

## SINDROMI INZULINSKE REZISTENCIJE

JASENKA ILLE, ANITA ŠPEHAR, NEVENA JANJANIN\*

*Inzulinska rezistencija nalazi se u nizu kliničkih poremećaja kao što su debljina, inzulinska neovisni dijabetes (tip 2), sindrom policističnih ovarija, metabolički sindrom (sindrom X). Posebnu grupu klinički vrlo zanimljivih bolesti čine sindromi karakterizirani ekstremnom inzulinskom rezistencijom, koji značajno pridonose našim saznanjima o djelovanju inzulina i rezistenciji na inzulinske receptore. Najznačajniji klinički sindromi s ekstremnom inzulinskom rezistencijom su oni uzrokovani nasljednim staničnim poremećajem djelovanja inzulina, kao što su tip A sindroma inzulinske rezistencije, leperhaunizam, Rabson-Mendenhall sindrom, lipodistrofični sindromi, te stečeni tip B inzulinske rezistencije, uzrokovan antitijelima na inzulinske receptore. Kako patogeneza ekstremne inzulinske rezistencije nije u potpunosti razjašnjena, terapija koja se koristi je nespecifična.*

Deskriptori: INZULINSKA REZISTENCIJA; LIJEČENJE

Inzulinska rezistencija nalazi se u nizu kliničkih poremećaja kao što su debljina, inzulinska neovisni dijabetes melitus (tip 2), sindrom policističnih ovarija (PCO) i metabolički sindrom ili sindrom X (kombinacija debljine centralnog tipa, hipertenzije, poremećene tolerancije glukoze i hiperlipidemije). Posebnu grupu klinički vrlo zanimljivih bolesti čine sindromi karakterizirani ekstremnom inzulinskom rezistencijom, koji značajno pridonose našim saznanjima o djelovanju inzulina i rezistenciji na inzulinske receptore (Tablica 1).

Iako je inzulinska poznat po svojoj sposobnosti da pospješuje metabolizam glukoze, taj hormon ima veliki raspon djelovanja na staničnom nivou. Uz stimuliranje transporta glukoze i aminokiselina, inzulinska može aktivirati i inaktivirati citoplazmatske ili membranske enzime, mijenjati stupanj sinteze ili degradacije različitih proteina i specifičnih mRNA i utjecati na procese rasta i diferencijacije. Ovi višestruki efekti variraju od tkiva do tkiva, te u odnosu na količi-

nu hormona i trajanje njegovog djelovanja. Neki procesi, kao stimulacija transporta glukoze, zbivaju se u sekundama, uz vrlo niske koncentracije inzulina, dok nasuprot tome poticanje staničnog rasta u različitim stanicama zahtijeva sate i sate djelovanja i uglavnom više koncentracije hormona.

Proučavanje aktivnosti inzulina otežava povezanost između inzulina i tzv. "Insulin-like growth factors" (IGF). Ovi peptidi (IGF-I i IGF-II) imaju glavnu strukturu homologne inzulinu, ali imaju malo ili nemaju imunološku unakrsnu reaktivnost s inzulinom. Oba peptida imaju različite receptore na koje se inzulinska može vezati, ali sa smanjenim afinitetom. IGF-I može posredovati u istim akutnim metaboličkim zbivanjima koja su regulirana inzulinskim (IR) receptorima. IGF, djelujući preko IGF-I receptora imaju znatno jači utjecaj na stanični rast nego inzulinska, koji djeluje preko IR. Neka djelovanja inzulina izražena pri njegovim visokim koncentracijama, očituju se vezanjem na i aktivacijom IGF-I receptora (prije nego IR) (1).

dvije različite podjedinice alfa i beta, s molekularnom masom od 135000 i 95000 daltona, koje su vezane disulfidnim vezom. Broj receptora koji se nalazi na stanicama varira od nekoliko stotina na zreloom eritocitu, do nekoliko stotina tisuća na adipocitu.

Inzulinska se veže na ekstracelularnu podjedinicu i aktivira intracelularnu tirozin kinazu transmembranske beta podjedinice. To dovodi do autofosforilacije IR i posljedične tirozin fosforilacije i započinje kritični signal daljnje fosforilacije različitih intracelularnih substrata, uključujući IR- supstrate IRS-1 do IRS-4 GAB 1 i Shc. Ovi supstrati djeluju kao intracelularni pričuveni proteini za razne enzime i adapterske proteine i konačno, na kraju, stimuliraju kaskadu reakcije fosforilacije i defosforilacije centriranih oko enzima fosfatidil inozitol-3 kinaze (PI-3 kinaze) i "mikrotubule-associated" protein (MAP) kinaze. Oni posreduju u djelovanju drugih staničnih signalnih mehanizama dovodeći do pomicanja prijenosnika glukoze na površinu stanice i povećavajući transport glukoze kao i druge stanična zbivanja, kao što je stimulacija sinteze glikogena. PI-3 kinaza je najuže vezana uz metaboličko djelovanje inzulina (stimulaciju transporta glukoze, sintezu glikogena, lipida i proteina.)

\* Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Jasenka Ille  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12,

### Inzulinski receptori

Gen za inzulinski receptor je smješten na kratkom kraku 19. kromosoma i sadržava 22 eksona. Inzulinski receptor (IR) je glikoprotein koji se sastoji od

Tablica 1.  
Bolesti i klinička stanja u kojima može biti poremećena ekspresija inzulinskih receptora ili njihova funkcija

Table 1  
Disease and clinical conditions with possible disturbance of expression of insulin receptors or their function

Stanja inzulinske rezistencije
Pretilost
Metabolički sindrom (sindrom X)
Dijabetes melitus tip 2
Dijabetička ketoacidoza
Endokrinopatije (npr. akromegalija, prekomjerna sekrecija glukokortikoida, feokromocitom, tireotoksikoza, inzulinom ili druga stanja hiperinzulinemije)
Uremija
Ciroza jetre
Virusne infekcije
Stres (trauma, sepsa)
Nasljedni sindromi (sindrom inzulinske rezistencije tip A s akantozis nigrikans, leprehaunizam, sindrom Rabdon-Mendenhall, ataksija teleangiektazija, mišićna distrofija)
Antitijela na inzulinske receptore
Drugi faktori
Stanja inzulinske osjetljivosti
Manjak hormona rasta
Manjak glukokortikoida
Anoreksija nervoza

MAP kinaza i njezin put vjerojatno igra glavnu ulogu u regulaciji ekspresije nekih inzulinskih receptorskih gena i stimulaciji staničnog rasta. IR nisu statične komponente staničnog "stroja." Glavni faktor regulacije koncentracije IR-a je inzulin sam. IR pokazuju dva fenomena: "down" regulaciju u kojoj visoke koncentracije inzulina dovode do smanjenja broja raspoloživih receptora i negativnu kooperativnost u kojoj zauzetost receptora smanjuje njihov afinitet prema inzulinu (2-5).

#### Glavne karakteristike inzulinske rezistencije

Inzulinsku rezistenciju može se definirati kao stanje stanica, tkiva ili organizma u kojem su potrebne veće od normalnih količina inzulina da bi dovele do kvantitativno normalnog odgovora.

Tablica 2.  
Mehanizmi teške inzulinske rezistencije ciljnih stanica

Table 2  
Mechanism of severe insulin resistance of target cells

Primarna (nasljedna) rezistencija ciljnih stanica na inzulin
Defekt samih inzulinskih receptora
Mutacije receptorskog gena koje uzrokuju smanjeni broj receptora na membrani
smanjena sinteza receptora
povećana razgradnja receptora
Mutacije receptorskog gena koje uzrokuju kvalitativne poremećaje receptora na membrani
smanjeni afinitet za vezanje inzulina
smanjeni prijenos signala (npr. autofosforilacija, vezanje uz druge postreceptorske komponente)
Mutacije u genu koji kodira druge komponente signalnog puta osim inzulinskih receptora
Inhibicija funkcije inzulinskih receptora
Autoantitijela na inzulinske receptore
Inhibicija vezanja inzulina
Postreceptorska neosjetljivost (desenzitizacija)
Ubrzani gubitak osjetljivosti (desenzitizacija)
Ubrzana razgradnja inzulina
Mehanizmi za koje još nije dokazano da uzrokuju tešku inzulinsku rezistenciju
Mutirani oblik inzulina koji djeluje kao kompetitivni antagonisti
Antagonisti u cirkulaciji koji nisu antitijela (isključuje poznate kontrainzularne hormone)

Inzulinska rezistencija može biti selektivna (uključuje samo neke aspekte inzulinske aktivnosti). Bolesnici s inzulinskom rezistencijom mogu s jedne strane imati teški dijabetes usprkos visokim dozama inzulina, a s druge strane mogu biti normoglikemični zbog kompenzatorne hipersekrecije endogenog inzulina.

#### Patogenetski mehanizmi odgovorni za tešku inzulinsku rezistenciju

Postoje različite podjele patogeneze inzulinske rezistencije. Jedna od njih dijeli te bolesti na one u kojima se radi o primarnoj rezistenciji ciljnih stanica na inzulin i one u kojima je rezistencija na inzulin uzrokovana faktorima izvan ciljnih stanica (Tablica 2.) (2, 3).

##### Primarni defekt ciljnih stanica

Može biti uzrokovan defektom u IR-u, ili defektom u signalnim komponentama neovisnim o IR-u.

