovisno o dobi ispitanika (6,7%, 43,5% i 42,0% za dobne raspone od 20-29, 60-69, > 70 godina). istom istraživanju, metabolički sindrom je bio prisutan u 5% osoba sa normalnom tjelesnom težinom, u 22% osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i 60% u osoba koje su bile pretile. U Framingham Heart Study pokazalo se da je povećanje tjelesne težine za 2,25 kg ili veće kroz period od 16 godina praćenja bilo povezano sa 21-45% većom vjerojatnosti za pojavu metaboličkog sindroma. Povećani opseg struka otkriva čak 46% onih kod kojih će se pojaviti metabolički sindrom unutar pet godina (Bergovec i Vražić, 2011).

Sve veća prevalencija pretilosti u odrasloj populaciji u svijetu, dovest će do vrlo vjerojatno do još većih porasta prevalencije metaboličkog sindroma u skoroj budućnosti, što je jedan od najvažnijih razloga za intenzivniji rad na prevenciji pojave pretilosti i povećanju razina tjelesne aktivnosti. Uz dob, rasu i težinu na učestalost pojave metaboličkog sindroma utječu i postmenopauzalni status, pušenje, niža razina prihoda, prehrana bogata ugljikohidratima, nekonzumiranje alkohola i fizička neaktivnost. Također se pokazalo da je slaba kardiorespiratorna kondicija nezavisan i snažan prethodni pokazatelj metaboličkog sindroma u oba spola. Prisutnost metaboličkog sindroma kod roditelja također predstavlja povećani rizik te se smatra da genetski čimbenici mogu biti odgovorni za 50% varijacija u zastupljenosti metaboličkih odlika kod potomstva.

4.5.1. Dijagnostički pristup u liječenju metaboličkog sindroma

Budući da je metabolički sindrom važan čimbenik za pojavu šećerne bolesti tipa 2 ili kardiovaskularnih bolesti, postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma u prvom redu odnosi se na prepoznavanje bolesnika koji trebaju agresivnu promjenu stila života primarno usredotočenu na redukciju tjelesne težine i povećanu razinu tjelesne aktivnosti. Dijagnostički pristup započinje detaljnom analizom uzetih anamnestičkih podataka. Ti podaci uključuju:

obiteljsku anamnezu, vrijeme nastanka i trajanje debljine te prisutnost ostalih sastavnica metaboličkog sindroma posebice poremećaja metabolizma ugljikohidrata, dislipidemije i hipertenzije. Prilikom fizikalnog pregleda trebalo bi izmjeriti tjelesnu težinu i visinu, odrediti indeks tjelesne mase te omjer struka i bokova ili samo opseg struka. Zdravstveni djelatnici trebali bi tijekom svakog dolaska u ambulantu procjenjivati rizik bolesnika. Određena zdravstvena društva i udruge preporučuju u svojim kliničkim smjernicama takvu procjenu u intervalima od tri godine kod osoba koje imaju jedan ili više čimbenika rizika. Sama procjena se sastoji od mjerenja krvnog tlaka, opsega struka, lipidograma natašte i glukoze u krvi natašte.

4.5.2. Terapijski pristup u liječenju metaboličkog sindroma

Liječenje metaboličkog sindroma poduzima se u svrhu smanjenja visceralnog masnog tkiva i rezistencije tkiva na inzulin s posljedičnom normalizacijom metaboličkih i hemodinamskih poremećaja i smanjenjem kardiovaskularnog rizika (Smirčić-Duvnjak, 2011). Takav terapijski pristup uključuje dijetu (bolju kontrolu tjelesne težine) i povećanje tjelesne aktivnosti te terapiju lijekovima radi liječenja čimbenika rizika ukoliko su i dalje prisutni u promjeni životnog stila.

