

Wiesław Grzesiuk¹, Dorota Szydłarska¹, Katarzyna Jóźwik²

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Akademii Medycznej w Warszawie

Insulinooporność w endokrynopatiach

Insulin resistance in endocrinopathies

STRESZCZENIE

Insulinooporność jest stanem zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny w surowicy krwi. Może mieć charakter pierwotny lub wtórny, przebiegać w sposób utajony lub ujawniać się poprzez rozmaite zaburzenia, takie jak: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, otyłość typu androidalnego, nadciśnienie tętnicze czy hiperurykemia. Obserwujemy ją także w wielu endokrynopatiach — w tym przypadku zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. W prezentowanym artykule autorzy przedstawiają metody oceny insulinooporności, jak też choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, w których ten stan występuje.

Słowa kluczowe: cukrzyca, insulinooporność, endokrynopatie

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 38–44

ABSTRACT

Insulin resistance is a state of decreased activity of insulin in target cells, despite its normal or elevated concentration in blood serum. This state can be primary or secondary, can be latent or manifest itself in the form of various disturbances such as: abnormal carbohydrate metabolism, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, androidal type of obesity, hypertension or hyperuricaemia. It can also appear in many endocrine diseases, increasing the risk of cardiovascular complications. In this article, authors present methods of insulin resistance's measurements and also endocrinopathies where this disturbance develop.

Key words: diabetes, insulin resistance, endocrinopathies

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 38–44

Adres do korespondencji: lek. Dorota Szydłarska

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych

i Endokrynologii Akademii Medycznej

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel.: (0 22) 599 17 23, 601 5454 915

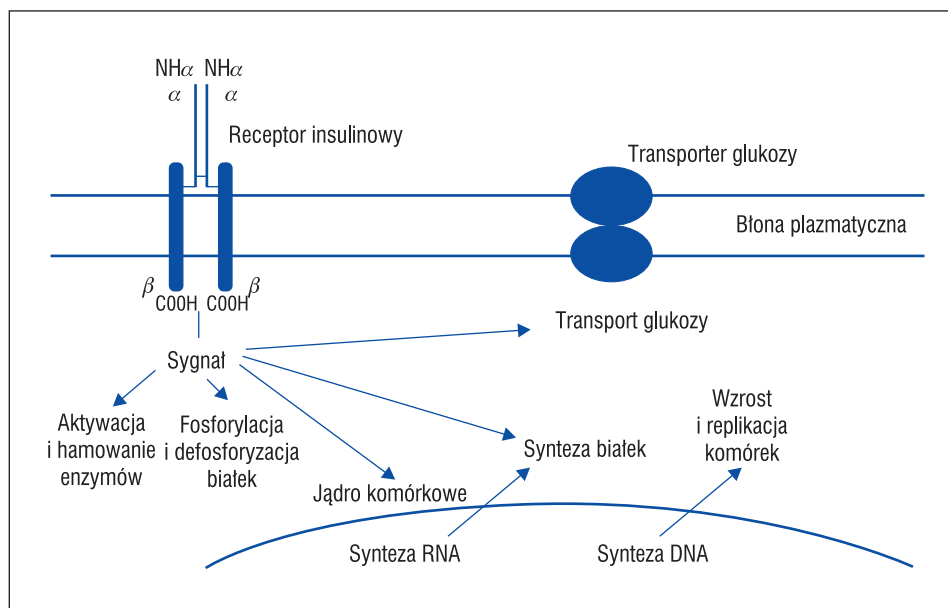
e-mail: dszydłarska@op.pl

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 18.02.2008 Przyjęto do druku: 11.03.2008

Insulinooporność to stan obniżonej wrażliwości tkanek na działanie insuliny mimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Może mieć charakter pierwotny (uwarunkowany genetycznie) lub wtórny (nabyty), przebiegać w sposób utajony lub ujawniać się poprzez różnorodne zaburzenia, takie jak: upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca typu 2, ale również hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, otyłość typu androidalnego, nadciśnienie tętnicze czy hiperurykemia.

