

Gołacki Jakub, Matuszek Małgorzata, Jarosz Piotr. Insulin resistance – the basics every medical specialist should know. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(7):179-184. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.07.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/JEHS.2022.12.07.017>
<https://zenodo.org/record/6578664>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 04.05.2022. Revised: 15.05.2022. Accepted: 25.05.2022.

Insulin resistance – the basics every medical specialist should know

Jakub Gołacki

jakub.golacki@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8502-3030>

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

Małgorzata Matuszek

gosiamauszek15@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5691-6032>

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Piotr Jarosz

pjarosz196@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0489-2600>

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Abstract

Introduction and purpose: Insulin resistance (IR) is a health problem as it can accompany obesity and lead to serious metabolic complications. In recent years, it has been "overdiagnosed" in clinical practice due to the lack of specific diagnostic criteria. The article summarizes the current knowledge in the field of pathophysiology, clinical picture and diagnostics.

State of knowledge: Obesity remains the leading cause of IR, especially in the 21st century. In a positive energy balance, the adipocyte overloaded with fat protects itself against further influx of glucose and fats and becomes insulin insensitive. A component of IR development is subclinical inflammation of macrophage-rich adipose tissue which is exacerbated by an adipocytokine imbalance, which in turn generates IR. The markers of cellular resistance to insulin are free fatty acids in the bloodstream which are responsible for the lipotoxicity in hepatocytes and myocytes. Compensatory fasting hyperinsulinemia, which is currently considered the most sensitive diagnostic criterion, provides evidence of IR. An effective method of sensitizing cells to insulin is lifestyle modification, including a low-energy diet with regular physical activity in the form of aerobic-resistance exercise. Literature recommends no pharmacological treatment of IR alone, without obesity or other concomitant diseases.

Conclusions: IR is not a separate disease, but only a pathological expression of cells' adaptation to excess of consumed energy. However, in its systemic form, when the protective

mechanisms become ineffective, it induces metabolic disturbances. Only the causal treatment of IR guarantees therapeutic success.

Key words: insulin resistance; hyperinsulinemia; obesity

Wstęp

Diagnoza insulinooporności (IO) jest częstym powodem zgłaszania się pacjentów (zwykle pacjentek) do wielu poradni specjalistycznych, w tym Poradni Lekarza Rodzinnego. Pomimo dużej częstości tego zjawiska, wciąż nie ma jednoznacznych wytycznych w zakresie rozpoznania, postępowania oraz leczenia IO.

IO to stan zmniejszonej wrażliwości komórek na działanie insuliny, przy jej podwyższonym lub prawidłowym stężeniu w surowicy, co prowokuje komórki beta trzustki do produkcji i uwalniania coraz większych ilości insuliny w celu przełamania oporności komórek i wyrównania względnego niedoboru insuliny. Rozwijająca się hiperinsulinemia jest skutecznym mechanizmem kompensacyjnym, który pomimo IO umożliwia działanie insuliny, w łagodnej i umiarkowanej IO. Ten defekt sygnalizacji insulinowej nie tylko upośledza wykorzystanie glukozy czy tłuszczów, ale także jest przyczyną przyspieszonej miażdżycy i rozwoju powikłań narządowych, jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia aterogenna, metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (MAFLD) czy wiele innych [1]. Jednak IO nie jest uznawana za odrębną jednostkę nozologiczną, a jedynie za zjawisko patogenetyczne wielu chorób metabolicznych.

Przyczyny insulinooporności

Wyróżnia się insulinooporność pierwotną oraz wtórną. IO pierwotna może wynikać z nieprawidłowego stylu życia sprzyjającemu nadmiarowi wolnych kwasów tłuszczowych we krwi lub z chorób wrodzonych (np. leprechaunizm, zespół Rabsona-Mendenhalla, zespół insulinooporności typu A). Wśród przyczyn IO wtórnej znajdują się choroba otyłościowa (najczęstsza przyczyna IO w krajach rozwiniętych), zespół policystycznych jajników (PCOS), zespół Cushinga, akromegalia, glucagonoma, prolactinoma, nadczynność i niedoczynność tarczycy, IO polekowa (glikokortykosteroidy, leki antyretrowirusowe, doustne środki antykoncepcyjne) czy IO o etiologii immunologicznej (przeciwciała przeciwinsulinowe, przeciwciała przeciwko receptorom dla insuliny w zespole insulinooporności typu B).