4.5.2.1. Dijeta i prehrana bolesnika s metaboličkim sindromom

Iako su dijeta i tjelesna aktivnost primaran način u borbi sa metaboličkim sindromom, obično nisu dostatni za postizanje ciljanih vrijednosti pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma. Zato njihova primjena ima najveći učinak u sprečavanju nastanka metaboličkog sindroma, odnosno u onih osoba koje imaju prisutan jedan od kardiovaskularnih čimbenika ili obiteljsku anamnezu. Dijete koje se koriste u sprečavanju nastanka metaboličkog sindroma odnose se na izbjegavanje hrane bogate ugljikohidratima, koja smanjuje broj inzulinskih receptora, te one bogate zasićenim masnim kiselinama i omega-6 esencijalnim masnim kiselinama, koja smanjuje osjetljivost inzulinskog receptora na inzulin. U kombinaciji s tjelesnom aktivnošću, pri čemu je bitan gubitak 5-10% tjelesne težine, ove mjere poboljšavaju osjetljivost tkiva na inzulin. Smanjenje tjelesne težine praćeno je spuštanjem ili normalizacijom vrijednosti krvnog tlaka, razine lipida i glukoze u serumu. Promjene prehrambenih navika u smislu smanjenja kalorijskog unosa, smanjenja unosa soli te smanjenja unosa alkohola primarne su nutritivne intervencije usmjerene prema snižavanju povišenog tlaka i prevencije hipertenzije. Revizijom nekih prospektivnih studija i kliničkih pokusa, utvrđeno je da, kod osoba sa prekomjernom tjelesnom masom te pretilih osoba, svaki gubitak od 10 kilograma rezultira smanjenjem sistoličkog tlaka za 6 mmHg te dijastoličkog za 4 mmHg (Krznarić i sur., 2011). Na

osjetljivost na inzulin može utjecati kako ukupan energetski unosa tako i sastav prehrane. Brojne epidemiološke studije pokazale su da je unos masti povezan i sa vrijednostima inzulina u plazmi i s osjetljivošću na inzulin. Bitan čimbenik u tome je kvaliteta prehrambenih masnoća pa je tako povišen unos zasićenih masnoća rezultira smanjenjem osjetljivosti na inzulin dok unos omega-3 i jednostruko nezasićenih masnih kiselina utječe na poboljšanje osjetljivosti na inzulin. Kada govorimo o poremećaju dislipidemije, metabolizam glukoze i lipida su usko povezani te svako remećenje metabolizma ugljikohidrata potaknuto visokim unosom istih može rezultirati porastom razine triglicerida te smanjenjem razine HDL-kolesterola. Umjeren unos ugljikohidrata predstavlja manji rizik od kardiovaskularnih bolesti i poželjan lipidni profil. Povišen unos prehrambenih vlakana kao i omega-3 masnih kiselina pokazao se blagotvornim i kada je riječ o lipidnom profilu. Tako je dokazano da povišen unos prehrambenih vlakana, i bez drugih promjena prehrambenih navika, može rezultirati smanjenjem kolesterola 2-4%, kao i da dnevni unos 25-30 grama vlakana može rezultirati smanjenjem kolesterola za čak 12%. Omega-3 masne kiseline uspješno i bez neželjenih nuspojava snižavaju razinu triglicerida i kolesterola te poboljšavaju omjer HDL-kolesterola i LDL-kolesterola.

Kada govorimo o nutritivnoj terapiji u bolesnika sa metaboličkim sindromom, ona ima neke zajedničke opće karakteristike, no mora biti i prilagođena osobitostima kod svakog pojedinog bolesnika. Oće karakteristike nutritivne terapije kod osoba sa metaboličkim sindromom su:

1. postavljanje realnih ciljeva gubitka tjelesne mase, kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih osoba cilj je smanjenje za 7-10% a potom održavanje postignute mase
2. uzimanje prosječno 6-7 obroka žitarica dnevno, od toga barem tri obroka cjelovitih žitarica te poticanje na unos 20-35 grama prehrambenih vlakana na dan
3. smanjenje unosa zasićenih masnoća na < 7% ukupno unesenih kalorija, smanjenje unosa transmasnih kiselina na <1% ukupnih kalorija, smanjenje kolesterola na < 200 mg/dan te smanjenje ukupnih masnoća na 25-35% ukupno unesenih kalorija pri čemu bi većina masnoća trebala biti višestruko ili jednostruko nezasićena
4. poticanje redovne tjelesne aktivnosti, 30-60 min umjerene aerobne aktivnosti dnevno te trening izdržljivosti dva puta tjedno.