##### Autoantitijela

Jedan od mogućih mehanizama inzulinske rezistencije je spontani razvoj

cirkulirajućih antitijela. Antitijela mogu dovesti do rezistencije interferirajući s vezanjem inzulina na receptor, ali neka mogu dovesti i do aktivacije IR (time se objašnjavaju hipoglikemije u gladovanju u nekih bolesnika). Ona nastaju kao posljedica gubitka imune tolerancije, ili imunim odgovorom na egzogeni antigen i stvaranjem autoantitijela molekularnom mimikrijom.

##### Ubrzana razgradnja inzulina

Biokemijska osnova razgradnje inzulina in vivo nije još u potpunosti razjašnjena. Poznato je da je klirens inzulina i razgradnja cirkulirajućeg inzulina proces posredovan IR. Razni proteolitički enzimi mogu biti odgovorni za razgradnju hormona nakon vezanja na receptor. Da li se u nekih bolesnika supkutano aplicirani inzulin ubrzano razgrađuje djelovanjem ekstracelularnih enzima, još se ne zna.

##### Drugi mogući mehanizmi

Mutacijom inzulinske molekule mogu dobiti karakteristike kompetitivnog antagonista. Opisani su mutanti inzulina, koji su slabi agonisti i imaju

smanjeni afinitet za receptore, a nemaju karakteristike kompetitivnih antagonista. Oni se mogu nalaziti u cirkulaciji u visokim koncentracijama, što može dovesti do pogrešnog dijagnosticiranja stanja inzulinske rezistencije. Za razliku od bolesnika s pravom inzulinskom rezistencijom, ovi bolesnici su osjetljivi na egzogeni inzulin.

Stanje inzulinske rezistencije mogu inducirati i neki parakrini i cirkulirajući faktori (hormonski i metabolički). Među njima je TNF (tumor necrosis factor) koji se prekomjerno stvara u adipocitima u debelih i odgovoran je za nastanak inzulinske rezistencije(2, 3, 6).

Patogenetska osnova kliničkih stanja povezanih s inzulinskom rezistencijom

Mnogi bolesnici s ekstremnom inzulinskom rezistencijom nemaju jasni dijabetes. No svi imaju jedan ili više kliničkih znakova koji upućuju na inzulinsku rezistenciju. To su kožne promjene (akantozis nigrikans), ovarijalni hiperandrogenizam, ubrzani ili poremećeni linearni rast, lipoatrofija, lipohipertrofija... Među laboratorijskim nalazima najkonzistentnija je hiperinzulinemija koja nastaje zbog povećane sekrecije inzulina da bi se kompenzirala periferna inzulinska rezistencija. Poremećena tolerancija glukoze ili dijabetes melitus nastaju često, i to ne uvijek u kasnijoj fazi bolesti. Te manifestacije ovise o sposobnosti pankreasa da kompenzira perifernu inzulinsku rezistenciju povećanjem sekrecije inzulina.

#### *Akantozis nigrikans*

Kožna lezija karakterizirana smeđim baršunastim hiperkeratotičnim plakovima najčešće u aksilama, na zatiljku i drugim fleksornim područjima. Težina promjena varira od blagih do ekstremnih. Patološke promjene nađene su primarno u epidermisu u vidu papilomatoze i prekomjernog rasta epidermisa. Uz to se nalazi hiperkeratoza i povećani broj melanocita. Akantozis je povezana s dvije glavne grupe bolesti: malignim neoplazmama i daleko češće stanjima inzulinske rezistencije. Nalazi se u kliničkim stanjima karakteriziranim značajno smanjenim djelovanjem inzulina na staničnom nivou, koja je uzrokovana genskim defektom, inzulinskom rezistencijom induciranom antireceptorom antitijelima

i najčešće, ali patogenetski slabije objašnjenim stanjima inzulinske rezistencije vezane s debljinom.

Akantoza koja se može naći u raznim endokrinopatijama (Cushingov sindrom, akromegalija), može odražavati inzulinsku rezistenciju u tim bolestima. Mehanizam povezanosti akantozis i inzulinske rezistencije nije poznat. Vjerojatno su kožne promjene uzrokovane visokim razinama cirkulirajućeg inzulina koji djeluje preko IGF-I receptora u koži. Ta hipoteza može objasniti akantozu združenu s malignomima (ako su tumorski produkti sposobni aktivirati IGF receptore u koži).

#### *Ovarijalna disfunkcija*

Inzulin i IGF-I su važni regulatori ovarijalne funkcije. Klinički postoji povezanost između stanja hiperinzulinemije, rezistencije tkiva na inzulin i ovarijalnog hiperandrogenizma. Ovarijalni hiperandrogenizam nalazi se u stanjima inzulinske rezistencije uzrokovanim genetskim poremećajem, autoimunom deficijencijom IR, te u grupi bolesnika s debljinom i PCO u kojih inzulinska rezistencija ima genetsku i nutritivnu komponentu.