Insulina oddziałuje poprzez specyficzne receptory insulinowe. Proces ten rozpoczyna się w momencie przyłączenia insuliny do receptora umiejscowionego w obrębie błony komórkowej komórek docelowych. Od momentu związania insuliny do chwili pojawienia się efektów jej działania może upłynąć kilka godzin (wpływ insuliny na syntezę białek i DNA, wzrost komórek), minut czy sekund (wpływ insuliny na transport, fosforylację białek, aktywację lub hamowanie enzymów, syntezę RNA). Receptory insulinowe występują na powierzchni większości komórek organizmu, a największa ich liczba znajduje się na powierzchni adipocytów, komórek wątroby oraz mięśni poprzecznie prążkowanych. Receptor ten jest heterodimerem zbudowanym z 2 podjednostek α oraz 2 podjednostek β . Podjednostki α znajdują się w całości poza komórką, natomiast podjednostki β , będące białkiem przezbłonowym, posiadają również część cytoplazmatyczną o aktywności kinazy tyrozynowej oraz obszar o właściwościach autofosforylujących (ryc. 1). Po przyłączeniu insuliny do podjednostek α dochodzi do autofosforylacji podjednostek β , wyzwolenia jednego lub kilku sygnałów, będących początkiem szlaku przemian — odpowiedzi ko-



Rycina.1. Budowa i działanie receptora insulinowego (na podstawie [1])

mórki na działanie hormonu, oraz internalizacji receptora [1]. Internalizacja (czyli zagłębienie do wnętrza komórki) receptorów jest mechanizmem regulującym liczbę receptorów insulinowych. Zjawisko *down-regulation* (zmniejszenie liczby), występujące w stanach hiperinsulinemii, polega na zmniejszeniu liczby receptorów insulinowych, powodując w konsekwencji obniżenie wrażliwości tkanek na insulinę.

Mechanizmy insulinooporności

Wyróżnia się trzy mechanizmy zaburzeń prowadzące do wystąpienia insulinooporności: przedreceptorowy, receptorowy i postreceptorowy.

Oporność przedreceptorowa może być spowodowana nieprawidłową budową cząsteczek insuliny (tak zwany zespół zmutowanej insuliny), obecnością we krwi przeciwciał wiążących cząsteczki prawidłowej insuliny, najczęściej klasy IgG, zwiększoną degradacją insuliny lub obecnością we krwi substancji lub hormonów o działaniu antagonistycznym wobec insuliny, takich jak: kortyzol, glukagon, hormon wzrostu, hormony tarczycy czy androgeny [2].

Za oporność receptorową odpowiedzialne jest najczęściej zmniejszenie liczby receptorów insulinowych lub ich powinowactwa do insuliny. Do zmiany struktury lub czynności receptora insulinowego prowadzi także wiele znanych już mutacji. Typowe dla stanów hiperinsulinemii zmniejszenie liczby receptorów insulinowych w wyniku ich internalizacji; choć częste, nie wy-

daje się odgrywać zasadniczej roli w patofizjologii insulinooporności. Udowodniono, że insulina wywołuje swój maksymalny efekt w tkankach obwodowych już po wysyceniu 10% receptorów [3].

Oporność postreceptorowa wiąże się natomiast najczęściej z zaburzeniami w procesach sygnalizujących przyłączenie insuliny do receptora insulinowego (zaburzenia w wewnątrzkomórkowej transmisji sygnału), nieprawidłowościami w budowie i działaniu transporterów glukozy do wnętrza komórki oraz sytuacjami nasilonej lipolizy, kiedy to zwiększa się ilość wolnych kwasów tłuszczowych, a ich nadmierna oksydacja odpowiedzialna jest za hamowanie glikolizy [2].

Sposoby badania insulinooporności

Insulinooporność określa się za pomocą wielu metod. Podzielić je można na bezpośrednie, do których zalicza się między innymi: metodę klamry metabolicznej, test tolerancji insuliny, test supresji insuliny endogennej oraz pośrednie, wśród których znajdują się między innymi: wyznaczenie współczynnika insulinemia/glikemia w warunkach podstawowych oraz podczas doustnego testu tolerancji glukozy, test szybkiego dożylnego obciążenia glukozą z określeniem współczynnika asymilacji tkankowej glukozy oraz metoda Bergmana.