Kao najbolju dijetu kod bolesnika sa metaboličkom sindromom preporuča se mediteranska prehrana koju karakterizira visok unos jednostruko zasićenih masnih kiselina, poglavito iz

maslina i maslinovog ulja, dnevna konzumacija voća, povrća, cjelovitih žitarica, niskomasnih mliječnih proizvoda, tjedna konzumacija ribe, mesa peradi, orašastih plodova i mahunarki, relativno nizak unos crvenog mesa te umjerena konzumacija crnog vina, uglavnom uz obroke. Mediteranska prehrana u cijelosti, kao i njene pojedine komponente, posebice maslinovo ulje, voće i povrće, žitarice i riba, dokazano pružaju značajno antioksidativno i protuupalno djelovanje koje može pomoći u borbi protiv bolesti povezanih sa kroničnim upalama, uključujući pretilost, dijabetes tipa 2 te metabolički sindrom.



Slika 13. Mediteranska prehrana

4.5.2.2. Terapija lijekovima u bolesnika s metaboličkim sindromom

U bolesnika s razvijenim metaboličkim sindromom potrebno je primijeniti i medikamentnu terapiju. Budući da ne postoji jedan lijek koji bi svojim mehanizmom djelovanja obuhvatio sve sastavnice sindroma, medikamentna terapija svodi se na liječenje svake komponente posebno. To naravno implicira da je u liječenju potrebno primijeniti više skupina lijekova.

Kada govorimo o liječenju hipertenzije, liječenje bi trebalo započeti kada su vrijednosti arterijskog tlaka ≥ 140/90 mmHg, a kod dijabetičara kod vrijednosti 130/85 mmHg. Kako se radi o skupini sa viokim kardiovaskularnim rizikom, arterijski tlak bi trebao biti < 130/80 mmHg (Vuković i Jelaković, 2011). Budući da se osobe koje imaju metabolički sindrom smatraju osobama sa visokim kardiovaskularnim rizikom, potrebno je držati se navedenih granica pri uvođenju antihipertenzivne terapije posebice ako je prisutna albuminurija ili drugo za ishod značajno oštećenje ciljnih organa (hipertrofija lijeve pretklijetke, ateroskleroza karotida, krutost arterija). Nakon promjena životnog stila, potrebno je uvesti lijekove koji dovode do sniženja inzulinske rezistencije s posljedičnom ravnotežom metabolizma

ugljikohidrata i masti. Zato u monoterapiji inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori AT1 receptora angiotenzina II i blokatori kalcijskih kanala imaju prednost od diuretika i beta-blokatora koji se upotrebljavaju ako postoji čvrsta indikacija poremećaja. Također pri kombinaciji ovih lijekova treba koristiti nisku dozu diuretika. Velik problem i izazov predstavlja obuzdavanje pojačane aktivnosti simpatikusa u pretilih osoba i u osoba sa metaboličkim sindromom. Beta-blokatori zbog svojih nepovoljnih učinaka na inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i porast tjelesne mase ne bi trebali biti upotrebljavani u bolesnika s metaboličkim sindromom osim ukoliko nije osoba koronarni bolesnik, ima srčano zatajenje i tahiaritmiju. U osoba koje nemaju takvu kliničku sliku, pojačana aktivnost simpatikusa se može obuzdati centralnim lijekovima kao što je moksonidin koji inhibira simpatikus, smanjuje inzulinsku rezistenciju i periferni otpor bez utjecaja na frekvenciju i minutni volumen srca. S obzirom na metaboličku i hemodinamsku neutralnost može se kombinirati sa svim antihipertenzivima uključujući i beta-blokatore.

Ako se nefarmakološkim mjerama ne uspiju postići ciljane vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola u krvi bolesnika sa metaboličkim sindromom ili su one nedovoljno učinkovite, započinje se sa liječenjem lijekovima. U terapiji lijekovima koriste se statini, koji smanjuju LDL-kolesterol i blago povećavaju količinu HDL-kolesterola i smanjuju trigliceride. No, budući da je glavni poremećaj u bolesnika s metaboličkim sindromom nizak HDL-kolesterol i visoki trigliceridi u krvi, prvenstveno ih treba liječiti lijekovima koji utječu na taj poremećaj kao što su fibrati, a posebice fenofibrat. Oni primarno smanjuju trigliceride za 30-50%, povećavaju koncentraciju HDL-kolesterola za 10-20% i smanjuju koncentraciju za izrazito aterogenih malih gustih LDL-čestica, a povećavaju koncentraciju velikih, manje aterogenih čestica (Reiner, 2011). Fibrati također smanjuju i VLDL-kolesterol i ukupni kolesterol ali naravno u manjoj mjeri nego statini. Fenofibrat je lijek dobre podnošljivosti i može se kombinirati sa statinima bez posebnog straha od miopatije i rabdomiolize, budući da se također u liječenju metaboličkog sindroma koristila kombinacija lijekova statina i gemfibrozila, koji također smanjuje trigliceride ali se pokazalo da u tim kombinacijama postoji veća mogućnost nastanka miopatije i rabdomiolize nego u kombinaciji fibrata i statini. Za sada budućnost liječenja metaboličkog sindroma je u davanju fibrata kao monoterapije ili kombinacije statina i fibrata kako bi se uspješnije liječila dislipidemija i prevenirao razvitak kardiovaskularne bolesti. HDL-kolesterol također povećava i nikotinska kiselina (nijacin) za 15-25%, a i smanjuje trigliceride za 20-30% no često je prate nuspojave koje imaju bitan utjecaj na podnošljivost i redovitost uzimanja lijeka poput navala vrućine i crvenila u gornjem