Mechanizmy działania insuliny mogą stanowić podłoże do zrozumienia patogenezy IO na poziomie komórkowym. Zaburzenie przekazywania sygnału na każdym z etapów może prowadzić do jej rozwoju, co pozwoliło sklasyfikować IO jako:

- Przedreceptorową, jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem związanym z nieprawidłowościami w budowie cząsteczki insuliny lub z obecnością specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie.
- Receptorową, która wynika z defektu budowy lub czynności receptora dla insuliny (IRec).
- Postreceptorową, może wynikać z zaburzenia przekazywania sygnału po związaniu insuliny z IRec.

Hipoteza, że zmniejszone wiązanie receptora insuliny odpowiada za typową insulinooporność związaną z otyłością, ustąpiła miejsca koncepcji, w której główną rolę w rozwoju IO odgrywają defekty transdukcji sygnału insulinowego z receptora dla insuliny.

Fizjologia działania insuliny

Insulina jest hormonem białkowym uwalnianym do krwi przez komórki beta części endokrynnej trzustki w odpowiedzi na bodziec glukozowy. Uważa się, że wykazuje działanie pleiotropowe w zależności od efektora, a jako hormon anaboliczny odpowiada za produkcję związków złożonych z prostych substratów, szczególnie w adipocytach, hepatocytach i miocytach. Swoje działania metaboliczne wywiera za pośrednictwem swoistego receptora błonowego. Część cząsteczek glukozy ulega „szybkemu” wewnątrzkomórkowemu metabolizmowi i jest zużywana w procesie glikolizy, a następnie oddychania komórkowego. Natomiast nadmiar glukozy jest kierowany na drogę „magazynowania” jako substrat do glikogenogenezy. Powoduje też zahamowanie lipolizy i indukcję lipogenezy, prowadząc do akumulacji triacylogliceroli (TAG) w tkance tłuszczowej [2]. W mięśniach insulina zwiększa wychwyty aminokwasów i nasila syntezę białek. Ponadto wykazuje właściwości mitogenne, promuje różnicowanie i wzrost komórek. Sygnalizacja insulinowa odgrywa również istotną rolę w produkcji tlenu azotu uznawanego za silnego wazodilatatora i substancję o właściwościach przeciwmiażdżycowych [3].

Insulinooporność jako zaburzenie wtórne do otyłości

Choroba otyłościowa to podstawowy czynnik ryzyka IO, a jej bezpośrednią przyczyną jest przeciążenie tkanki tłuszczowej lipidami i w konsekwencji jej dysfunkcja. Kiedy bowiem utraci ona zdolność magazynowania energii staje się źródłem cytokin prozapalnych, dysreguluje wydzielanie adipokiny i dochodzi do uwalniania dużych ilości wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), co prowadzi do rozwoju przewlekłej, uogólnionej reakcji zapalnej o niskiej aktywności w różnych tkankach (tłuszczowej, mięśniowej, wątrobie i śródbłonku naczyń krwionośnych).