Studije in vitro su pokazale da inzulin i IGF-I imaju specifične receptore na humanim ovarijalnim stanicama i višestruki efekt na ovarijalni rast i steroidogenezu. Dvije su glavne hipoteze povezanosti ovarijalnog hiperandrogenizma i inzulinske rezistencije. Prema prvoj, u slučaju ekstremno visokih koncentracija inzulina, on djeluje preko IGF receptora u ovariju. Preduvjet za to je da IGF receptori normalno funkcioniraju, dok je funkcija IR receptora poremećena. (2,7). S druge strane, djelovanje inzulina u ovariju preko IR-a može biti održano, usprkos poremećenoj aktivnosti u homeostazi glukoze.

#### SPECIFIČNI SINDROMI INZULINSKE REZISTENCIJE

##### Tip A sindroma inzulinske rezistencije i njegove varijante

Za tip A sindroma inzulinske rezistencije karakteristično je pojavljivanje u mršavih žena u adolescentnoj dobi s intolerancijom ugljikohidrata ili dijabetesom, hiperandrogenizmom, akantozis

Tablica 3.  
*Klinički sindromi s ekstremnom inzulinskom rezistencijom*

Table 3  
*Clinical syndromes with extreme insulin resistance*

Nasljedni stanični poremećaji djelovanja inzulina
Klasični sindrom inzulinske rezistencije tipa A s akantozis nigrikans
Oblici sindroma tipa A sa:
Mišićnim grčevima
Hipetrofijom eksremite, akromegalijom
Lipodistrofijom
Pedijatrijski sindromi s teškom inzulinskom rezistencijom
Leprehaunizam (abnormalni facijes, smanjeni rast)
Sindrom Rabson-Mendenhall (dentalna displazija, distrofija nosnica, preuranjeni pubertet)
Pseudoakromegalija
Drugi složeni sindromi s teškom inzulinskom rezistencijom
Stečena inzulinska rezistencija
Autoantitijela na inzulinske receptore
Ubrzana razgradnja inzulina

nigrikans i teškom rezistencijom ciljnih stanica na inzulin uz odsustvo autoantitijela na IR. Obično se u bolesnica prvo nalaze hiperandrogenizam i akantozis, ili oboje. Tipično je da je tolerancija glukoze blago poremećena ili normalna.

Iako se bolest obično otkrije u doba puberteta, neki su bolesnici otkriveni znatno kasnije, pa se u mlađe braće i sestara bolesnica s ovim sindromom već ranije može naći inzulinska rezistencija. Inzulinska rezistencija u mlađe braće bolesnica s ovim sindromom ukazuje i na mogućnost pojave ove bolesti u muškaraca, u kojih se ne uočava jedna od osnovnih karakteristika bolesti - hiperandrogenizam (Tablica 3.).

Akantozis nigrikans je umjerena do teška, a obično se ne pojavljuje prije 10. godine života. U žena nakon puberteta nalaze se simptomi blage do izrazite hipersekrecije androgena od hirzutizma, akni, oligoamenoreje i infertiliteta, do izražene virilizacije sa značajno povišenim koncentracijama testosterona u serumu.

Ovarijalni hiperandrogenizam refrakteran je na uobičajene terapijske postupke. Patohistološka analiza ovarijalnog tkiva pokazuje u nekih osoba ovarijalnu hipertekozu i stromalnu hiperplaziju.

Neki bolesnici su mršavi, drugi muskulozni. Izrazita muskuloznost dijelom može biti uzrokovana hiperandrogenizmom, ali dijelom i visokim koncentracijama inzulina koji može djelovati preko IGF receptora u mišićima. Neki bolesnici imaju povećana akra. Promjene su primijećene prvenstveno na rukama, ali primijećene su i promjene na licu. Uzrokom ove akromegalije tumači djelovanje inzulina preko inzulinskih i IGF-I receptora u mišićima.

U sklopu sindroma mogu se naći i smanjeni rast, ubrzani rast u visinu, mišićni grčevi i retinitis pigmentosa. Obiteljske studije pokazale su da je nasljeđivanje tipa A sindroma inzulinske rezistencije autosomno dominantno ili autosomno recesivno, s varijabilnom penetracijom. Genetske studije utvrdile su da mnogi bolesnici s tipom A sindroma imaju mutaciju na IR genskom lokusu, koja tipično remeti ekspresiju ili funkciju jednog alela. Međutim, većina bolesnika s tim sindromom nema takvu mutaciju, što upućuje na prisutnost drugih poremećaja slanja signala, kao što je slučaj u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

U patogenezu tipa A sindroma i dijabetesa tipa 2 uključen je transmembranski glikoprotein PC-1 koji vjerojatno interferira s aktivnošću IR tirozin kinaze i inhibira funkciju IR. Sve u svemu, čini se da postoji velika varijabilnost fenotipa u bolesnika s teškom inzulinskom rezistencijom uz isti genotip. Na to upućuje prisutnost iste mutacije IR gena (Leu 193 Pro) u bolesnika s tipom A sindroma, kao i u onih s Rabson-Mendenhall sindromom.