dijelu tijela i glave. Negativno je što također povećava glukozu i mokraćnu kiselinu u krvi te smanjuje osjetljivost na inzulin što je jako nepovoljno u bolesnika sa metaboličkim sindromom. Od svih negativnih utjecaja, posebno treba istaknuti učestalost ozbiljnih nuspojava kao što je moždani udar u osoba kojima su se davale kombinacije lijekova statina i nikotinske kiseline u istraživanju smanjenja kardiovaskularnog rizika u osoba s metaboličkim sindromom. Ako se promjenom stila života i spomenutim lijekovima ne postignu ciljane vrijednosti triglicerida, dodatno se mogu dati još i etilni esteri omega-3 masnih kiselina koji su registrirani kao lijekovi i koji u dozama 3-4 g/dan značajno smanjuju trigliceride od 20 do čak 45%. Mogu se kombinirati sa fibratima i statinima i imaju neke dodatne protu aterosklerotičke učinke kao što su protuupalni i antitrombotički. Također poboljšavaju funkciju endotelnih stanica, smanjuju očitovanje adhezijskih molekula na endotelu, koče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica te malo smanjuju arterijski tlak, a djeluju i antiaritmički.

4.5.2.3. Operativno liječenje bolesnika s metaboličkim sindromom

Kao još jednu opciju u liječenju metaboličkog sindroma postoji i mogućnost operativnog zahvata u osoba sa indiciranu u osoba sa indeksom tjelesne mase > 40 ili >35 u slučaju izraženog komorbiditeta. Razlikuju se tri vrste zahvata:

1. restriktivni koji smanjuje veličinu želuca, kao što su intragastrični balon i podesiva želučana traka
2. malapsorpcijske procedure koje imaju za cilj smanjenje apsorpcije hrane u probavnom traktu, kao što su jejuno-ilealna ili duodeno-jejunalna premosnica i
3. kombinirane procedure, kao što je Roux-en-Y želučana premosnica.

Važno je naglasiti da operativni način liječenja pored značajnog gubitka tjelesne mase dovodi i do poboljšanja metaboličkog statusa bolesnika, no kao i svaki zahvat donosi određene rizike i komplikacije te zahtijeva izrazitu motiviranost bolesnika u režimu prehrane poslije samog zahvata. U ovu vrstu operativnog zahvata ne pripada uklanjanje abdominalnog masnog tkiva liposukcijom jer ono ne poboljšava inzulinsku osjetljivost, odnosno ne smanjuje čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest što upućuje na zaključak da je potrebna negativna energetska ravnoteža koja nastaje zbog provođenja dijete i vježbanja kako bi se postigla metabolička korist smanjenja tjelesne težine.

5. ZAKLJUČCI

1) Potreba nekoliko definicija metaboličkog sindroma, koje su vrlo slične, no ne i potpuno identične, onemogućuju analizu dostupnih podataka o epidemiologiji metaboličkog sindroma. Zato se i podaci o prevalenciji metaboličkog sindroma razlikuju ovisno o korištenim kriterijima, rasi i dobi ispitivane populacije. Stoga je vrlo bitan konsenzus, postignut između dviju značajnih organizacija IDF-a i NCEP/ATPIII, prema kojem se metabolički sindrom dijagnosticira kada su prisutna bilo koja tri od pet čimbenika:

a) povećani opseg struka koji pokazuje na abdominalnu pretilost (opseg struka kod muškaraca > 102 cm i kod žena > 88 cm)

b) razina triglicerida u serumu ≥ 1,7 mmol/L ili primjena lijekova za liječenje povišene razine triglicerida

c) sniženi HDL (razina HDL-kolesterola u serumu < 1 mmol/L kod muškaraca i <1,3 mmol/L kod žena ili primjena lijekova za liječenje preniske razine HDL-kolesterola)

d) povišeni krvni tlak (sistolički krvni tlak > 130 mmHg, dijastolički krvni tlak > 85 mmHg ili primjena lijekova za povišeni arterijski tlak),

e) povišena glukoza u krvi (razina glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/L).

