

Endogena rezerva lučenja inzulina i HOMA-IR indeks

Nemet, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:014266>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Nemet

**ENDOGENA REZERVA LUČENJA INZULINA I HOMA-IR
INDEKS**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Velimira Altabasa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ADP – *adenosine diphosphate* /adenozin difosfat

ATP – *adenosine triphosphate* /adenozin trifosfat

AUC – *area under the curve* / površina ispod krivulje

DM tip 1 – *diabetes mellitus type 1*/dijabetes mellitus tip 1

DM tip 2 – *diabetes mellitus type 2*/dijabetes mellitus tip 2

ERK - *extracellular-signal regulated kinase* / Ekstracelularnim signalom regulirana kinaza

FFA – *free fatty acids*/slobodne masne kiseline

FPG – *fasting plasma glucose* / glukoza natašte

FPI – *fasting plasma insulin* / inzulin natašte

GLUT4 – *glucose transporter 4*/ transporter glukoze 4

GST – *glucagon stimulation test* / test stimulacije glukagonom

GUK – glukoza u krvi

HDL – *high-density lipoproteins*/ lipoprotein visoke gustoće

HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*

IRS – *insulin receptor substrate* / inzulinski receptorski substrati

KPE - *carboxypeptidase E* /karboksipeptidaza E

LADA - *latent autoimmune diabetes in adults* / Latentni autoimuni dijabetes kod odraslih

LDL – *low-density lipoproteins*/ lipoprotein niske gustoće

MAPK - *mitogen-activated protein kinase*/ mitogenom-aktivirana protein kinaza

MODY - *maturity-onset diabetes of the young* / adultni dijabetes mladih

NO – *nitric oxide* / dušikov (II) oksid

OGTT – *oral glucose tolerance test* / test oralnog opterećenja glukozom

PC2 – *prohormone convertase 2*/prohormon konvertaza 2

PCOS – *polycystic ovary syndrome* / sindrom policističnih jajnika

PDK1- *3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1*/ 3-fosfoinozimid-ovisna protein

kinaza 1

PI3K - *phosphoinositide 3-kinases* /fosfatidilinozitol 3- kinaza

PIP2 - *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* /fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat

PIP3 - *phosphatidylinositol 3,4,5-bisphosphate* /fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat

PKB – *protein kinase B*/protein kinaza B

PP – *pancreatic polypeptide*/pankreasni polipeptid

QUICKI - *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

RIA – *radioimmunoassay* / radioimunoesej

ROS – *reactive oxygen species* / reaktivne oksidativne vrste

VLDL – *very low-density lipoprotein* / lipoprotein vrlo niske gustoće

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. FIZIOLOGIJA INZULINA.....	1
3.1 PATOFIZIOLOGIJA INZULINSKE REZISTENCIJE.....	3
3.2. KLINIČKE POSLJEDICE INZULINSKE REZISTENCIJE	5
3.3 ENDOGENA REZERVA INZULINA	7
4. LABORATORIJSKO ODREĐIVANJE FUNKCIJE β STANICA I INZULINSKE REZISTENCIJE.....	9
4.1. TEST PRAĆENJA C-PEPTIDA.....	10
4.2. PROINZULIN/INZULIN (PI/I) OMJER	11
4.3. TEST ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM	11
4.4. „CLAMP“ TESTOVI (TESTOVI STEZALJKE).....	12
4.5. „QUANTITATIVE INSULIN SENSITIVITY CHECK INDEX “ (QUICKI)	12
5. ZAKLJUČAK	15
6. ZAHVALE	16
7.LITERATURA.....	17
8. ŽIVOTOPIS.....	23

SAŽETAK

Endogena rezerva lučenja inzulina i HOMA-IR indeks

Karlo Nemet

Inzulin je ključan hormon u regulaciji metabolizma, čiji glavni učinci uključuju poticanje ulaska glukoze u stanice, inhibiciju proizvodnje glukoze u jetri, te regulaciju lipida i proteina. Inzulinska rezistencija nastaje kada tkiva postanu manje osjetljiva na inzulin, što rezultira smanjenim ulaskom glukoze u stanice i povećanom proizvodnjom glukoze u jetri, što dovodi do povišenih razina glukoze u krvi. Sindrom inzulinske rezistencije, poznat i kao metabolički sindrom, obuhvaća poremećaje poput visceralne pretilosti, dislipidemije, hipertenzije i intolerancije na glukozu. Visoka razina slobodnih masnih kiselina doprinosi inzulinskoj rezistenciji ometajući inzulinske signalne puteve, dok oksidativni stres može dodatno pogoršati stanje kod takvih bolesnika. Metaboličke abnormalnosti povezane s inzulinskom rezistencijom povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti. Inzulinska rezistencija se može manifestirati kroz dva stadija: euglikemičnu hiperinzulinemičnu fazu, gdje su razine inzulina povišene kako bi se kompenzirala smanjena osjetljivost, te hiperglikemičnu hipoinzulinemičnu fazu, u kojoj beta stanice gušterače više ne mogu održavati normalne razine glukoze usprkos visokom nivou inzulina. Procjena endogene inzulinske rezerve i osjetljivosti na inzulin važna je za procjenu rizika od dijabetesa tipa 2 i drugih kardiovaskularnih bolesti. Laboratorijski testovi, kao što su mjerenje C-peptida i različiti matematički indeksi poput HOMA-IR, pomažu u procjeni funkcije beta stanica i inzulinske rezistencije. Prepoznavanje i rano liječenje inzulinske rezistencije mogu značajno smanjiti rizik od razvoja ovih patoloških stanja povezanih s metaboličkim sindromom, odnosno sindromom inzulinske rezistencije.

Ključne riječi : inzulinska rezistencija, šećerna bolest tipa 2, HOMA-IR

SUMMARY

Endogenous reserve of insulin secretion and HOMA-IR index

Karlo Nemet

Insulin is a crucial hormone in metabolism control, with its main effects including promoting glucose uptake into cells, inhibiting glucose production in the liver, and regulating blood and tissue lipids and proteins. Insulin resistance occurs when tissues become less sensitive to insulin, resulting in decreased glucose uptake into cells and increased glucose production in the liver, which leads to elevated blood glucose levels. Insulin resistance syndrome, also known as metabolic syndrome, includes disorders such as visceral obesity, dyslipidemia, hypertension, and glucose intolerance. High levels of free fatty acids contribute to insulin resistance by disrupting insulin signaling pathways, while oxidative stress can further worsen the condition in affected individuals. Metabolic abnormalities associated with insulin resistance increase the risk of cardiovascular diseases. Insulin resistance can manifest through two stages: the euglycemic hyperinsulinemic phase, where insulin levels are elevated to compensate for reduced sensitivity, and the hyperglycemic hypoinsulinemic phase, where pancreatic beta cells can no longer maintain normal glucose levels despite high insulin levels. Assessment of endogenous insulin reserve and insulin sensitivity is important for evaluating the risk of type 2 diabetes and other cardiovascular diseases. Laboratory tests, such as measuring C-peptide and various mathematical indices like HOMA-IR, help assess beta-cell function and insulin resistance. Early recognition and treatment of insulin resistance can significantly reduce the risk of developing these pathological conditions associated with metabolic syndrome or insulin resistance syndrome.