Metody bezpośredniej oceny insulinooporności

1. Metoda klamry metabolicznej jest dokładnym i powtarzalnym badaniem, uważanym za „złoty stan-

- dard” w oznaczaniu insulinooporności [4, 5]. Zasadą tej metody jest oznaczenie ilości glukozy, jaka musi być podana pacjentowi, aby utrzymać stałą wartość glikemii w trakcie 120-minutowego wlewu insuliny.
2. Test tolerancji insuliny służy do oceny insulinooporności na podstawie reakcji na podaną (egzogenną) insulinę. W niektórych sytuacjach można oczekiwać zwiększonej wrażliwości na podaną insulinę, dzieje się tak w przypadku zaburzeń wydzielania hormonów o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny oraz u osób z cukrzycą powikłaną neuropatią obwodową. Test niesie ze sobą ryzyko hipoglikemii, stąd wskazane jest przeprowadzenie go po wstępnej ocenie insulinooporności [2].
 3. Test supresji endogennej insuliny: w teście tym blokuje się wydzielanie insuliny endogennej przez podawanie adrenaliny i propranololu. U osób z prawidłową insulinoopornością uzyskane stężenie glukozy podczas testu mieści się w normie, natomiast u osób z insulinoopornością glikemia osiąga wyższe wartości. Zaznaczyć należy, że wyniki testu przy wysokich wartościach glikemii mogą być zafałszowane ze względu na wydalanie glukozy przez nerki, a podczas przeprowadzania testu mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca i przewodzenia. Celem uniknięcia tych powikłań możliwe jest zastosowanie somatostatyny, aby zablokować wydzielanie insuliny endogennej [2].
 4. Wskaźnik Matsudy. Wskaźnik ten wyrażony jest wzorem: $100 \cdot 000 / \sqrt{\text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mg/dl)} \times \text{średnia wartość glikemii w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test)} \times \text{średnia wartość insulinemii w OGTT}$. O insulinooporności świadczyć może wskaźnik $< 7,3$ [4].
 5. Dożylny test tolerancji glukozy. W teście tym wyznacza się współczynnik tkankowej asymilacji glukozy K, wyrażający odsetek glukozy, która w ciągu 1 minuty zniknie z przestrzeni pozakomórkowej. Test przeprowadza się, podając glukozę w dawce $0,33 \text{ g/kg}$ w szybkim wlewie oraz mierząc stężenie glukozy: przed rozpoczęciem testu oraz co 10 minut w pierwszej godzinie testu. Wartość K u osób z prawidłową tolerancją glukozy wynosi $1,5\text{--}2,5$. Wartość $< 1,5$ przy jednoczesnym podwyższonym lub prawidłowym stężeniu insuliny w osoczu przemawia za insulinoopornością.
 6. Podwójny test dożylnego obciążenia glukozą. W tym teście wyznacza się współczynnik asymilacji tkankowej K; w tym celu podajemy dożylnie glukozę w dawce $0,33 \text{ g/kg}$ mc. oraz powtarzamy podawanie glukozy w tej samej dawce łącznie z insuliną ($0,1 \text{ j./kg}$ mc.). Różnica między wartościami K będzie dostarczać nam informacji na temat działania insuliny egzogennej.
 7. Metoda Bergmana. W tej metodzie osoba badana otrzymuje dożylnie glukozę w dawce $0,3 \text{ g/kg}$ mc. Następnie po upływie 20 minut podaje się dożylnie tolbutamid (pobudza wydzielanie insuliny endogennej) [5]. Dawkę tolbutamidu dostosowuje się do wskaźnika masy ciała. W ciągu 3 godzin testu dokonujemy 26 oznaczeń insulinemii i glikemii we krwi żyłnej. Na podstawie otrzymanych wyników oraz modelu matematycznego zaproponowanego przez Bergmana wyznacza się współczynnik wrażliwości tkanek na insulinę.

Metody pośrednie oceny insulinooporności

1. Współczynnik insulinemia/glikemia — obliczany jako iloraz stężenia insuliny (mJ./l) i glukozy we krwi (mg/dl). Wartość większa niż $0,3$ oznacza insulinooporność. Wskaźnik ten można stosować zarówno w warunkach podstawowych (na czczo), jak i podczas doustnego testu tolerancji glukozy. Ograniczeniem stosowania tej metody jest zaburzenie wydzielania insuliny endogennej [2].
2. Wskaźnik HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*). Jest to model matematyczny, który oblicza się wg wzoru:

$$R = \frac{\text{insulinemia na czczo (mU/ml)} \times \text{glikemia na czczo (mmol/l)}}{22,5}$$
 Umożliwia on ocenę wskaźnika R w warunkach podstawowych. Wartość $R > 0,91 \pm 0,38$ wskazuje na insulinooporność [4].
3. Wskaźnik QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). Wskaźnik ten oblicza się według wzoru: $1 / (\log \text{ insulinemii na czczo } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glikemii na czczo (mmol/l)})$. O insulinooporności świadczy wartość $< 0,34$ [4].