#### Rabson-Mendenhall sindrom

Rijetki sindrom inzulinske rezistencije karakteriziran teškom inzulinskom rezistencijom i dijabetesom (obično refrakternim na visoke doze inzulina), akantozis nigrikans, abnormalnim noktima i denticijom, niskim rastom protruzijom abdomena, preuranjenim pseudopubertetom i pinealnom hiperplazijom. Prognoza bolesti je loša, uglavnom zbog

razvoja mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Mutacije IR gena nađene su u svih bolesnika s ovim sindromom, kao i u onih s leprehanizmom (3, 8).

#### Leprehanizam (Donohue sindrom)

Leprehanizam je rijetka bolest karakterizirana neobičnim izgledom lica, intrauterinim i postnatalnim zaostatom u rastu, lipoatrofijom i akantozom nigrikans. Uz to se nalazi dizmorfija u vidu kuglastih očiju, mikrognatije i velikih ušiju, dizmorfija pluća, renalne bolesti. U ženske djece nalazi se hirzutizam i klitoromegalija, a u muške povećani penis. U dojenčadi se nalazi hiperinzulinemija, uz poremećenu toleranciju glukoze ili dijabetes, uz moguću hipoglikemiju na tašte. Većina djece ne nadživi dojenačku dob. Svi do sad opisani bolesnici imali su mutacije koje su djelovale na ekspresiju ili funkciju oba alela IR gena, a opisani su i bolesnici bez funkcionalnog IR (2, 3, 9).

#### Lipodistrofije

Fenotipski različita grupa sindroma karakterizirana djelomičnim ili potpunim nedostatkom masnog tkiva, često teškim poremećajem metabolizma ugljikohidrata i masti i različitim somatskim promjenama. Često su vezane s teškom inzulinskom rezistencijom i kliničkim simptomima koji se preklapaju s onima viđenim u drugim sindromima inzulinske rezistencije. Teška inzulinska rezistencija združena je s teško hipertrigliceridemijom koja dovodi do pankreatitisa i masne infiltracije jetre koja može završiti cirozom (2, 3, 10). Stupanj gubitka masti određuje težinu metaboličkih komplikacija. Sindromi su klasificirani dogovorom prema rasponu i lokaciji lipodistrofije i dobi nastanka (Tablica 4. i Tablica 5.).

#### Kongenitalni oblici totalne lipodistrofije

Lipoatrofija može biti generalizirana (prenosi se autosomno recesivno) ili parcijalna (prenosi se autosomno dominantno). Opisano je oko 40 slučajeva totalne lipoatrofije (Berardinelli-Seip sindrom) - genski lokus za ovaj sindrom nađen je na kromosomu 9 (9q 34). Čest je parentalni konsangvinitet. Novorođenčadi i dojenčadi nedostaje supkutano

Tablica 4.  
*Klinička obilježja bolesnika s lipodistrofičnim poremećajima*

Table 4  
*Clinical features of patients with lipodystrophic disturbances*

Lipodistrofija
Metabolički poremećaji
Promijenjena homeostaza glukoze: hiperglikemija, bez ketoze
Inzulinska rezistencija: endogena, egzogena
Hipertrigliceridemija
Hipermetabolizam: pojačana metabolička aktivnost
Akantozis nigrikans
Ubrzani linearni rast, akromegalija
Mišićna hipertrofija, flebomegalija, genitalna hipertrofija
Hepatomegalija: masna infiltracija jetre, ciroza
Hipertrihoza, hirzutizam
Kardiomegalija: idiopatska hipertrofična subaortna stenoza, nazvana i septalna asimetrična hipertrofija
Razno
Mentalna retardacija, poremećaj funkcije središnjeg živčanog sustava
Cistična angiomatoza kosti