2) Inzulinska rezistencija i visceralna debljina predstavljaju glavne doprinositelje nepovoljnih ishoda u osoba s metaboličkim sindromom. Metabolički sindrom čini istovremeni skup čimbenika rizika kao što su abdominalna pretilost, hiperglikemija, dislipidemija i hipertenzija za nastanak šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularne bolesti.

3) Brojni podaci i istraživanja pokazuju da je osnovni uzrok povećanja tjelesne težine, a time posljedično i nastanka metaboličkog sindroma, promjena životnog stila koju obilježava povećan unos kalorija i smanjena potrošnja energije. Poznato je da je abdominalna pretilost povezana sa rezistencijom na učinke inzulina pri perifernom iskorištavanju glukoze i masnih kiselina, što često dovodi do pojave šećerne bolesti tipa 2. Debljina, čija je incidencija u stalnom porastu prepoznata je kao ključan patogenetski čimbenik čije je proučavanje u središtu znanstvenog i stručnog interesa.

4) Inzulinska rezistencija uz pridruženu hiperinzulinemiju i hiperglikemiju te citokine koji se luče iz adipocita (adipokine) također može dovesti do vaskularne endotelne

disfunkcije, abnormalnog lipidograma, hipertenzije i vaskularne upale i time potaknuti razvoj kardiovaskularne bolesti.

5) Povećanje vjerojatnosti da će se kod pretile osobe razviti šećerna ili kardiovaskularna bolest nastaje zbog genetske predispozicije, nedostatka fizičke aktivnosti i raspodjele masnog tkiva u tijelu. Metabolički sindrom je najveći poticatelj razvoja kardiovaskularnih bolesti.

6) Cilj liječenja je smanjiti povećani ukupni kardiovaskularni i bubrežni rizik povezan sa pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma te smanjiti rizik razvoja šećerne bolesti tipa 2. Niski HDL-kolesterol je važno obilježje sastavnica metaboličkog sindroma i zaslužuje posebnu kliničku pozornost i obradu jer bolesnici s tim obilježjem imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

7) Jedan od pristupa u liječenju bolesnika sa metaboličkim sindromom je «ABCDE» pristup pri čemu:

   - A predstavlja *assesment* odnosno procjenu stanja prisutnosti metaboličkog sindroma i terapiju aspirinom,
   - B predstavlja *blood pressure* tj. kontrolu krvnog tlaka,
   - C predstavlja *cholesterol managment* koji se sastoji u sniženju LDL-a i ukupnog kolesterola te povećanju HDL-a,
   - D predstavlja *diabetes prevention* koji se odnosi na tretman disglikemije u ranoj fazi kako bi se spriječila pojava dijabetesa i ujedno označava *diet* tj. postizanje željene tjelesne težine i promjene prehrambenih navika (preporuča se mediteranska dijeta bogata omega 3 masnim kiselinama, voćem, povrćem, vlaknima i orašastim plodovima) te na kraju
   - E koji predstavlja *exercise,* aerobnu dnevnu tjelesnu aktivnost visokog intenziteta.

8) U terapiji ove bolesti najznačajnija je promjena životnih navika, vezana uz mijenjanje prehrambenih navika i povećanje fizičke aktivnosti, a u nekim slučajevima je potrebna i terapija za snižavanje krvnog tlaka, masnoća i glukoze u krvi. Pa je tako pri medikamentnom liječenju hipertenzije potrebno izabrati one antihipertenzive koji smanjuju inzulinsku rezistenciju, ili barem one koji je ne

pogoršavaju, te one koji imaju posljedične povoljne učinke na razinu glukoze i lipida. Nužno je prvenstveno promijeniti životne navike što je i najteže postići.

9) Liječenju je potrebno pristupiti sveobuhvatno odnosno treba liječiti sve sastavnice metaboličkog sindroma. Ukoliko se u terapiji izostavi bilo koja sastavnica, vrlo vjerojatno će doći do nastanka kardiovaskularne bolesti. Upravo iz tih razloga, liječenje metaboličkog sindroma je kompleksno i skupo.