Insulinooporność w wybranych endokrynopatiach

Hiperkortyzolemia

Klinicznymi objawami nadmiaru glikokortykosteroidów, niezależnie od ich źródła pochodzenia – endogennego czy jatrogennego — są: otyłość, nadciśnienie tętnicze, trądzik, hirsutyzm, czerwone rozstępy, podbiegnięcia krwawe, osteopenia, osłabienie, objawy neuropsychiatryczne, takie jak: depresja, psychoza, chwiejność emocjonalna, zaburzenia czynności gonad pod postacią impotencji, zmniejszenie libido, występowanie

nie rzadkich miesiączek lub ich brak oraz nieprawidłowości metaboliczne występujące u około 40–90% chorych — nietolerancja glukozy, cukrzyca, zaburzenia gospodarki lipidowej [6, 7]. Glikokortykosteroidy, przez wpływ na aktywację enzymu wątrobowego karboksylkinazy fosfoenolopirogronianowej, zwiększają glukoneogenezę, czego efektem jest zwiększenie procesu proteolizy w mięśniach szkieletowych oraz lipolizy w tkance tłuszczowej, a ostatecznie wzrost podaży substratów do glukoneogenezy [8]. Insulinooporność indukowana przez hiperkortyzolemię ma najprawdopodobniej efekt postreceptorowy [9–12]. Osoby z subklinicznym zespołem Cushinga czy incydentalomą nadnerczy są również narażone na występowanie stanu insulinooporności, a co za tym idzie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [13–15]. Resekcja przypadkowo wykrytego guza nadnerczy może poprawiać wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [16].

Zespół policystycznych jajników

Już na początku lat 80 zaobserwowano, że insulinooporność i podwyższone stężenie insuliny mogą być istotnym elementem w patogenezie zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrom*) [17, 18]. Około 50% pacjentek, u których stwierdzono PCOS, cierpi na te zaburzenia, przy czym znacznie częściej występują one u kobiet otyłych (ok. 70%) niż u szczupłych (ok. 30%) [19]. Insulinooporność tkanki mięśniowej i tłuszczowej u otyłych powoduje wyrównawczy wzrost syntezy insuliny i stan hiperinsulinemii. Ta z kolei powoduje wzrost aktywności osi przysadka–podwzgórze–nadnercza, co skutkuje wzrostem wytwarzania i stężenia androgenów nadnerczowych w surowicy, szczególnie u otyłych kobiet [20]. Innymi efektami działania podwyższonego stężenia insuliny na jajniki są: zwiększona odpowiedź na gonadotropiny prawdopodobnie przez wzrost liczby receptorów dla hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) [21] oraz dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth hormon 1*) [22], co powoduje wzrost produkcji androgenów [23] oraz zwiększoną proliferację komórek tekalnych [24], wzrost aktywności 17-hydroksylazy oraz 17–20-liazy [24,26], oraz wzrost ekspresji dehydrogenazy 3 β -OH steroidowej w komórkach ziarnistych jajnika [27]. Zwiększone stężenie insuliny hamuje syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*), co w efekcie prowadzi do zwiększonego stężenia frakcji wolnego testosteronu w surowicy — tego, który jest czynny biologicznie [28]. Mimo licznych dowodów na udział insuliny w patogenezie zaburzeń hormonalnych w otyłości i PCOS nie do końca wyjaśniono, czy insulino-

oporność i hiperinsulinemia są jedynymi czynnikami odpowiedzialnymi za występowanie hiperandrogenizmu i niskiego stężenia SHBG w tych zespołach. Wielu autorów ostatnich badań podkreśla występowanie PCOS u predysponowanych genetycznie kobiet po działaniu czynnika inicjującego, takiego jak otyłość czy hiperinsulinemia [29, 30]. W patogenezie PCOS bierze się pod uwagę podłoże genetyczne, wymieniając geny zaangażowane w sekrecję insuliny, takie jak gen receptora insuliny, gen VNTR (rozproszone fragmenty genu insuliny), gen substratu receptora insulinowego, gen IGF-1, gen receptora IGF-1, gen białka wiążącego IGF-1 [31, 32].