Tablica 5.  
*Klasifikacija lipodistrofičnih poremećaja*

Table 5  
*Classification of lipodystrophic disturbances*

Kongenitalna lipodistrofija
Totalna lipodistrofija (Berardinelli-Seip sindrom)
Parcijalna lipodistrofija
Dunningonov oblik
Kobberlingov oblik
Drugi tipovi
Stečena lipodistrofija
Totalna lipoatrofija (Lawrenceov oblik)
Parcijalna lipoatrofija
Atrofija gornjeg, a hipertrofija donjeg dijela tijela
Uzorak dermatoma
Lipodistrofija inducirana inhibitorom proteaze virusa humane imunodeficijencije (HIV-1)
Lokalizirane lipodistrofije

i visceralno masno tkivo, ali imaju masno tkivo u područjima tzv. mehaničkog masnog tkiva, kao što su orbite, dlanovi itd. Bolesnici imaju ubrzani linearni rast, ubranu genitalnu maturaciju, mišićnu hipertrofiju i razne druge kongenitalne defekte, ali nemaju strukturne abnormalnosti mozga. Inzulinska rezistencija postaje vidljiva u dobi od 6-9 godina, prethodeći nekoliko godina razvoju dijabetesa. Hepatosplenomegalija, hipertrigliceridemija i smanjena koncentracija LDL su česte, dok je koncentracija HDL obično normalna. Ciroza jetre koja se javlja u sklopu masne infiltracije jetre glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta.

#### Stečeni oblici totalne lipodistrofije

Za razliku od kongenitalne, bolesnici s ovim oblikom lipodistrofije (Lawrenceov sindrom) su normalnog izgleda na porodu, ali razvijaju lipoatrofiju kroz dane ili tjedne, ponekad nakon infektivnih prodroma. Histološke analize pokazuju promjene u smislu panikulitisa što bi moglo ukazivati na upalnu etiologiju. Poremećaj linearnog rasta obično se ne nalazi, ali se vide drugi simptomi tipični za kongenitalnu lipoatrofiju, kao inzulinska rezistentni dijabetes, akantoza, ciroza, ubrzani metabolizam.

#### Kongenitalni i stečeni oblici parcijalne lipodistrofije

Poznati su razni oblici parcijalne lipodistrofije. Jedna od njih (Dunningov oblik) je "face sparing" lipodistrofija - lice je obično okruglo, u kontrastu s lipoatrofičnim trupom i ekstremitetima. Nasljeđuje se X-vezano ili rjeđe autosomno dominantno. Geni za autosomno dominantu formu tog sindroma smješteni su na kromosomu 1q21-22. Bolesnici razvijaju hipertrigliceridemiju i hiperhromokromemiju, što može dovesti do pankreatitisa. Druga vrsta familijarne parcijalne lipodistrofije je ona Kobberlingovog tipa u kojem je gubitak masnog tkiva ograničen na ekstremitete. Bolesnici mogu imati normalnu količinu visceralne masti, koja može biti čak i obilna u području trupa (2, 11).

#### Lokalizirana lipodistrofija

Lokalizirana lipodistrofija karakterizirana je gubitkom potkožnog masnog tkiva u malim područjima, ili na ograni-

čenim dijelovima ekstremiteta, a ti bolesnici ne razvijaju rezistenciju na inzulinsku. Lipodistrofija u dijabetičara više se ne viđa od kada se koriste humani inzulini (2, 3, 7).

#### Inzulinska rezistencija u lipodistrofičnim stanjima

Patogeneza inzulinske rezistencije u lipodistrofičnim stanjima nije jasna. Ne zna se je li ona primarna, ili nastaje sekundarno zbog manjka masnog tkiva (lipodistrofije).

Studije u bolesnika s kongenitalnom lipodistrofijom pokazale su smanjeno ili normalno vezanje inzulina, smanjeni i normalni broj inzulinskih receptora.

#### Pseudoakromegalija

U tom obliku bolesti bolesnici uz tešku inzulinsku rezistenciju imaju simptome koji podsjećaju na akromegaliju, kao što su grube crte lica i zadebljanje kostiju usprkos tome što je osovina GH-IGF-I normalna.

#### Drugi kompleksni sindromi inzulinske rezistencije

Veliki broj rijetkih genetskih sindroma povezan je s inzulinskom rezistencijom. Među njima je Alstrom sindrom, autosomno recesivna nasljedna bolest s retinitisom pigmentozom, senzorneuralnom gluhoćom, hipogonadizmom, debljinom, akantozom. Miotona distrofija - autosomno dominantna bolest s progresivnom mišićnom distrofijom, miotonijom, blagom mentalnom retardacijom, kataraktom i postpubertalnom atrofijom testisa, uz tešku inzulinsku rezistenciju. Werner sindrom - sindrom progerije s licem poput ptice, suhom kosom, kataraktom, tankim ekstremitetima i inzulinskom rezistencijom.

#### Sindromi potkožne razgradnje inzulina

Među bolesnicima s dijabetesom ima nekih u kojih supkutano aplicirani inzulini nemaju efekta, ni u velikim dozama, dok intravenski aplicirani normalno djeluju.