6. LITERATURA

Bergovec M, Vražić H. Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti. *Medix*, 2011, 97, 87-90

Blaton VH, Korita I, Bulo A. Kako je metabolički sindrom povezan s dislipidemijom? *Biochemia Medic*, 2008, 18, 1,15-17

Kokić, S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*, 2009, 80/81, 90-93

Kokić, S. Liječenje hiperglikemije u metaboličkom sindromu. *Medix*, 2011, 97, 116

Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Pavić E. Prehrana bolesnika sa metaboličkim sindromom. *Medix*, 2011, 97, 156-157

Pavlić Renar I, Aganović I. Dijabetes u sklopu metaboličkog sindroma. *Medix*, 2011, 97, 103

Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix*, 2009, 80/81, 83-86

Reiner Ž. Metabolički sindrom i dislipidemija. *Medix*, 2011, 97, 122-126

Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. *Medicus*, 2004., 13, 2,15-25

Smirčić-Duvnjak L. Metabolički sindrom i debljina. *Medix*, 2011, 97, 149-154

Stryer L. Biokemija. *Školska knjiga*, Zagreb, 1991., 751-753

Šarić M, Škunca M, Ortner Hadžiabdić M, Božikov V. Metabolički sindrom-novi pristup u definiranju i liječenju. *Farmaceutski glasnik 69*, 5/2013, 333-334

Vuković Lela I, Jelaković B.Hipertenzija i metabolički sindrom. *Medix*, 2011, 97, 96-99

7. SAŽETAK/SUMMARY

Pojam metabolički sindrom predstavlja skup visokorizičnih čimbenika za nastanak šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Inzulinska rezistencija označava stanje u kojem inzulin, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti svoje unutarstanične učinke. Čimbenike koji djeluju na stanje inzulinske rezistencije dijelimo na prirođene ili stečene čimbenike. Različitost patoloških stanja organizma na temelju utjecaja inzulinske rezistencije proizlaze iz različitih učinaka inzulina kojima regulira temeljne metaboličke procese i same interakcije inzulinske rezistencije sa učincima kompenzatorne hiperinzulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. S inzulinskom rezistencijom korelira masno tkivo u abdominalnoj šupljini (visceralno tkivo) koje je za razliku od supkutanog metabolički aktivan organ pa je po novim saznanjima za kardiovaskularni rizik bitnija raspodjela masnog tkiva od njegove količine. Oba stanja su povezana sa intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata i masti, poremećajima koagulacije i fibrinolize te disfunkcijom endotela. Liječenje metaboličkog sindroma treba se provoditi liječenjem osnovnog uzroka. To se prije svega odnosi na zdraviji način života koji uključuje bolju kontrolu tjelesne težine, zdravu prehranu i povećanje tjelesne aktivnosti a potom na liječenje čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest, ukoliko su i dalje prisutni unatoč promjeni životnog stila.

KLJUČNE RIJEČI :

Metabolički sindrom, visceralna debljina, inzulinska rezistencija, inzulin, hiperinzulinemija, inzulinski receptor, prekomjerna tjelesna težina, pretilost, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, dislipidemija, hipertenzija, metabolički poremećaj, prevencija

SUMMARY

Metabolic syndrome refers to the co-occurrence of high risk factors for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Insulin resistance could be defined as condition in which insulin, despite held secretion from the pancreas, can not achieve its intracellular effects. The factors that affect the condition of insulin resistance is divided into congenital or acquired factors. The variety of pathological conditions of the organism under the influence of insulin resistance are resulting from the various effects of insulin which regulates basic metabolic processes and also from the interaction of insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia effects in organs that maintain normal insulin sensitivity.The insulin resistance correlates with adipose tissue in the abdominal cavity (visceral tissue), which is opposed to the subcutaneous, metabolically active organ. According to new findings for cardiovascular risk, the distribution of the adipose tissue is more important than its quantity. Both conditions are independently associated with glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidaemia, arterial hypertension, disorders in the metabolism of carbohydrates and fats, prothrombotic and proinflammatory disorders and endothelial disfunction. The treatment of the metabolic syndrome should be carried out by treatment of the main cause. This primarily refers to a healthier lifestyle that includes better control of body weight, healthy nutrition and increasing physical activity and then to the treatment of risk factors for cardiovascular disease.