Key words : insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, HOMA-IR

1. UVOD

5. stoljeće prije Krista obilježavaju indijski tekstovi medicinske naravi koji opisuju urin slatkasta okusa, a u 17. stoljeću Thomas Wills koristi prvi put „mellitus“ za opis takva urina. Antika je doba kada su prepoznati ljudi koji stvaraju više urina te im se dala kovanica „diabetes“, što je opisalo ljude koji su poput sifona, gdje sve što unesu tekućine bubrezi izluče (1). Šećerna bolest pripada u grupu metaboličkih bolesti koja nastaje zbog poremećene regulacije glukoze u krvi, uvjetovano poremećenom sekrecijom inzulina, njegova učinka na tkiva ili oboje. Akutna i životno ugrožavajuća stanja su dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijski hiperosmolarni sindrom. Dugotrajna i nekontrolirana vrijednost glukoze u krvi dovodi oštećenja perifernih organa, što posljedično dovodi do poremećaja krvožilja. Razlikujemo dijabetičku nefropatiju, neuropatiju, retinopatiju, ulceracije stopala, Charcotove zglobove i mnoge druge patologije nastale vaskularnim komplikacijama u šećernoj bolesti. Patofiziologija, dijagnostika te terapija razlikuju se između podtipova šećerne bolesti (2). Uzrok dijabetes mellitusa tip 1 (DM tip 1) je autoreaktivnost imunološkog sustava β stanice Langerhansovih otočića gušterače. Smanjenjem broja β stanica nastaje poremećaj u lučenju inzulina i mjerljivi C-peptida koji u slučaju niske endogene rezerve u dijagnostičkim testovima postaju sve manje mjerljivi (2,3). Dijabetes mellitus tip 2 (DM tip 2) je patofiziološki uzrokovan prvenstveno poremećenom perifernom inzulinskom rezistencijom.

Prije pojave tipa 2 šećerne bolesti kod većine bolesnika se javlja inzulinska rezistencija koja postepeno progredira tijekom dužeg vremenskog perioda, ponekad i desetljećima.

Inzulinska rezistencija se može procijeniti indirektnim HOMA-IR indeksom (*Homeostatic model assessment for insulin resistance*) i drugim pokazateljima poput QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Indeks*) te Matsuda indeksom (2,4).

2. FIZIOLOGIJA INZULINA

Gušterača je organ sa dvojnou sekrecijskom ulogom, endokrinom i egzokrinom. Egzokrina uloga pomaže u proizvodnji sekreta (većinski voda, probavni enzimi i natrijev bikarbonat) koji služi u lakšoj razgradnji makromolekula i hrane koje dolaze iz proksimalnijih dijelova gastrointestinalnog trakta. Endokrina funkcija je središnja okosnica regulacije energije koju iz

hrane dobivamo putem ugljikohidrata, lipida i bjelančevina. Langerhansovi otočići sastoje se od α (alfa), β (beta), δ (delta), PP (pankreasni polipeptid) i ϵ (epsilon) stanica koje izlučuju glukagon, inzulin, somatostatin, pankreasni polipeptid i grelin navedenim redoslijedom (5). U β stanicama inzulin prolazi faze prekrajanja gdje od prvotnog preproinzulina brzo nastaje proinzulin djelovanjem signalnih peptidaza u grubom endoplazmatskom retikulumu kako bi potom iz Golgijeva tijela u granulama nastao pravi inzulin uklanjanjem C-peptida, 31 aminokiselinskog polipeptida koji se djelovanjem PC2 (prohormon konvertaza 2) i KPE (karboksipeptidaza E) uklanja s molekule proinzulina (6). C-peptid jednom uklonjen s molekule proinzulina ostaje zajedno sa inzulinskim A i B lancima u ekvimolarnim vrijednostima unutar granula β stanica (7). β stanice uzimanjem energetskog supstrata i promjenom omjera ATP/ADP (adenozin trifosfat/adenozin difosfat) prema ATP izlučuju pohranjeni inzulin prilikom depolarizacije stanice inhibicijom kalijevih kanala i otvaranjem kalcijevih kanala (8). Posljedično dolazi do sekrecije inzulina i njegova djelovanja na transmembranske inzulinske receptore stanica koji započinju silaznu signalnu kaskadu gdje jedan od puteva preko PI3K (fosfatidilinozitol 3- kinaza) i PKB (protein kinaza B) dovodi do translukacije GLUT 4 (glucose transporter 4) transmembranskih proteina preko kojeg glukoza ulazi u stanicu. Putem MAPK (mitogen-activated protein kinase) i ERK (extracellular-signal regulated kinase) 1 i 2 dolazi do ekspresije gena, translacije proteina i staničnog rasta.

Inzulin je važan u metabolizmu ne samo glukoze i ugljikohidrata, nego slobodnih masnih kiselina (FFA) i aminokiselina (9), stoga je inzulin hormon koji je važan čimbenik energetskog metabolizma u organizmu te je po djelovanju anabolički hormon (10). Osim za energetske potrebe, kao facilitirajući čimbenik u iskorištavanju glukoze u organizmu inzulin regulira njenu koncentraciju i na druge načine. Inzulin djeluje kao antagonist glukagonu, kataboličkom hormonu, te u organu poput jetre smanjuje proces glikogenolize i glukoneogeneze direktno i indirektno preko masnih stanica (11,12). U masnim stanicama inzulin smanjuje aktivnost hormon-ovisne lipaze te time smanjuje količinu stvorenih slobodnih masnih kiselina (*engl. free fatty acids*, FFA) (10). Manje FFA smanjuje supstrate potrebne za glukoneogenezu u jetri, a i povećava se osjetljivost stanica mišića na inzulin (13). Time se kontrolira vrijednost glukoze u krvi unutar zadanih granica koje drže organizmu euglikemiji. Osim djelovanja inzulina na metaboličke funkcije organizma, on djeluje i na β stanice gušterače gdje ih čuva od oksidativnog stresa viška cirkulirajućih FFA. Također djeluje antitrombogeno i vazodilatacijski na periferne krvne žile te regulira glad, sitost i unos energije preko poticanja/inhibicije lučenja hormona gladi, grelina i leptina (14).

3. INZULINSKA REZISTENCIJA

3.1 PATOFIZIOLOGIJA INZULINSKE REZISTENCIJE

Inzulin je pleiotropni hormon s brojnim učincima na metabolizam i različite stanične procese u različitim organima i tkivima (15). Njegove ključne metaboličke aktivnosti uključuju poticanje ulaska glukoze u stanice perifernih tkiva, te inhibiciju proizvodnje glukoze i VLDL (*very low-density lipoproteins*) čestica u jetri (16). Ostali metabolički učinci obuhvaćaju sprječavanje glukoneogeneze u jetri, te oslobađanja FFA kiselina iz masnog tkiva i poticanje ugradnje aminokiselina u proteine (17).

Poremećaji u metabolizmu glukoze mogu biti uzrokovani poremećajima osjetljivosti stanica na inzulin te smanjenom funkcijom beta stanica gušterače (18). Inzulinska rezistencija označava stanje smanjene osjetljivosti ciljnih tkiva na djelovanje inzulina, što rezultira poremećajima u ulasku glukoze u mišićne stanice i povećanom proizvodnjom glukoze u jetri, što sve skupa dovodi do povišenih razine glukoze u krvi, bilo natašte ili nakon obroka (19).

Sindrom inzulinske rezistencije predstavlja patofiziološko stanje koje se odlikuje smanjenom osjetljivošću na inzulin i odsutnošću normalnog fiziološkog odgovora perifernih tkiva na djelovanje inzulina. Ovo stanje vodi do metaboličke nestabilnosti i povećava kardiovaskularni rizik, a može se manifestirati cijelim spektrom srodnih i udruženih stanja kao što su dislipidemija, hipertenzija, progresivna ateroskleroza, intolerancija glukoze ili dijabetes tipa 2, hiperuricemija, abdominalna pretilost, hiperkoagulabilnost i abnormalnosti u fibrinolitičkom sustavu, hiperandrogenemija, masna bolest jetre, sindrom policističnih jajnika i neki oblici karcinoma, poput karcinoma endometrija (20).