Sindromi inzulinske rezistencije uzrokovani autoantitijelima na inzulinski receptor (tip B inzulinske rezistencije)

Za razliku od tipa A sindroma inzulinske rezistencije koji se pojavljuje rano (u doba puberteta ili adolescencije), bolesnici s tipom B sindroma su obično srednje dobi u doba pojavljivanja simptoma bolesti. Bolest je češća u žena, javlja se u svim etničkim grupama, no najčešće u crne rase. Najčešći klinički simptom je dijabetes. Ketoacidoza je uglavnom odsutna, ili blaga. Samo neki bolesnici imaju blago poremećenu toleranciju glukoze, a u nekih nakon prethodnog dijabetesa, može uslijediti faza teških hipoglikemija. U drugih, u kojih se nikad ne razvije dijabetes ili poremećena tolerancija glukoze, antitijela na IR mogu uzrokovati hipoglikemije

Rezistencija na inzulinsku je glavna karakteristika bolesti i tipično je da se primjećuje već na početku terapije inzulinom (iako je uzrokovana antitijelima na inzulinsku).

Uz česte simptome teške inzulinske rezistencije (poremećenu toleranciju glukoze, akantozis nigrikans i ovarijalni hiperandrogenizam), bolesnici s antitijelima na IR imaju simptome koji ukazuju na autoimunu bolest kao što su: vitiligo, alopecija aerata, artritis, nefritis, primarna bilijarna ciroza, kao i Hodgkinovu bolest, ataksiju teleangiektaziju... U oko 1/3 bolesnika se nalazi lupus eritematosus, Sjogrenov sindrom ili drugi autoimuni entiteti. Neki bolesnici imaju i simptome lupus nefritisa. Uz nespecifične laboratorijske nalaze kao što su ubrzana sedimentacija eritrocita, leukopenija, hiper-gamaglobulinemija, prisutnost antinuklearnih antitijela, proteinurija, u plazmi bolesnika nalaze se i anti-IR antitijela. Obično je titar anti-IR antitijela proporcionalan opsegu inzulinske rezistencije. Upravo je prisutnost anti-IR antitijela glavni simptom tipa B sindroma. Antitijela na IR vežu se na njih i inhibiraju vezanje inzulina, što dovodi do inzulinske rezistencije.

#### Tijek bolesti i terapija

Spontana remisija opisana je u nekih bolesnika u kojih su nestala antitijela. U drugih je bolesnika inzulinska rezistencija prisutna nekoliko godina, a terapija

inzulinom ima slab ili nikakav efekt. Pojedini bolesnici ne odgovaraju na terapiju inzulinom i u dozi od 100000 j na dan. Bolesnici s teškom inzulinskom rezistencijom liječeni su eksperimentalno na razne načine, između ostalog i glukokortikoidima, antimetabolitima i izmjenom plazme. Obzirom na različiti tijek i neovisno o terapiji, teško je odrediti primjenjivi način terapije.

Uz tip A i B sindroma inzulinske rezistencije tzv. HAIR-AN sindrom (hiperandrogenizam, inzulinska rezistencija i akantozis nigrikans) nalazi se žena koje su uz ove simptome i pretile. Još nije potpuno jasno radi li se o zasebnom entitetu teške inzulinske rezistencije, kao što su A i B tip ili PCOS (2-4).

#### Liječenje

Kako patogeneza sindroma teške inzulinske rezistencije nije u potpunosti objašnjena, primjenjiva terapija je nespecifična. Dijeta, koja je sredstvo izbora u bolesnika s dijabetesom, nije primjenjiva u žena s teškom inzulinskom rezistencijom. K tome se ne zna ima li pojačana fizička aktivnost ima pozitivan utjecaj. Stoga uloga djeteta i fizičke aktivnosti u terapiji zahtijevaju daljnje ispitivanje. U pretilih bolesnica sa sindromom policističnih ovarija, u kojih je inzulinska rezistencija multifaktorijalno uzrokovana, dugotrajna restrikcija kalorijskog unosa dovodi do smanjenja inzulinske rezistencije smanjenja akantozije i hiperandrogenizma.

Primjena lijekova u terapiji teške hiperinzulinemije je ograničena. Inzulin u vrlo velikim dozama ne postiže zadovoljavajući efekt. Isto tako ni primjena sulfonil ureje ne daje dobre rezultate, jer ona povećava sekreciju inzulina, a ona u ovih bolesnika već povećana. Metformin, bigvanid koji suprimira izlučivanje glukoze iz jetre, poboljšava glikemiju u bolesnika s tipom B sindroma, ili lipoatrofičnim dijabetesom, ali ne i u onih s

miotonom distrofijom. Troglitazone (tiazolidindion) pokazao se efikasnim u terapiji inzulinske rezistencije u dijabetesu tipa 2, u Wernerovom sindromu, a primjenjuje se i u terapiji teške inzulinske rezistencije u HAIR-AN sindromu.