Hiperprolaktynemia

Hiperprolaktynemia jest stanem, w którym dochodzi do wzrostu stężenia prolaktyny ponad wartości referencyjne. Może on powodować zaburzenia miesiączkowania u kobiet, a u mężczyzn oprócz mlekotoku, impotencję lub obniżenie libido [6]. Niektóre badania sugerują, że z uwagi na strukturalne podobieństwo prolaktyny i hormonu wzrostu wraz z hiperprolaktynemią może współistnieć insulinooporność z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Jako przyczynę takiego stanu wymienia się mechanizm *down-regulation* receptorów insulinowych, jak również wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [32, 33]. Skuteczne leczenie przywraca prawidłową wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę i zmniejsza ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych w przyszłości [34, 35]. Efekt ten nie zależy ani od androgenemii, ani od masy ciała [36, 37]. Ponadto u kobiet z zespołem policystycznych jajników i prawidłową masą ciała z towarzyszącym nieznacznie podwyższonym stężeniem prolaktyny występuje większe ryzyko insulinooporności niż u kobiet z normoprolaktynemią [38].

Nadczynność tarczycy

Nadczynność tarczycy to stan, w którym dochodzi do podwyższenia stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi i ekspresji ich działania w tkankach. Ich nadmiar może się objawiać między innymi: chudnięciem i innymi objawami hiperkatabolizmu, uczuciem kołatania serca oraz zwiększoną nerwowością [39]. U około 50% osób z nadczynnością tarczycy stwierdzono zaburzoną tolerancję węglowodanów, a u 2–3% jawną cukrzycę [40]. Mechanizm diabetogennego działania hormonów tarczycy nie jest do końca jasny. Udało się udowodnić, że w stanach tyreotoksykozy dochodzi do nasilenia obwodowej, w tym również wątrobowej, insulinooporności [40]. Ponadto pod wpływem hormonów tarczycy dochodzi do wzrostu produkcji

glukozy dzięki nasileniu procesu glukoneogenezy i glikogenolizy w wątrobie [41]. Dzieje się tak prawdopodobnie z powodu zwiększonej ekspresji białka transportera glukozy GLUT-2 [41]. Nadmiar hormonów tarczycy powoduje także zwiększone wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego prawdopodobnie będące skutkiem przyspieszonego opróżniania żołądka i wzrostu przepływu krwi w krążeniu wrotnym [42]. U osób z nadczynnością tarczycy za wystąpienie nieprawidłowej tolerancji glukozy [43] lub zmianę przebiegu istniejącej już cukrzycy odpowiedzialne są zarówno obniżenie obwodowej wrażliwości na insulinę, jak i zaburzone wydzielanie insuliny.

Akromegalia

Akromegalia jest chorobą, w której dochodzi do nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*), co jest powodem przerostu tkanek miękkich, powiększenia narządów wewnętrznych, nadciśnienia tętniczego, jak również chorób układu sercowo-naczyniowego [39]. Zaburzenia w gospodarce węglowodanowej bardzo często towarzyszą powyższym objawom [3, 44]; przy czym cukrzyca występuje — u 13–30%, natomiast upośledzona tolerancja glukozy u 36% chorych [5]. Silniej wyrażona insulinooporność oraz podwyższone stężenie glukozy na czczo występuje u pacjentów z aktywną postacią choroby [4], a częstość występowania cukrzycy w tej grupie zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia hormonu wzrostu. Po wybiórczej adenomektomii, podaniu agonistów receptorów dopaminergicznych lub somatostatyny, oprócz normalizacji stężenia hormonu wzrostu dochodzi do obniżenia stężenia insuliny oraz poprawy parametrów gospodarki węglowodanowej [39].