Razvoj inzulinske rezistencije povezan je sa složenim međudjelovanjem genetskih i okolišnih čimbenika. Među uzrocima inzulinske rezistencije nalaze se genetske abnormalnosti, fetalna malnutricija, visceralni adipozitet, smanjena fizička aktivnost, pojačano djelovanje kontraregulatornih hormona te djelovanje određenih farmakoloških sredstava (21).

Abdominalna ili visceralna pretilost glavna je odrednica inzulinske rezistencije u pretilih, ali i pojedinaca koji čak i nemaju prekomjernu tjelesnu težinu, ali svejedno imaju prevelike količine intraabdominalnog masnog tkiva, a u prilog tome govori i činjenica da gubitak tjelesne mase, odnosno visceralnog masnog tkiva doprinosi vraćanju osjetljivosti na inzulin u normalu (22–

24). Naime, u masnom tkivu pohranjuju se FFA koje u značajnoj mjeri doprinose patogenezi inzulinske rezistencije (17). FFA koje se oslobađaju iz masnoga tkiva odlažu se u jetru što rezultira povećanom produkcijom glukoze i triglicerida, kao i povećanom sintezom VLDL-a.

Smatra se da FFA dovode do inzulinske rezistencije u tkivu mišića na način da interferiraju sa signalnim putevima inzulina (25).

Ostali poremećaji u metabolizmu lipida uključuju smanjenje koncentracije HDL-a (*high-density lipoproteins*) i povećanje koncentracije LDL-a (*low-density lipoproteins*) (15).

Višak FFA također može izazvati povišenje razine oksidativnog stresa (26). Reaktivni kisikovi radikali koji nastaju kao posljedica mogu aktivirati različite signalne puteve koji doprinose razvoju inzulinske rezistencije (27).

Razvoj inzulinske rezistencije može se podijeliti u dvije faze:

1. euglikemična hiperinzulinemična faza (kompenzirana prva faza)
2. hiperglikemična hipoinzulinemična faza (nekompenzirana druga faza) (19).

Euglikemična hiperinzulinemična faza je prva faza odgovora koja se javlja pri razvoju inzulinske rezistencije. Ona je karakterizirana normalnom koncentracijom glukoze u plazmi s povišenom razinom inzulina u plazmi koji se luči iz β stanica gušterače kako bi se kompenzirao i prevenirao nastup hiperglikemije. To je kompenzatorni patofiziološki mehanizam. Smatra se da nastupa kada je razina inzulina natašte ≥ 25 mU/L, s plazmatskom koncentracijom glukoze u referentnom rasponu između 3.60 i 5.99 mmol/L (28).

Uz uvjet očuvanih kompenzatornih mehanizma, gušterača na unos ugljikohidrata u obroku odgovara pojačanim stvaranjem i lučenjem inzulina čime dolazi do hiperinzulinemije, uz euglikemiju. Drugim riječima, odgovor je ciljnih stanica na inzulin oštećen jer su ciljne stanice manje osjetljive na inzulini, te je za isti glukoregulatorni učinak potrebna veća količina inzulina (29).

S vremenom kompenzatorni mehanizmi popuštaju i dolazi do iscrpljenja beta stanica gušterače, čime ranije kompenzirano stanje prelazi u predijabetes, pa u DM tip 2. Specifični mehanizmi koji dovode do smanjenja funkcije beta stanica jesu smanjenje mase beta stanica zbog povećane apoptoze i smanjene regeneracije, iscrpljenje beta stanica zbog dugotrajne inzulinske rezistencije, desenzitizacija stanica inducirana toksičnošću glukoze, lipotoksičnost i depozicija amiloida koji reduciraju masu beta stanica (30).

Hiperglikemična hipoinzulinemična faza je druga faza odgovora koja nastupa kada su se kompenzatorni mehanizmi prve faze odgovora istrošili. U toj fazi iscrpljene pankreatične beta stanice više ne mogu kompenzirati i prevenirati stanje hiperglikemije. Ta faza karakterizirana je povišenim plazmatskim koncentracijama glukoze s postepenim smanjenjem plazmatskih koncentracija inzulina. To je nekompenzirana faza koja nastupa pri plazmatskim koncentracijama glukoze ≥ 6 mmol/L natašte, odnosno $\geq 7,8$ mmol/L nakon opterećenja sa 75 g glukoze, neovisno o plazmatskoj koncentraciji inzulina (31).

Detekcija inzulinske rezistencije važna je jer je ona snažni neovisni prediktor razvoja čitavog niza patoloških stanja koja su udružena s preuranjenim mortalitetom i invalidnošću, poput ateroskleroze, koronarne bolesti, periferne vaskularne bolesti, moždanog udara i DM tip 2 (32). Studije su pokazale da je inzulinska rezistencija detektibilna u ranijim stadijima deterioracije tolerancije na glukozu u pretilih euglikemičnih pojedinaca koji imaju predispozicije za kasniji nastup šećerne bolesti (33–35). Nalaz inzulinske rezistencije u kombinaciji s hiperinzulinemijom prisutan je u pretilih pojedinaca više od desetljeća prije pojave DM tip 2 (33–35).

3.2. KLINIČKE POSLJEDICE INZULINSKE REZISTENCIJE

Sindrom inzulinske rezistencije, ili metabolički sindrom, odnosi se na skupinu kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja koji su uzrokovani inzulinskom rezistencijom. (36)

Ove abnormalnosti uključuju visceralnu pretilost, dislipidemiju, hipertenziju i intoleranciju na glukozu, odnosno dijabetes melitus tipa 2. Kako je ranije spomenuto, ključni poremećaj u metaboličkom sindromu je smanjena stanična osjetljivost na inzulin, posebno u pogledu unosa glukoze u stanice. Kao rezultat inzulinske rezistencije, dolazi do hiperglikemije i hiperinzulinemije zbog povećane jetrene glukoneogeneze, oslobađanja glukoze i povišenih razina FFA u plazmi zbog smanjene supresije lipolize u masnom tkivu. Povećane razine VLDL-a u jetri, uzrokovane visokim razinama FFA, dovode do hipertrigliceridemije i smanjenih razina HDL-a u plazmi (15).

Brojni metabolički poremećaji povezane s hiperglikemijom i inzulinskom rezistencijom predstavljaju rizične čimbenike za kardiovaskularne bolesti (37). Hiperkoagulabilnost

povezana s inzulinskom rezistencijom može također pridonijeti povećanom riziku od kardiovaskularnih bolesti. Ovaj rizik dodatno se povećava zbog dislipidemije, disfunkcije endotela i pridružene upale (37,38). Ovisno o genetskoj predispoziciji osobe s inzulinskom rezistencijom, može doći do razvoja DM tipa 2, ubrzane ateroskleroze, hipertenzije ili sindroma policističnih jajnika (PCOS).

Inzulinska rezistencija prvenstveno utječe na tkiva koja utiliziraju glukozu za energiju, dok ostala tkiva zadržavaju osjetljivost na inzulini, te je usko vezana uz prekomjernu tjelesnu težinu i visceralnu debljinu. Kompenzatorna hiperinzulinemija, potrebna za održavanje glukozne homeostaze, dodatno pojačava učinak inzulina na tkiva koja ostaju osjetljiva na inzulini. Prvi korak u nizu oštećenja uzrokovanih hiperglikemijom je povećan ulazak glukoze u stanice kroz endotelnu staničnu membranu, što premašuje kapacitet mitohondrijskog transportnog sustava i dovodi do povećanog stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS). Povećani oksidativni stres rezultira smanjenjem bioraspoloživosti dušikovog monoksida (NO), a endotelna disfunkcija uzrokovana ovim procesom može igrati ulogu u patogenezi ateroskleroze (38).