U nekim studijama primjena IGF-I koji djeluje ili vezanjem za IGF-I receptor ili na djelujući IR. U terapiji sindroma tipa A i B, te Rabson - Mendenhall sindroma, lepreuhanizma i lipodistrofije dovela je do poboljšanja glikemije i smanjenja koncentracije inzulina na tašte, u kratkom roku. Neki efekti nisu trajali dulje od 10 tjedana. Primjena IGF-I je ponekad povezana s akutnim nuspojavama (retencija vode, sindrom karpalnog tunela) može dovesti do mikrovaskularnih komplikacija, posebno retinopatije. Kako se povišene koncentracije endogenog IGF-I se nalaze u nekim malignim bolestima, primjena IGF-I u terapiji teške inzulinske rezistencije, zahtijeva oprez i daljnja istraživanja.

Vanadate ili soli vanadiuma u tipu 2 dijabetesa imaju dobar efekt na inzulinsku rezistenciju, ali njihova uloga u terapiji teške inzulinske rezistencije je još nejasna. Primjena fenitoina u tipu A sindroma dovela je do poboljšanje inzulinske osjetljivosti, dok se primjena bezafibrata i omega 3 ribljih ulja pokazala korisnom u liječenju lipodistrofija. Pokušaje imunosupresije i plazmafereze u bolesnika s tipom B inzulinske rezistencije pokazali su ohrabrujuće rezultate.

U nekih bolesnica s hiperandrogenemijom, i inzulinskom rezistencijom uzrokovanom anti IR antitijelima, nestale su promjene na ovarijima kad su se izgubila antireceptorska antitijela, bilo spontano, bilo na imunosupresivnu terapiju. Kirurška terapija preporuča se izuzetno malom broju bolesnica koja imaju teške simptome ovarijalne disfunkcije i inzulinske rezistencije, a ne reagiraju na uobičajenu terapiju za policistične ovarije. Ovarijektomija dovodi do sniženja

razine androgena, ali ne dovodi do očekivanih promjena u djelovanju inzulina. Konačno, u nekim oblicima lipodistrofije moguć je kozmetički korektivni operativni zahvat (3, 8).

#### LITERATURA

1. Kahn RC. Glucose Homeostasis and Insulin Action. U: Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Meabolism, Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 2001; 1303-7.
2. Flier JS, Mantzoros CS. Syndromes of Extreme Insulin Resistance. U: Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Meabolism, Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 2001; 1369-80.
3. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Sydromes of severe insulin resistance. Clin Endocrinol Metab 1998 Sep; 83(9): 3025-30.
4. Sperling MA. Diabetes Mellitus. U: Sperling MA. Pediatric Endocrinology, 2. izd, Philadelphia: Saunders, 2002; 323-66.
5. Rice AM, Rivless SA. Receptor Transduction of Hormone Action. U: Sperling MA. Pediatric Endocrinology, 2. izd, Philadelphia: Saunders, 2002; 33-63.
6. Hunter SJ, Garvey WT. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. Am J Med 1998; 105(4): 331-45.
7. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. Fertil Steril 2002; 77(6): 1095-105.
8. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Gianella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. Hum Mol Genet 2002; 11(12): 1465-75
9. Kosztolanyi G. Leprechaunism/ Dononhue syndrome/ insulin receptor gene mutations: a syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. Eur J Pediatr 1997; 156(4): 253-5.
10. Bhayan S, Hegele RA. The molecular basis of genetic lipodystrophies. Clin Biochem 2002 May; 35(3): 171-7.
11. Hegele RA. Familial partial lipodystrophy: a monogenic form of the insulin resistance syndrome. Mol Genet Metab 2000; 71(4): 539-44.

### Summary

#### SYNDROMES OF INSULIN RESISTANCE

J. Ille, A. Špehar, N. Janjanin

*Insulin resistance could be found in a variety of clinical disorders such as obesity, type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome (syndrome X), etc. Syndromes with extreme insulin resistance are a group of disorders of special clinical interests. The understanding of these disorders significantly contribute to our knowledge regarding mechanisms of insulin action and insulin resistance. The major syndromes of extreme insulin resistance are caused by inherited cellular defects in insulin action, such as type A syndrome of insulin resistance, leprechaunism, Rabson-Mendenhall syndrome and lipodystrophic disorders or by autoantibodies to the insulin receptor, such as acquired type B syndrome of insulin resistance. As the pathogenesis of the extreme insulin resistance is not clearly defined yet, the treatment is non-specific.*

Descriptors: INSULIN RESISTANCE; TREATMENT