Tkanka podskórna (SAT), zbudowana z białej tkanki tłuszczowej jest miejscem gromadzenia nadmiaru TAG przyjmowanych z pożywieniem, w warunkach dodatniego bilansu energetycznego. Ich akumulacja zachodzi na drodze zwiększania objętości pojedynczego adipocytu (otyłość hipertroficzna) i/lub rekrutacji nowych komórek z prekursorowych adipocytów (otyłość hiperplastyczna). Do pewnego momentu w warunkach osobniczo zmiennej wrażliwości, rozwija się otyłość obwodowa. Jednak, kiedy pojemność magazynowa adipocytów w SAT zostaje przekroczona a rekrutacja nowych adipocytów jest niemożliwa, wówczas TAG gromadzą się także w obszarach poza tkanką podskórną, jak tkanka tłuszczowa trzewna. Tak długo, jak tkanka tłuszczowa jest zdolna do przechowywania nadmiaru energii w wyniku hipertrofii i/lub hiperplazji, czyli jest insulinowrażliwa, tak długo nie rozwijają się jawne zaburzenia metaboliczne. Natomiast w chwili, gdy hipertroficzne adipocyty tracą zdolność gromadzenia lipidów rozwija się oporność na antylipolityczne działanie insuliny [4].

Dysfunkcyjną tkankę tłuszczową cechuje nasiloną aktywność lipolityczna, czego efektem jest hydroliza TAG i uwalnianie wolnych WKT do krwioobiegu, które antagonizują procesy metaboliczne z udziałem insuliny. Dlatego obecność krążących WKT we krwi u osób otyłych stanowi marker niewydolności tkanki tłuszczowej i świadczy o przekroczeniu jej zdolności do magazynowania energii. Krążące WKT oraz ich metabolity zostają wychwycone przez komórki obwodowe, jak miocyty i hepatocyty, gdzie ulegają ektopowej akumulacji. Skutki gromadzenia się lipidów w tkankach innych niż tłuszczowa określa się pojęciem lipotoksyczności i wskazuje na uogólnianie się procesu zapalnego i IO [1,5] . Ponadto, hipertroficzne adipocyty są odpowiedzialne za niedokrwienie tkanki tłuszczowej i w konsekwencji jej niedotlenienie, co prowadzi do apoptozy pojedynczych adipocytów oraz stopniowego rozwoju miejscowego stanu zapalnego. Istotnym elementem tego zapalenia wydaje się być infiltracja tkanki tłuszczowej przez komórki układu immunologicznego, głównie makrofagi [6].

Te zjawiska patologiczne lokalne, w czasie, przekształcają się ostatecznie w proces uogólniony, bowiem tkanki obwodowe, głównie mięśnie szkieletowe i wątroba, ulegają podobnym procesom zapalnym, co prowadzi do rozwoju IO ogólnoustrojowej.

Wykładniki kliniczne insulinooporności

Izolowana IO może przebiegać bezobjawowo, chociaż najczęściej jednak ujawnia się klinicznie jako objaw lub zespół objawów prowadzących do rozwoju określonych chorób. W aspekcie klinicznym bardzo ważne jest, aby jak najszybciej rozpoznać IO i wprowadzić określone metody profilaktyczne lub lecznicze.

Obecność otyłości mierzonej za pomocą BMI ($\geq 30,0$ kg/m²) i/lub otyłości brzusznej mierzonej obwodem talii (≥ 94 cm u mężczyzn, ≥ 80 cm u kobiet) wydaje się być pierwszym objawem klinicznym sugerującym występowanie u pacjenta IO. Z IO koreluje zwłaszcza typ trzewny otyłości.

W badaniu pacjenta z otyłością obecne mogą być tzw. stygmaty skórne insulinooporności. Zalicza się do nich:

- rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans)
- rogowacenie okołomieszkowe (keratosis pilaris)
- włókniaki miękkie (acrochordons)

W dalszym postępowaniu klinicznym wskazane jest czynne poszukiwanie cech zespołu metabolicznego ze względu na mnogość potencjalnych powikłań narządowych IO. Insulinooporność jest głównym czynnikiem patogenetycznym zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jak cukrzyca typu 2 czy stany przedcukrzycowe. W przebiegu stanów przedcukrzycowych (IFG, IGT) przebieg IO może być długo bezobjawowy. Jednak rozwój hiperglikemii, zwłaszcza w połączeniu z hiperlipidemią oraz przewlekłym stanem zapalnym, prowadzi do zapoczątkowania lub przyśpieszenia procesów aterogenezy, powstania miażdżycy oraz, w konsekwencji, grupy powikłań sercowo-naczyniowych [7].