Mnogi pacijenti s primarnom (esencijalnom) hipertenzijom također imaju inzulinsku rezistenciju i hiperinzulinemiju, što upućuje na povezanost ovih dvaju stanja. Također je utvrđeno da hiperinzulinemija povezana s inzulinskom rezistencijom može predhoditi razvoju hipertenzije kod normotenzivnih osoba (38,39).

Inzulinska rezistencija može utjecati na razvoj hipertenzije putem nekoliko mehanizama. Inzulini djeluje protuupalno, smanjujući razine FFA, koje imaju proinflamatorni učinak i mogu izazvati vazokonstrikciju. Ova vazokonstrikcija može se pogoršati zbog smanjene koncentracije NO iz endotela, što se događa u stanju inzulinske rezistencije. Inzulini također može povećati reapsorpciju soli u bubrezima kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom i istovremeno kontinuirano stimulirati simpatički živčani sustav, što dodatno doprinosi razvoju hipertenzije (38). Međutim, veza između inzulinske rezistencije i hipertenzije nije potpuno razjašnjena, budući da mnogo pacijenata s esencijalnom hipertenzijom nema inzulinsku rezistenciju (36).

Često pridruženo stanje s dijabetesom tipa 2 i inzulinskom rezistencijom je dislipidemija. Specifične promjene u profilu lipoproteina u plazmi, uključujući smanjene razine HDL-a, povišene razine VLDL-a i povećanu proizvodnju LDL čestica, doprinose razvoju dislipidemije koja povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata s inzulinskom rezistencijom (40).

Daljnje kliničke manifestacije inzulinske rezistencije uključuju *acanthosis nigricans*, odnosno pojavu tamnih, baršunastih mrlja na koži, obično na pregibima kao što su vrat, pazusi, te prepone (41).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) jest također uzrokovan inzulinskom rezistencijom, odnosno kompenzatornom hiperinzulinemijom, pri čemu povišene razine inzulina direktno stimuliraju teka stanice u jajnicima, te se povećava produkcija androgena, što može uzrokovati nepravilne menstrualne cikluse, akne i prekomjernu dlakavost, te smanjenu plodnost (42).

Stoga, farmakoterapija usmjerena na liječenje inzulinske rezistencije može značajno smanjiti morbiditet i mortalitet povezan s kardiovaskularnim bolestima.

3.3 ENDOGENA REZERVA INZULINA

Uloga inzulina u našem tijelu je raznolika, inzulini kontrolira brojne procese, uključujući ulazak glukoze u stanice, produkciju glikogena, glukoneogenezu, metabolizam lipida, apetit, rast i dijeljenje stanica, gensku ekspresiju, sintezu proteina i vazodilataciju (43,44). Signalni put inzulina, koji započinje kad se inzulini veže na svoj receptor i uzrokuje seriju unutarstaničnih fosforilacijskih događaja, posreduje efekte ovog hormona (45). Inzulinski signalni put održava u fiziološkim uvjetima metaboličku homeostazu pojačavajući ulazak glukoze u mišiće i masna tkiva i smanjujući proizvodnju glukoze u jetri. Također, inzulini kontrolira proizvodnju triglicerida i glikogena (46).

Preko transportera za glukoze GLUT4, inzulini potiče unos glukoze u masne i mišićne stanice kao i u pohranu u jetri. GLUT4 premješta se iz citoplazme u staničnu membranu kao odgovor na inzulini. Miševi kojima nedostaje GLUT4 imaju inzulinsku rezistenciju (47). Iako se još uvijek ne zna kojim točno mehanizmom inzulini potiče translokaciju GLUT4, zna se da je u tome važan put PI3K/Akt. Glavna zadaća PI3K/Akt puta je regulacija metabolizma glukoze u ciljnim tkivima (48,49).

Kad se inzulini veže na izvanstaničnu komponentu inzulinskog receptora, receptor se konformacijski promijeni što omogućuje da se ATP veže na citoplazmatsku komponentu inzulinskog receptora, što dovodi do brze autofosforilacije inzulinskog receptora. Svi metabolički efekti inzulina su posredovani njegovom unutarstaničnom aktivacijom određenih tirozinskih ostataka na domeni kinaze inzulinskog receptora, počevši s regrutiranjem signalnih

molekula poput IRS-a (inzulinskih receptorskih supstrata)(45). IRS-ova tirozinska fosforilacija omogućuje određenim proteinima sa SH2 domenama da se vežu za IRS, osobito PI3K, koja fosforilira fosfatidilinozitol 4,5-bifosfat (PIP2) na plazma membrani u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (PIP3). Protein kinaza B, takozvana AKT, i 3-fosfoinozimid-ovisna protein kinaza 1 (PDK1) dolaze do stanica privučene povišenom razinom PIP3.

FFA interferiraju s fiziološkim inzulinskim signalnim putem, na razini PI3K, te na taj način onemogućuju adekvatan ulazak glukoze u stanice tkiva osjetljivih na inzulin. Adaptivni odgovor jest pojačana sinteza inzulina, odnosno pojava hiperinzulinemije (50).

Inzulinska rezistencija, kao rizični faktor zapojava predijabetesa, DM tipa 2, te kardiovaskularnih bolesti se u ovom kontekstu definira kao smanjena sposobnost tkiva da adekvatno odgovori na učinak inzulina (51).

Stoga je bitno procijeniti endogenu inzulinsku rezervu, koja korelira s pojavom hiperinzulinemije, kao kompenzatornog odgovora na inzulinsku rezistenciju.

Naime, Langerhansove beta-stanice u gušterači sintetiziraju inzulin te reguliraju sekreciju proteina i njihova se uloga ekstenzivno istražuje zbog njihove važnosti u dijabetesu kod čovjeka. Svaka β stanica sadrži 5000 - 10000 inzulinskih sekretornih granula, a akutna stimulacija povišenom razinom glukoze posljedično dovodi do egzocitoze samo 1-2% ukupne količine inzulina (52).

Povećana koncentracija glukoze u krvi potiče lučenje inzulina. Kada je koncentracija glukoze natašte u krvi od 4,5 do 5,0 mmol/L, lučenje inzulina je nisko, tj. oko 25 ng/min/kg tjelesne mase čovjeka. Ako se koncentracija glukoze u krvi naglo poveća na razinu 2-3 puta veću od normalne, lučenje inzulina znatno se poveća i to se događa u dvije faze. Tijekom 3-5 minuta poslije akutnog povišenja razine glukoze u krvi koncentracija inzulina u plazmi poveća se gotovo deseterostruko jer se odmah oslobađa inzulin koji je već prije stvoren u Langerhansovim β stanicama. Ovo početno ekstenzivno lučenje inzulina ne traje dugo, nego se u idućih 5 do 10 minuta ono vrati gotovo na polovicu prema normalnoj vrijednosti. Nakon otprilike 15 minuta lučenje se inzulina ponovno poveća i tijekom 2 do 3 sata doseže novi plato. Tada je lučenje obično još veće nego u prvoj fazi. To se događa zbog dodatnog oslobađanja već stvorenog inzulina i zbog aktivacije enzimskog sustava koji sintetizira inzulin i otpušta ga iz stanica (53).

Ove su krivulje u značajnoj mjeri promijenjene kod ljudi s inzulinskom rezistencijom. Može se pojaviti hiperinzulinemija natašte, s neadekvatnim odgovorom u testovima tolerancije glukoze (54,55).

U dvosatnom OGTT-u (test oralnog opterećenja glukozom) je moguća pojava hiperglikemije, dok je u peterosatnom OGTT-u moguća pojava reaktivne hipoglikemije nakon otprilike 4 – 5 sati po davanju oralnog bolusa glukoze (56).