Patomechanizm insulinooporności w tej chorobie jest złożony. Hormon wzrostu zaburza działanie insuliny zarówno w wątrobie, jak i na poziomie innych tkanek obwodowych. U podstaw zmniejszonego hamowania produkcji glukozy przez wątrobę oraz zmniejszonego hamowania zależnego od insuliny zużycia glukozy w tkankach obwodowych leży zaburzenie w wytwarzaniu i działaniu drugiego przekaźnika w receptorze insulinowym [5]. Ponadto hormon wzrostu nasila lipolizę tkanki tłuszczowej, a zwiększone stężenie i oksydacja kwasów tłuszczowych potęguje insulinooporność i diabetogenne działanie hormonu wzrostu. Udowodniono, że liczba receptorów insulinowych oraz ich powinowactwo do insuliny nie są zaburzone [45].

Pierwotna nadczynność przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest chorobą, w której nadmiar parathormonu (PTH, *parathormone*) prowadzi do hiperkalcemii. W jej obrazie występują:

nawrotowa kamica nerkowa, nawrotowa choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, kamica dróg żółciowych, ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki, depresja, osteoporoza czy nadciśnienie tętnicze [40]. Cukrzyca występuje u około 8% chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc, a w populacji pacjentów z cukrzycą pierwotną nadczynność przytarczyc u około 1% [46, 47]. Prawdopodobnie to właśnie długotrwały stan hiperkalcemii i hipofosfatemii wyzwała insulinooporność, hiperinsulinemię oraz zmniejszenie liczby receptorów insulinowych [48, 49]. Badania naukowe dowodzą, że leczenie operacyjne we wczesnym stadium choroby powoduje unormowanie gospodarki węglowodanowej już w 8 tygodni po operacji [50].

Guz chromochłonny

U około 90% zlokalizowany jest w nadnerczach. Wydziela katecholaminy, powodując objawy kliniczne, takie jak napadowe lub chwiejne nadciśnienie tętnicze z szybką czynnością serca i uczuciem kołatania serca, wzmożoną potliwość, bóle głowy i bledność skóry twarzy [39]. U około połowy chorych występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej [5]. W większości przypadków guzy te wytwarzają adrenalinę, która poprzez swoje powinowactwo do receptorów β_2 -adrenergicznych hamuje sekrecję insuliny i w mniejszym stopniu pobudza wydzielanie glukagonu z komórek wysp trzustkowych [51], zmniejsza również zużycie glukozy przez mięśnie szkieletowe, jak również nasila glukoneogenezę i glikogenolizę w hepatocytach [44, 52]. Zaobserwowano, że jedynie chirurgiczne usunięcie zmiany może zmniejszyć nasilenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Podanie leków blokujących receptory α - lub β -adrenergiczne działa w nieznacznym stopniu [53].

VIPoma

Jest to rzadko występujący guz neuroendokryny trzustki, najczęściej umiejscowiony w jej ogonie. Inne lokalizacje guza to nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie, płuca i jelito cienkie. Blisko połowa przypadków ma charakter złośliwy, dając najczęściej przerzuty do wątroby. Dominującym objawem guza są wodniste, obfite biegunki prowadzące do znacznego stopnia odwodnienia, hipochlorhydrii, hipokaliemii z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca, astenią oraz zasadowicą metaboliczną. Objawami mniej specyficznymi są hiperkalcemia, upośledzona tolerancja glukozy, cukrzyca czy rumień [6]. W przypadku tej endokrynopatii hiperglukemia jest wtórna do glikogenolitycznego działania VIP. Inna teoria na temat zaburzeń gospodarki węglowodanowej w VIPoma dotyczy wpływu hipokaliemii na rozwój insulinooporności [54–56].

Glucagonoma

Ten rzadko występujący nowotwór wywodzi się z komórek A2 wysp trzustkowych. W większości przypadków jest to nowotwór złośliwy, dający ogniska przerzutowe do wątroby, węzłów chłonnych, nadnerczy lub kręgow. Charakteryzuje się obecnością wędrującego nekrotycznego zapalenia skóry, zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej, biegunki, zmniejszeniem masy ciała, niedokrwistością oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, które indukowane nadmiarem glukagonu powodują zwiększenie procesu glukoneogenezy i glikogenolizy [57]. U większości chorych wyrównanie metaboliczne udaje się uzyskać za pomocą insulinoterapii [58, 59].