KEY WORDS:

Metabolic syndrome, visceral adiposity, insulin resistance, insulin, hyperinsulinemia, insulin receptor, obesity, overweight, cardiovascular disease, diabetes, dyslipidaemia, hypertension, metabolic disorder, prevention.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

METABOLIČKI SINDROM

Ivana Ćurić

SAŽETAK

Pojam metabolički sindrom predstavlja skup visokorizičnih čimbenika za nastanak šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti. Inzulinska rezistencija označava stanje u kojem inzulin, unatoč održanom lučenju iz gušterače, ne može ostvariti svoje unutarstanične učinke. Čimbenike koji djeluju na stanje inzulinske rezistencije dijelimo na prirođene ili stečene čimbenike. Različitost patoloških stanja organizma na temelju utjecaja inzulinske rezistencije proizlaze iz različitih učinaka inzulina kojima regulira temeljne metaboličke procese i same interakcije inzulinske rezistencije sa učincima kompenzatorne hiperinzulinemije u organima koji zadržavaju normalnu osjetljivost na inzulin. S inzulinskom rezistencijom korelira masno tkivo u abdominalnoj šupljini (visceralno tkivo) koje je za razliku od supkutanog metabolički aktivan organ pa je po novim saznanjima za kardiovaskularni rizik bitnija raspodjela masnog tkiva od njegove količine. Oba stanja su povezana sa intolerancijom glukoze, šećernom bolešću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, poremećajima u metabolizmu ugljikohidrata i masti, poremećajima koagulacije i fibrinolize te disfunkcijom endotela. Liječenje metaboličkog sindroma treba se provoditi liječenjem osnovnog uzroka. To se prije svega odnosi na zdraviji način života koji uključuje bolju kontrolu tjelesne težine, zdravu prehranu i povećanje tjelesne aktivnosti a potom na liječenje čimbenika rizika za kardiovaskularnu bolest, ukoliko su i dalje prisutni unatoč promjeni životnog stila.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Rad sadrži: 52 stranice, 13 slika i 45 literaturnih navoda.
Izvornik je na hrvatskom jeziku.
Ključne riječi: Metabolički sindrom, visceralna debljina, inzulinska rezistencija, inzulin, hiperinzulinemija, inzulinski receptor, prekomjerna tjelesna težina, pretilost, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, dislipidemija, hipertenzija, metabolički poremećaj, prevencija

Voditeljica: **Dr. sc. Roberta Petlevski**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Ocjenjivači: **Dr. sc. Roberta Petlevski,** izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Marija Grdić Rajković, viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Dr. sc. Željka Vanić, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Rad prihvaćen: rujan, 2015.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Medical Biochemistry and Haematology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

METABOLIC SYNDROME

Ivana Ćurić

SUMMARY

Metabolic syndrome refers to the co-occurrence of high risk factors for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Insulin resistance could be defined as condition in which insulin, despite held secretion from the pancreas, can not achieve its intracellular effects. The factors that affect the condition of insulin resistance is divided into congenital or acquired factors. The variety of pathological conditions of the organism under the influence of insulin resistance are resulting from the various effects of insulin which regulates basic metabolic processes and also from the interaction of insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia effects in organs that maintain normal insulin sensitivity.The insulin resistance correlates with adipose tissue in the abdominal cavity (visceral tissue), which is opposed to the subcutaneous, metabolically active organ. According to new findings for cardiovascular risk, the distribution of the adipose tissue is more important than its quantity. Both conditions are independently associated with glucose intolerance, type 2 diabetes, dyslipidaemia, arterial hypertension, disorders in the metabolism of carbohydrates and fats, prothrombotic and proinflammatory disorders and endothelial disfunction. The treatment of the metabolic syndrome should be carried out by treatment of the main cause. This primarily refers to a healthier lifestyle that includes better control of body weight, healthy nutrition and increasing physical activity and then to the treatment of risk factors for cardiovascular disease.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 52 pages, 13 figures and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Metabolic syndrome, visceral adiposity, insulin resistance, insulin, hyperinsulinemia, insulin receptor, obesity, overweight, cardiovascular disease, diabetes, dyslipidaemia, hypertension, metabolic disorder, prevention

Mentor: **Roberta Petlevski**, **Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Roberta Petlevski**, **Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Grdić Rajković, **Ph.D.** Senior Assistant, University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Željka Vanić, **Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September, 2015