Sama endogena rezerva inzulina je povećana u predijabetičkom stadiju pacijenata s inzulinskom rezistencijom (i kod euglikemijskih pacijenata, ali i onih s predijabetesom) (57). U daljnjem razvoju DM tipa 2 postoji preostala funkcije β stanica propada zbog glukotoksičnosti i lipotoksičnosti, te oksidativnog stresa, što doprinosi daljnjem metaboličkom pogoršanju (8,58).

Stoga je procjena inzulinske rezistencije kao posrednog pokazatelja inzulinske sekretorne rezerve dobar način da se bolje odredi prognoza ili čak predispozicija za razvoj DM tipa 2 te bolje prilagodi terapijski pristup pojedinom pacijentu. Kliničke studije pokazale su da ranija bolja kontrola vrijednosti glukoze u krvi i HbA1c smanjuje kasniji gubitak β stanica posljedično manjoj glukolipotoksičnosti dobro regulirane GUK (glukoze u krvi) (59). Gubitak β stanica nastaje putem tri teoretska mehanizma čija su istraživanja ponajviše provedena na miševima. Prvi mehanizam je gubitak mase β stanica zbog genetskih ili okolišnih faktora (7,60). Drugi mehanizam je gubitak funkcije β stanica posljedično oksidativnom stresu čemu ponajviše doprinose učestala hiperglikemija, visoke vrijednosti lipida i metabolički sindrom (7,59). Treći mehanizam je dediferencijacija i promjena uloge β stanice (7,61). Svi mehanizmi su uzrokom gubitka potrebne funkcionalne mase za lučenje inzulina i posljedičnu kontrolu glukoze u krvi.

4. LABORATORIJSKO ODREĐIVANJE FUNKCIJE β STANICA I INZULINSKE REZISTENCIJE

Preostalu funkciju β stanica i osjetljivost perifernih tkiva na inzulin je u kliničkim uvjetima moguće na više načina izmjeriti, a ono uključuje praćenje vrijednosti C-peptida, proinzulin/inzulin (PI/I) omjera te raznih matematički indeksa poput MATSUDA, QUICKI te HOMA-IR indeksa koji se definiraju kao indirektnim pokazateljima inzulinske rezistencije, a

koriste se u kliničkim studijama. Nastali su kao reakcija na dugotrajnost, opsežnost i skupocjenost „clamp“ metoda(7,62). Glavna prepreka koja priječi svakodnevnu upotrebu navedenih metoda je ponajviše nedostatak referentnih vrijednosti koje bi se mogle uzeti kao one koje će staviti pacijente u podskupinu onih više ili manje podložnih razvoju DM tipa 2.

4.1. TEST PRAĆENJA C-PEPTIDA

C-peptidi kao 31 aminokiselinski ostatak ostaju u granulama β stanica sa inzulinom u ekvimolarnim vrijednostima te ih je jednostavno pratiti u kliničkim uvjetima, pošto sama vrijednost ovisi jedino o endogeno stvorenom inzulinu, a ne o egzogeno datom. U kliničkim uvjetima mjerenje C-peptida ima smisla u razlikovanju DM 1 od DM 2 i u preciziranju terapije inzulina u DM 2. Također su korisni u dijagnostici MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*) i LADA (latent autoimmune diabetes in adults) dijabetesa. Osim hiperglikemijskih stanja postoje i ona hipoglikemijska u kojem praćenje C-peptida ima smisla. Ona mogu biti uzrokom egzogenog davanja inzulina sa trijadom nalaza niske glukoze, visokog inzulina i niskog C-peptida. Također, hiperfunkcija β stanica u stanju poput inzulinoma je stanje u kojem se pronalazi visoka vrijednost C-peptida i niska vrijednost glukoze u krvi. C-peptidi se izlučuju u najvećoj mjeri bubregom procesom filtracije i peritubularne sekrecije, stoga je mjerenje C-peptida za potrebe praćenja funkcije β stanica u dijabetičara s renalnim zatajenjem potrebno izbjegavati zbog prividno većih vrijednosti C-peptida (63). Poluvrijeme života C-peptida je oko pola sata te izbjegava razgradnju prvog prolaza kroz jetru za razliku od inzulina (64). Metoda određivanja vrijednosti C-peptida je putem RIA (radioimmunoassay), odnosno postupka u kojem se miješaju radioaktivno označena protutijela i antigen, u ovom slučaju C-peptid iz uzorka urina ili seruma (65–67). Mjerenju C-peptida prethodi razdoblje gladovanja ili test stimulacije oslobađanja inzulina i C-peptida testom stimulacije glikogenom (GST) ili OGTT-om. GST se pokazao kao najboljim testom za pacijente i rezultate mjerenja C-peptida (67). U kliničkim uvjetima uzima se vrijednost C-peptida od 0,2 nmol/L kao granična vrijednost, a iznad navedene vrijednosti je pozitivan nalaz koji govori u prilog dovoljnom stvaranju endogenog inzulina (68).

4.2. PROINZULIN/INZULIN (PI/I) OMJER

Vrijednosti perifernog uzorka seruma mogu se koristiti kako bi se dobio uvid u preostalu funkciju β stanica praćenjem omjera vrijednosti izlučenog proinzulina/inzulina u fazama gladovanja organizma (7). Mjerenje se pokazuje korisnim u praćenju β stanične disfunkcije u DM tipa 2, odnosno β stanične osjetljivost na glukozu. Kliničke studije pokazale su da u početnim stadijima inzulinske rezistencije β stanice kompenziraju višak cirkulirajuće glukoze pojačanim stvaranjem proinzulina u odnosu na inzulin (69). To je objašnjeno pojačanim izlučivanjem nezrelih granula koje su pune proinzulina u odnosu na inzulin, što je djelom dokaz pojačane kompenzatorne funkcije β stanica u razvoju inzulinske rezistencije (70). PI/I omjer pokazao se kao mogućim prediktivnim testom za razvoj DM tipa 2 u pojedina s pozitivnim kliničkim kontekstom (71). Navedeni PI/I omjer najmanje se koristi u kliničkom okruženju jer se teže uspoređuje s drugim testovima endogene rezerve inzulina (7).

4.3. TEST ORALNOG OPTEREĆENJA GLUKOZOM

U određivanju osjetljivosti tkiva na unesenu glukozu može se koristiti i OGTT. Test se izvodi u jutarnjim satima nakon gladovanja u trajanju od 8-12 sati nakon kojeg se pacijentu daje napitak otopljene 75g glukoze koju pacijent mora popiti unutar 5 minuta (39). Vrijednost glukoze u krvi se mjeri 0 (još natašte), 60 i 120 min nakon davanja glukoze. Shodno vrijednostima dobiva se potreban dijagnostički kriterij za postavljanje dijagnoze DM (razina glukoze $> 11,1$ mmol/L 120 minuta nakon opterećenja) ili IGT-a (razina glukoze 7,8-11,0 mmol/L 120 minuta nakon opterećenja (72). Vrijednost testa osim u definitivnoj dijagnozi DM leži i u probiru pacijenata koji bi imali viši rizik za razvoj DM-a, pogotovo oni sa poremećenom tolerancijom glukoze. Ranija intervencija u takvih pacijenata dovodi do smanjena morbiditeta/mortaliteta od kardiovaskularnih incidenata (73). Nedostatak testa je što se ne zna je li poremećena tolerancija na GUK postoji zbog disfunkcije β stanica ili zbog osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin. Nedostatak OGTT su i lijekovi koji bi mogli djelovati na rezultate testiranja, poput tiazidnih diuretika i beta blokatora u liječenju hipertenzije, kortikosteroidi, kombinirana oralna kontracepcija, salicilati, litij (74).