Ponadto insulinooporność związana jest z częstym występowaniem otyłości w przebiegu PCOS, jak i wikała przebieg tej choroby u pacjentek z prawidłową masą ciała. Choć insulinooporność nie znajduje się w kryteriach diagnostycznych PCOS, jej wykładniki często współwystępują i wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, dyslipidemii oraz miażdżycy.

Diagnostyka laboratoryjna insulinooporności

Pomimo częstego występowania zjawiska IO w populacji, jak dotychczas nie zostały opracowane wytyczne wskazujące jednoznaczny sposób rozpoznania tej patologii w warunkach klinicznych. W praktyce konieczne jest więc połączenie informacji z badania podmiotowego, przedmiotowego oraz odpowiednio dobranych badań laboratoryjnych.

Zdaniem wielu autorów złotym standardem w rozpoznaniu insulinooporności jest metoda klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej [8]. Ze względu na pracochłonność, kosztochłonność oraz trudność warunków wykonania tego badania, znajduje ono szcążkowe zastosowanie w praktyce klinicznej [9].

Pierwszym sygnałem zaburzeń metabolicznych uchwytanych laboratoryjnie może być hiperinsulinemia na czczo, która dobrze koreluje z IO, zwłaszcza u pacjentów z normoglikemią [10]. Warto podkreślić, że w celu oceny IO znaczenie ma wyłącznie stężenie insuliny na czczo. Wartości uzyskiwane w teście doustnego obciążenia glukozą, w 1. czy 2. godzinie, nie zostały zwalidowane pod kątem rozpoznania IO. Należy jeszcze dodać, że ocena insulinemii jest trudna, ponieważ insulina wydzielana jest pulsacyjnie, ma krótki okres półtrwania oraz istnieją różnice w metodach analitycznych pomiędzy laboratoriami.

Często stosowanym parametrem w praktyce klinicznej jest wskaźnik insulinooporności HOMA (Homeostatic Model Assessment). Jest to model matematyczny

uwzględniający stężenie glukozy oraz insuliny na czczo. Choć dobrze koreluje z wynikami badania klamry hiperinsulinemicznej normoglikemicznej, istnieją rozbieżności w punkcie odcięcia oraz interpretacji wyniku. Izolowane znalezisko w postaci nieprawidłowego wyniku wskaźnika HOMA-IR bywa przyczyną nadrozpoznawalności IO, szczególnie przy braku innych komponent zaburzeń metabolicznych.

Wadą wskaźnika HOMA jest nieuwzględnianie IO obwodowej ani wątrobowej. Aby rozwiązać ten problem, powstała modyfikacja wzoru o nazwie HOMA2, która bierze pod uwagę dodatkowo nerkową eliminację glukozy oraz stężenie proinsuliny. Umożliwia przyjęcie do obliczeń stężenie peptydu C, który charakteryzuje się dłuższym od insuliny okresem półtrwania w surowicy [9].

Ze względu na częste współwystępowanie insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej, dodatkowo można posłużyć się wskaźnikiem TG do cholesterolu zawartego w HDL (TG/HDL-C).

Innym przykładem badania laboratoryjnego korelującego z insulinoopornością jest stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Zaobserwowano zmniejszone stężenia SHBG u pacjentów z chorobami przebiegającymi z insulinoopornością, m.in. cukrzycą typu 2, MAFLD oraz PCOS [11].

Leczenie insulinooporności

W literaturze przedmiotu brakuje artykułów dotyczących leczenia IO, a większość koncentruje się wokół leczenia składowych zespołu metabolicznego. Biorąc pod uwagę fakt, że IO można traktować jako objaw lub konsekwencję otyłości, głównym leczeniem przyczynowym wydaje się być postępowanie przeciwotyłościowe, na które składają się trzy główne kroki: zmiana stylu życia (leczenie żywieniowe, aktywność ruchowa), farmakoterapia oraz chirurgia metaboliczna (bariatryczna).