Podsumowanie

Insulinooporność tkanek i związane z nią nieprawidłowe oddziaływanie insuliny, niezależnie od jej mechanizmu, stanowi coraz częstszy problem, z jakim spotyka się lekarz w swojej pracy. Istotne jest, aby nie tylko potrafił on wytypować pacjentów podejrzanych o ten rodzaj zaburzeń, ale również był w stanie obiektywnie stwierdzić obecność tej patologii. W przedstawionym artykule autorzy dokonali przeglądu chorób endokrynologicznych, w których mogą występować zaburzenia w działaniu insuliny, oraz omówili różne metody określenia insulinooporności.

Piśmiennictwo

- Daryl K., Granner M.D.: Hormony trzustki i żołądkowo-jelitowe. W: Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. (red.). Biochemia Harpera. PZWL Warszawa 2001; 724–733.
- Tatoń J.: Insulinooporność: patofizjologia i klinika. W: Tatoń J., Czech A. (red.). Diabetologia. PZWL Warszawa 2001; 176–185.
- Tatoń J., Czech A., Bernas M.: Intensywne leczenie cukrzycy typu 2. Rekomendacje dla lekarzy praktyków. PZWL, Warszawa 2004; 85–91.
- Szurkowska M., Szafraniec K., Gillis-Januszewska A.: Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. Przegląd Epidemiol. 2005; 59: 743–752.
- Szelachowska M., Górńska M., Bonenberg A.: Insulinooporność w wybranych endokrynopatiach. W: Kinalska I. (red.). Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Wydawnictwo Kliniki Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych. W ramach działalności Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego. Białystok 2005; 239–249.
- Greenspan FE, Gardner DG. Endokrynologia ogólna i kliniczna. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004; wyd. 1.
- Plotz C.M., Knowlton A.L., Ragen C.: The natural history of Cushing's syndrome. Am. J. Med. 1952; 13: 597–614.
- Nestler J.E., McClanahan M.A.: Diabetes and adrenal disease. Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 6: 829–847.
- Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E.: Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 131–138.
- Pagano G., Cavallo-Perin P., Cassader M., Bruno A., Ozzello A., Masciola P., Dall'omo AM., Imbimbo B.: An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. J. Clin. Invest. 1983; 72: 1814–1820.
- Nestler J.E., McClanahan M.A.: Diabetes and adrenal disease. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 6: 829–847.
- Rizza R.A., Mandarino L.J., Gerich J.E.: Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982; 54: 131–138.
- Tauchmanová L., Rossi R., Biondi B., Pulcrano M., Nuzzo V., Palmieri EA., Fazio S., Lombardi G.: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 4872–4878.
- Terzolo M., Pia A., Ali A. i wsp.: Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 998–1003.
- Rossi R., Tauchmanová L., Luciano A. i wsp.: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 1440–1448.
- Midorikawa S., Sanada H., Hashimoto S., Suzuki T., Watanabe T.: The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2001; 54: 797–804.
- Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 50: 113–116.
- Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A.: Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989; 38: 1165–1174.
- Dunaif A.: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr. Rev. 1997; 18: 774–800.
- Hautanen A.: Synthesis and regulation of sex hormone binding globulin in obesity. Intern. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000; 24: 64–70.
- Adashi E.Y., Resnick C.E., D'Ercole AJ, i wsp.: Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. Endocr. Rev. 1985; 6: 400–420.
- Poretsky L., Cataldo N.A., Rosenwaks Z., Giudice L.C.: The insulin — related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr. Rev. 1999; 20: 535–582.
- Erickson G.F., Magoffin D.A., Cragun J.R., Chang R.J.: The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990; 70: 894–902.
- Dulęba A.J., Spaczyński R.Z., Olive D.L.: Insulin and insulin-like growth factor I stimulate the proliferation of human ovarian thecainterstitial cells. Fertil. Steril. 1998; 69: 335–340.
- Nestler J.E., Jakubowicz D.J.: Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. 1996; 335: 617–623.
- Miller W.: Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocrinol. Rev. 1988; 9: 295–318.
- McGee E., Sawetawan C., Bird I. i wsp.: The effects of insulin on 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase expression in human luteinized granulosa cells. J. Soc. Gynecol. Investing 1995; 2: 535–541.
- Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. i wsp.: Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. Hum. Reprod. 2000; 15: 1266–1274.
- Govind A., Obhrai M.S., Clayton R.: Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 38–43.
- Kahsar-Miller M.D., Nixon C., Boots L.R. i wsp.: Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first — degree relatives of patients with PCOS. Fertil. Steril. 2001; 75: 53–58.
- Franks S., Gharani N., Waterworth D. i wsp.: The genetic basis of polycystic

- ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 1997; 12: 2641–2648.
32. Xita N., Georgiou I., Tsatsoulis A.: The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 147: 717–725.
33. Schernthaner G., Prager R., Punzengruber C., Luger A.: Severe hyperprolactinaemia is associated with decreased insulin binding in vitro and insulin resistance in vivo. *Diabetologia* 1985; 28: 138–142.
34. Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M., Turgut C., Bahceci S.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 341–346.
35. Yavuz D., Deyneli O., Akpınar I.: Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 187–193.
36. Yavuz D., Deyneli O., Akpınar I., Yıldız E., Gözü H., Sezgin O., Haklar G., Akalin S.: Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 149: 187–193.
37. Diamanti-Kandarakis E., Alexandraki K., Piperi C. i wsp.: Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 691–697.
38. Tuzcu A., Bahceci M., Dursun M.: Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 341–346.
39. Bahceci M., Tuzcu A., Bahceci S., Tuzcu S.: Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? *J. Endocrinol. Invest.* 2003; 26: 655–659.
40. Szczeklik A., Alkiewicz J., Baranowska B.: *Choroby wewnętrzne, medycyna praktyczna.* Kraków 2005; 1033–1036, 1026–1028
41. Loffer J., Blanc M.H.: Diabetes secondary to endocrine disease. *Rev. Med. Suisse Romande.* 1995; 115: 721–726.
42. Weinstein S.P., O'Boyle S., Fisher M. i wsp.: Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology* 1994; 135: 649–654.
43. Raboundi N., Arem R., Jones R.H. i wsp.: Fasting and postabsorptive hepatic glucose and insulin metabolism in hyperthyroidism. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: 159–166.
44. Roubanthisuk W., Watanakejorn D., Tunlakit M., Sriussadoborn S.: Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J. Med. Assoc. Thain.* 2006; 86: 133–140.
45. Diebert D.C., DeFronzo R.A.: Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J. Clin. Invest.* 1980; 65: 717–721.
46. Nestler J.E., McClanahan M.A.: Diabetes and adrenal diseases. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 6: 829–847.
47. Taylor W.H., Khaleeli A.A.: Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2001; 17: 175–180.
48. Taylor W.H., Khaleeli A.A.: Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1997; 14: 386–389.
49. Kumar S., Olukoga A.O., Gordon C. i wsp.: Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1994; 40: 47–53.
50. Procopio M., Magro G., Cesario F., Piovesan A., Pia A., Molineri N.: The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet. Med.* 2002; 19: 958–961.
51. Kautzky-Willer A., Niederle B., Schernthaner G., Prager R.: Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism. *Wien. Klein. Wochenschr.* 1993; 105: 158–162.
52. Cryer P.E.: Catecholamines, pheochromocytoma and diabetes. *Diabetes Rev.* 1993; 1: 309–317.
53. Löffler J., Blanc M.H.: Diabetes and pancreatic tumors. *Rev. Med. Suisse Romande.* 1995; 115: 727–731.
54. Diamanti-Kandarakis E., Zapanti E., Peridis M.H., Ntaros P., Mastorakos G.: Insulin resistance in pheochromocytoma improves more by surgical rather than by medical treatment. *Hormones* 2003; 2: 61–66.
55. Löffler J., Blanc M.H.: Diabetes and pancreatic tumors. *Rev. Med. Suisse Romande.* 1995; 115: 727–731.
56. Buchanan KD.: APUDomas and diabetes mellitus. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 6: 899–909.
57. Höring E., von Gaisberg U.: Neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1991; 116: 1197–1202.
58. Wermers R.A., Fatourechi V., Wynne A.G., Kvols L.K., Lloyd R.V.: The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75: 53–63.
59. Wermers R.A., Fatourechi V., Kvols L.K.: Clinical spectrum of hyperglucagonemia associated with malignant neuroendocrine tumors. *Mayo. Clin. Proc.* 1996; 71: 030–1038.