4.4. „CLAMP“ TESTOVI (TESTOVI STEZALJKE)

Testovi stezaljke služe za precizno određivanje kapaciteta tijela na otpuštanje inzulina na konstantnu infuziju glukoze u tijelo (hiperglikemijski clamp test) ili osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin (hiperinzulinijski - euglikemijski clamp test) (75,76). Clamp u direktnom prijevodu znači stezaljka, a u kontekstu kliničkih testova definira se kao testovi u kojoj se jedna vrijednost održava konstantnom kako bi se mjerio drugi parametar od interesa te svoju svrhu pronalaze ponajviše u eksploratornim studijama (77). Hiperglikemijski clamp test se izvodi tako da se infuzijom održava vrijednost glukoze u krvi na 10 mmol/L u vremenu od 180 min. Varijabilna se vrijednost glukoze zbog endogeno izlučenog inzulina tako održava, a sam cilj pretrage je dobiti vrijednost izlučenog inzulina kako bi se dobio uvid u osjetljivost β stanica na glukozu u krvi i njihovu reakciju na isto (78). Hiperinzulinemijski- euglikemijski clamp test započinje prvotnim ostvarenjem „*steady-state*“ statusa između glukoze u vrijednosti od 5 mmol/L i odgovarajuće vrijednosti inzulina. Omjerom potrošene glukoze za dani inzulin dobiva se uvid u perifernu rezistenciju/osjetljivost tijela na inzulin (76,79). Clamp testovi su dugotrajni, mukotrpn i ekonomski neisplativi, ali su referenca i zlatni standard određivanja inzulinske rezistencije/osjetljivosti. Clamp testovi su temelj na kojem se utvrđuje pouzdanost kraćih i jednostavnijih surogatnih testova poput QUICKI , Matsuda i HOMA (62,80).

4.5. „QUANTITATIVE INSULIN SENSITIVITY CHECK INDEX“ (QUICKI)

QUICKI se koristi za dobivanje uvida u inzulinsku osjetljivost osobe te je ponajviše koristan u pretilih osoba i DM tip 2 pacijentima, ali ne toliko za DM tip 1 (62).

$$QUICKI = \frac{1}{\log FPI + \log FPG}$$

U usporedbi sa HOMA indeksima pokazao se preciznijim u rezultatima koji su bili manje varijabilni, ali to se pripisuje ponajviše odabiru pacijenata od kojih su uzeti podaci potrebni za formulu. Jedan indeks nije nužno bolji od drugog (81). Štoviše, vrijednosti HOMA i QUICKI indeksa su se u kliničko istraživačkom kontekstu u usporedbi sa inzulinskom osjetljivošću hiperinzulinemijski-hiperglikemijskog clampa pokazale kao indeksi sa najvećom podudarnošću sa rezultatima clamp metoda (80).

4.6. MATSUDA indeks

MATSUDA indeks uzima u obzir dinamičnu osjetljivost na inzulin računajući sa vrijednostima glukoze natašte i za vrijeme OGTT-a. Najkorisniji je u kliničkim uvjetima jer daje kontekst inzulinskoj osjetljivosti pojedinca tokom vremena pošto u formulaciju unosi srednje vrijednosti glukoze i inzulina dobivene za vrijeme OGTT-a. (82)

$$MATSUDA = \frac{100\,000}{\sqrt{FPG} * \sqrt{FPI} * \sqrt{AUCI} * \sqrt{AUCG}}$$

AUC (area under the curve) je srednja vrijednost inzulina ili glukoze u krvi za vrijeme OGTT-a. FPI označava fasting plasma insulin (inzulin iz plazme natašte) i mjeri se u $\mu\text{IU/ml}$, dok FPG označava fasting plasma glucose i mjeri se u mg/dl .

4.7. HOMA -IR INDEKS

Povijesno HOMA indeksima prethode kompliciranije, skuplje i dugotrajnije metode poput „clamp“ metoda koje nisu mogle biti izvedene u bilo kojoj zdravstvenoj ustanovi kako bi se dobio uvid u inzulinsku rezistenciju ili u β staničnu toleranciju glukoze. Vjerodostojnost matematičkog modela HOMA se pokazala pouzdanom zbog postojanja konkordancije s clamp metodama. Homeostatic assesment model je matematički nelinearni modeli koji je nastao 1985. godine s kojim možemo dobiti uvid u stanje tjelesne inzulinske rezistencije i β stanične funkcije iz vrijednosti glukoze i inzulina natašte ili vrijednosti C-peptida (83). HOMA-IR je matematički model koji prati razvoj inzulinske rezistencije, a pošto se uzimaju vrijednosti glukoze i inzulina iz plazme natašte on prati balans suodnosa vrijednosti GUK (stvorenog u jetri) i inzulina koji se stvori u reakciji na njega (84).

$$HOMA - IR = \frac{FPI \times FPG}{22,5}$$

FPI označava fasting plasma insulin (inzulin iz plazme natašte) i mjeri se u $\mu\text{IU/ml}$, dok FPG označava fasting plasma glucose (glukoza iz plazme natašte) i mjeri se u mg/dl .

HOMA -%S označava osjetljivost tkiva na inzulin te je obrnuto proporcionalno na HOMA-IR vrijednost.

$$HOMA - \%S = \frac{1}{HOMA - IR}$$

HOMA- % B opisuje vrijednosti preostale funkcije β stanica.

$$HOMA - \%B = 20 * \frac{FPG}{FPG - 3,5}$$

HOMA 2 je pak najnovija forma HOMA indeksa koji je kompletno kompjutoriziran te u svojim jednadžbama može uključivati pune vrijednosti inzulina kao i gubitke glukoze bubregom. HOMA indeks gubi na svojoj vrijednosti onog trenutka kada se počinje koristiti za pacijente sa slabom kontrolom GUK-a ili kada je utvrđena snažna disfunkcija β stanica ili korištenje inzulina u anamnezi, što mu ograničava upotrebu kod pacijenata s DM tip 1. Od svih navedenih formulacija najviše se koristi u istraživačkom kontekstu originalni HOMA indeks (62).

Primjeri korištenja HOMA-IR indeksa su radovi čiji je cilj utvrđivanje inzulinske rezistencije, kao na primjer rad autora Michalek-Zrabkowskog i ostalih koji su pratili opstruktivnu apneju u snu kao rizičnog faktora u razvoju inzulinske rezistencije. HOMA- IR se pokazao u pozitivnoj korelaciji sa slučajevima naglašenog stupnja opstruktivne apneje u snu (85). Još jedan rad pokazuje vrijednost HOMA indeksa u istraživačkom kontekstu gdje autori McGraw i ostali testiraju izričajnost HOMA indeksa u usporedbi s ostalim do tada korištenim antropometrijskim indeksima tjelesne mase i adipoziteta kao prediktore razvoja DM 2 u pedijatrijskoj populaciji. On se pokazao vjerodostojnim samostalnim prediktorom kao i jednostavnijim antropometrijskim pedijatrijskim indeksom.

Poznat je veći mortalitet u oboljelih od kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije te DM tipa 2 odnosno inzulinske rezistencije. Stoga rad po Hou i ostalih proučava takav korelat, kao prediktivnu mjeru koristi HOMA-IR indeks i pronalazi snažnu pozitivnu vrijednost HOMA – IR indeksa kao prediktora sveopćeg mortaliteta pojedinca (86).