Podstawą leczenia nadwagi i otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego poprzez zmianę nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej. W leczeniu żywieniowym zalecana jest dieta niskoenergetyczna, niskotłuszczowa, o niskim indeksie glikemicznym, zindywidualizowana i uzależniona od masy ciała pacjenta i aktywności fizycznej. Posiłki powinny być regularne i częste (4–5 razy dziennie).

Regularna aktywność fizyczna, z utratą masy ciała lub bez, może zredukować wpływ wielu czynników ryzyka kardiometabolicznego, jak hiperglikemia, IO, nadciśnienie tętnicze, czy dyslipidemia. Zalecane są następujące formy aktywności: aerobowa (30–60 minut o umiarkowanej lub dużej intensywności przez większość dni w tygodniu), np. szybki marsz, nordic walking, pływanie i jazda na rowerze, lub aktywność oporowa, która sprzyja redukcji masy tłuszczowej i wzrostowi masy mięśniowej [12].

Regularna aktywność fizyczna może ponadto poprawić jakość życia, zaburzenia nastroju (np. depresję, lęk) i percepcję obrazu ciała.

Farmakoterapia insulinooporności

Zgodnie z wytycznymi Canadian Adult Obesity Clinical Practice, terapię lekami przeciwotyłościowymi należy rozważyć w przypadku BMI ≥ 30 kg/m² lub wcześniej, od BMI ≥ 27 kg/m², jeżeli nadwadze towarzyszą typowe powikłania otyłości [[13]. Zależnie od obrazu klinicznego i powikłań otyłości, wskazany jest indywidualnie dopasowany lek przeciwotyłościowy do zastosowania w pierwszym rzucie. W przypadku zaburzeń odżywiania, depresji lub palenia tytoniu zalecane jest zastosowanie leku łączonego naltrekson z bupropionem. Natomiast w sytuacji współwystępowania powikłań metabolicznych otyłości, jak cukrzyca, stanu przedcukrzycowego, nadciśnienia tętniczego, bezdechu sennego, PCOS, zalecany jest liraglutyd, analog glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1).

Bibliografia

- [1] Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017;960:277–304. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12.
- [2] Choi SM, Tucker DF, Gross DN, Easton RM, Dipilato LM, Dean AS, et al. Insulin Regulates Adipocyte Lipolysis via an Akt-Independent Signaling Pathway. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY* 2010;30:5009–20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00797-10>.
- [3] Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of Cell Biology* 2018;217:2273. <https://doi.org/10.1083/JCB.201802095>.
- [4] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;137:111315. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2021.111315>.
- [5] Engin AB, Engin AB. What Is Lipotoxicity? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017;960:197–220. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_8.
- [6] Kojta I, Chacińska M, Błachnio-Zabielska A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/NU12051305>.
- [7] Poznyak A, Grechko A v, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. *Molecular Sciences The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation* n.d. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>.
- [8] Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. [Http://BiomedPapersUpolCz/Doi/105507/Bp2019021Html](http://BiomedPapersUpolCz/Doi/105507/Bp2019021Html) 2019;163:187–99. <https://doi.org/10.5507/BP.2019.021>.
- [9] Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: Advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 2008;294:15–26. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00645.2007/ASSET/IMAGES/LARGE/ZH10010852010002.JPEG>.
- [10] Mcauley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460–4. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.24.3.460>.
- [11] Wallace IR, Mckinley MC, Bell PM, Hunter SJ. Sex hormone binding globulin and insulin resistance 2012. <https://doi.org/10.1111/cen.12086>.
- [12] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, Malin SK, Rodriguez NR, Crespo CJ, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2022;54:353–68. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>.
- [13] Pedersen SD, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines 1 KEY MESSAGES FOR HEALTHCARE PROVIDERS *Pharmacotherapy in Obesity Management* n.d.