4.8. NEDOSTATAK SUROGATNIH INDEKSA

Glavni nedostatak surogatnih indeksa inzulinske rezistencije ili osjetljivosti (HOMA , QUICKI i Matsuda) jesu nedefinirane referentne i „*cut-off*“ (granične) vrijednosti koje se mogu univerzalno koristiti u epidemiološkim , istraživačkim pa i kliničkim uvjetima. Unutar raznih istraživanja koji uključuju korištenje surogatnih indeksa vrijednosti koje se koriste kao

granične jesu različite od rada do rada. Dobivanje referentnih vrijednosti otežava raznolikost dobnih, spolnih, etničkih, antropometrijskih, socijalnih čimbenika, primijenjene terapije, te nestandardiziranih laboratorijskih metoda. Referentne vrijednosti stoga moraju uzeti u obzir međupopulacijske razlike kako bi korištenje surogatnih indeksa postala svakodnevica u kliničkoj praksi (82).

5. ZAKLJUČAK

Pravilnim, ranim i adekvatnim pristupom predijabetesu, inzulinskoj rezistenciji, DM tipu 2, te postizanjem i održavanjem euglikemije omogućujemo pacijentu dulji i kvalitetniji život sa manje komplikacija bolesti. Indirektni indeksi poput MATSUDA, QUICKI i HOMA mogu pomoći ranijem otkrivanju populacije od rizika, ali se nedovoljno primjenjuju kliničkoj praksi zbog nedostatka referentnih vrijednosti potrebnih za klasifikaciju pacijenata u skupine po rizicima od oboljenja i razvoja komplikacija šećerne bolesti.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Velimiru Altabasu na pomoći oko odabira teme za ovaj diplomski rad. Najviše mu zahvaljujem što je primjer liječnika i svjetionik u zdravstvu u kojem jedan biva izvrsnim kroz upornost u brizi pacijenata kao cjeline. Zahvaljujem mu na toj iskri u meni.

Zahvaljujem mami Marijani i tati Krunoslavu koji su mi bili potpora i oslonac od početka do kraja.

Puno hvala baki Slavici i djedovima Ivanu i Zvonku koji su me bodrili kroz smijeh zbog kojeg ni jedan dan studiranja nije ostao u lošem sjećanju.

Posebno hvala zaslužuje moja baka Ljubica koja je preminula prerano, ali čija dobrota odzvanja u svakom trenutku mog živote te čija dijela nesebičnosti i čiste ljubavi ostaju kao glavna melodija koja svira putem poziva kojim ću uskoro krenuti. Za sve riječi prekasno izrečene, bako hvala Ti.

Zahvaljujem se sestrama Marijeti i Mirti koje me još drže u srcima od trenutka kada sam napustio dom za studij.

Zahvaljujem se ljudima koji su mi upotpunili život. Sve zahvale idu mojim prijateljima Ivanu C., Veroniki V., Dominiku P., Marku M. te Karlu P.

I na kraju, hvala mojoj djevojci Crisel na ljubavi, strpljenju i podršci tijekom studija. Volim Te.

7.LITERATURA

1. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12(2):223–9.
2. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Vol. 34, *Diabetes Care.* 2011.
3. Madsbad S, Krarup T, Regeur L, Faber OK, Binder C. Insulin secretory reserve in insulin dependent patients at time of diagnosis and the first 180 days of insulin treatment.
4. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomedical Papers.* 2019;163(3):187–99.
5. Overview of the pancreas. Vol. 690, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2010. p. 3–12.
6. Thevis M, Thomas A, Schänzer W. Insulin. Vol. 195, *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2010. p. 209–26.
7. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. Vol. 132, *Postgraduate Medicine.* Bellwether Publishing, Ltd.; 2020. p. 676–86.
8. Corkey BE, Deeney JT, Merrins MJ. What Regulates Basal Insulin Secretion and Causes Hyperinsulinemia? *Diabetes.* 2021 Oct 1;70(10):2174–82.
9. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. Vol. 27, *Crit Care Nurs Q.* 2004.
10. Niswender KD. Basal insulin: Physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgrad Med.* 2011 Jul;123(4):17–26.
11. Klover PJ, Mooney RA. Hepatocytes: Critical for glucose homeostasis. Vol. 36, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* Elsevier Ltd; 2004. p. 753–8.
12. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, Gomperts B, Ying YX, Hong K, et al. The role of hepatic insulin receptors in the regulation of glucose production. *Journal of Clinical Investigation.* 2005 May;115(5):1150–62.
13. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. Vol. 375, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2010. p. 2267–77.
14. Metelko Ž, Crkvenčić N. Sindrom metaboličke inzulinske rezistencije i metabolizam ugljikohidrata Metabolic Insulin Resistance Syndrome and Metabolism of Carbohydrates. Vol. 13, *MEDICUS.* 2004.
15. Jellinger PS. Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance. Vol. 8, *Clinical Cornerstone • GLUCOSE DYSREGULATION •.* 2007.
16. -Jirvinen H. Nonglycemic Effects of Insulin. 2003.
17. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. In: *Lancet.* Elsevier Limited; 2005. p. 1415–28.

18. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. In: American Heart Journal. 2005. p. 33–45.
19. Fasipe OJ, Ayoade OG, Enikuomehin AC. Severity Grade Assessment Classifications for Both Insulin Resistance Syndrome and Status of Pancreatic Beta Cell Function in Clinical Practice Using Homeostasis Model Assessment Method Indices. Can J Diabetes. 2020 Oct 1;44(7):663–9.
20. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. N Engl J Med. 1991;
21. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. Vol. 109, Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001.
22. Bak JE, Moiler N, Schmitz O, Saaek A, Pedersen O. In vivo insulin action and muscle glycogen synthase activity in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effects of diet treatment. Vol. 35, Diabetologia. 1992.
23. Banerji MA, Chaiken RL, Gordon D, Krai JG, Lebovitz HE. Does Infra-Abdominal Adipose Tissue in Black Men Determine Whether NIDDM Is Insulin-Resistant or Insulin-Sensitive?
24. Carey DG, Jenkins AB, Campbell L V, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal Fat and Insulin Resistance in Normal and Overweight Women Direct Measurements Reveal a Strong Relationship in Subjects at Both Low and High Risk of NIDDM. Vol. 45, Diabetes. 1996.
25. Boden G, Laakso M. Lipids and Glucose in Type 2 Diabetes What is the cause and effect? 2004.
26. Ceriello A. Oxidative Stress and Glycemic Regulation. 2000.
27. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Rapid Publication Lipid-Induced Insulin Resistance in Human Muscle Is Associated With Changes in Diacylglycerol, Protein Kinase C, and IB [Internet]. 2005. Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes/>
28. Cederholm 'j2 J, Wibell ' L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. Vol. 10, Diabetes Research and Clinical Practice. 1990.
29. Gavin JR, Roth J, Neville DM, De Meyts P, Buellt DN. Insulin-Dependent Regulation of Insulin Receptor Concentrations: A Direct Demonstration in Cell Culture. Vol. 71. 1974.
30. Kahn SE. CLINICAL REVIEW 135 The Importance of-Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes. 2001.
31. Avignon A, Búgner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state [Internet]. Available from: <http://www.stockton-press.co.uk/ijo>
32. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? Vol. 31 Suppl 2, Diabetes care. 2008.
33. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, Defronzo RA. The Metabolic Profile of NIDDM Is Fully Established in Glucose-Tolerant Offspring of Two Mexican-American NIDDM Parents.

34. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner ; J Stuart, Kahn CR. Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents [Internet]. 1990. Available from: <http://annals.org/>
35. Martin B. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. 1992.
36. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. Vol. 33, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2004. p. 283–303.
37. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of Insulin Resistance and Related Metabolic Variables to Coronary Artery Disease: A Mathematical Analysis. 2009; Available from: <http://creativecommons.org/>.
38. Govindarajan G, Whaley-Connell A, Mugo M, Stump C, Sowers JR. The cardiometabolic syndrome as a cardiovascular risk factor. In: *American Journal of the Medical Sciences*. Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 311–8.
39. Lu¨ ders S, Lu¨ ders L, Hammersen F, Kulschewski A, Venneklaas U, Zu¨ chner C, et al. Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice.
40. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. Vol. 368, *Clinica Chimica Acta*. 2006. p. 1–19.
41. Videira-Silva A, Albuquerque C, Fonseca H. Acanthosis nigricans as a clinical marker of insulin resistance among overweight adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Jun 1;24(2):99–103.
42. Purwar A, Nagpure S. Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus*. 2022 Oct 16;
43. Shepherd PR, Shepherd PR. Mechanisms regulating phosphoinositide 3-kinase signalling in insulin-sensitive tissues.
44. Cheng Z, Tseng Y, White MF. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. Vol. 21, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010. p. 589–98.
45. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: Supporting acts and new players. Vol. 47, *Journal of Molecular Endocrinology*. 2011.
46. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: Too much of a good thing is bad. Vol. 18, *BMC Medicine*. BioMed Central; 2020.
47. Hoehn KL, Hohnen-Behrens C, Cederberg A, Wu LE, Turner N, Yuasa T, et al. IRS1-Independent Defects Define Major Nodes of Insulin Resistance. *Cell Metab*. 2008 May 7;7(5):421–33.
48. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. Vol. 19, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 654–72.
49. Lennicke C, Cochemé HM. Redox regulation of the insulin signalling pathway. *Redox Biol*. 2021 Jun 1;42.

50. Fayard E, Xue G, Parcellier A, Bozucic L, Hemmings BA. Protein Kinase B (PKB/Akt), a Key Mediator of the PI3K Signaling Pathway. In 2010. p. 31–56.
51. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(SUPPL.1).
52. Müller A, Schmidt D, Xu CS, Pang S, D’Costa JV, Kretschmar S, et al. 3D FIB-SEM reconstruction of microtubule-organelle interaction in whole primary mouse β cells. *Journal of Cell Biology*. 2021 Jan 1;220(2).
53. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 2013th ed. Medicinska naklada; 2013.
54. Hayashi T, Boyko EJ, Sato KK, McNeely MJ, Leonetti DL, Kahn SE, et al. Patterns of insulin concentration during the OGTT predict the risk of type 2 diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1229–35.
55. Tschritter O, Fritsche A, Machicao F, Haring HH, Stumvoll M. Assessing the Shape of the Glucose Curve During an Oral Glucose Tolerance Test.
56. Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. Vol. 26, *Diabetes and Metabolism*. 2000. p. 337–51.
57. Cede B*, Den NC, Bruining BTGJ, Eilerst G, Weteringst T. Urinary C-peptide: A useful tool for evaluating the endogenous insulin reserve in cohort and longitudinal studies of diabetes in childhood. Vol. 25, *Ann Clin Biochem*. 1988.
58. Weir GC. Glucolipotoxicity, β -cells, and diabetes: The emperor has no clothes. *Diabetes*. 2020 Mar 1;69(3):273–8.
59. Hudish LI, Reusch JEB, Sussel L. β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Oct 1;129(10):4001–8.
60. Ferrannini E. The stunned β cell: A brief history. Vol. 11, *Cell Metabolism*. Cell Press; 2010. p. 349–52.
61. Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Vol. 557, *Nature*. Nature Publishing Group; 2018. p. 351–8.
62. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomedical Papers*. 2019;163(3):187–99.
63. Hoekstra JBL, Van Rijn HJM, Erkelens DW, Thijssen JHH. c-Peptide [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/5/4/438/495660/5-4-438.pdf>
64. VEJRAZKOVA D, VANKOVA M, LUKASOVA P, VCELAK J, BENDLOVA B. Insights Into the Physiology of C-peptide. Vol. 69, *Physiological Research*. Czech Academy of Sciences; 2020. p. S237–43.
65. Hilgert I, Stolba P, Kristofová H, Stefanová I, Bendlová B, Lebl M, et al. A Monoclonal Antibody Applicable for Determination of C-Peptide of Human Proinsulin by RIA. Vol. 10, *HYBRIDOMA*. Mary Ann Liebert, Inc., Publishers; 1991.

66. Graham ML, Gresch SC, Hardy SK, Mutch LA, Janecek JL, Hegstad-Davies RL. Evaluation of commercial ELISA and RIA for measuring porcine C-peptide: Implications for research. *Xenotransplantation*. 2015 Jan 1;22(1):62–9.
67. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. Vol. 8, *Diabetes Therapy*. Springer Healthcare; 2017. p. 475–87.
68. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. Vol. 30, *Diabetic Medicine*. 2013. p. 803–17.
69. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: Implications for therapy. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2697–707.
70. Choi DS. Serum Insulin , Proinsulinand Proinsulin/Insulin Ra t io in Ty p e 2 Dia b e t ic P a t i e n t s : A s a n I n d e x o f β - C e l l F u n c t i o n O r I n s u l i n R e s i s t a n c e . Vol. 15, *Inte rnal Me dic ine*. 2000.
71. Kitabchi AE. PROGRESS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM Proinsulin and C-Peptide: A Review.
72. Thewjitcharoen Y, Jones Elizabeth A, Butadej S, Nakasatien S, Chotwanvirat P, Wanothayaroj E, et al. Performance of HbA1c versus oral glucose tolerance test (OGTT) as a screening tool to diagnose dysglycemic status in high-risk Thai patients. *BMC Endocr Disord*. 2019 Feb 15;19(1).
73. Bartoli E, Fra GP, Schianca GPC. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. Vol. 22, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2011. p. 8–12.
74. O'byrne S, Feely J. Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part 1)1. Vol. 40, *Drugs*. 1990.
75. Elahi D. In Praise of the Hyperglycemic Clamp A method for assessment of β -cell sensitivity and insulin resistance. 1996.
76. Matsuda M; DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;1462–70.
77. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta K, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Jan 1;19(1):160–4.
78. Insulin release and insulin sensitivity [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/23/3/295/450200/10868854.pdf>
79. Bequette BW. Glucose Clamp Algorithms and Insulin Time-Action Profiles [Internet]. Vol. 3, *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009. Available from: www.journalofdst.org
80. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. Vol. 54, *DIABETES*. 2005.
81. Žarković M, Ćirić J, Beleslin B, Stojković M, Savić S, Stojanović M, et al. Variability of HOMA and QUICKI insulin sensitivity indices. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017 May 19;77(4):295–7.

82. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomedical Papers*. 2019;163(3):187–99.
83. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling [Internet]. 2004. Available from: www.OCDem.ox.ac.uk
84. Assimacopoulos-Jeannet F, Cusin I, Greco-Perotto RM, Terrettaz J, Rohner-Jeanrenaud F, Zarjevski N, et al. Glucose transporters: structure, function, and regulation. Vol. 73. 1991.
85. Michalek-Zrabkowska M, Macek P, Martynowicz H, Gac P, Mazur G, Grzeda M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor of insulin resistance in nondiabetic adults. *Life*. 2021 Jan 1;11(1):1–9.
86. Hou XZ, Lv YF, Li YS, Wu Q, Lv QY, Yang YT, et al. Association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality in patients with coronary heart disease and hypertension: NHANES longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Dec 1;23(1).

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 20. siječnja 2000. godine u Zagrebu. Završio sam Prvu osnovnu školu u Bjelovaru 2014.godine te upisao Opću gimnaziju u Bjelovaru. 2018. godine završavam srednju školu sa odličnim uspjehom te upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se koristim engleskim jezikom te Microsoft office alatima.