Wpływ insulinooporności na rozwój chorób sercowo-naczyniowych

lic. Angelika Skóra,

dr Robert Jarzyna,

dr Anna Kiersztan✉

Uniwersytet Warszawski, Wydział Biologii, Instytut Biochemii, Zakład Regulacji Metabolizmu

https://doi.org/10.18388/pb.2017_592

✉autor korespondujący: a.kiersztan@uw.edu.pl

Słowa kluczowe: insulinooporność, choroby sercowo-naczyniowe, stan zapalny, miażdżyca, stres oksydacyjny, reaktywne formy tlenu

Wykaz skrótów: AGEs – zaawansowane końcowe produkty glikacji (ang. *advanced glycation end-products*); CVD – choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular disease*); DAGs – diacyloglicerole (ang. *diacylglycerols*); eNOS – śródbłonkowa syntaza tlenku azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase*); FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *free fatty acids*); IR – insulinooporność (ang. *insulin resistance*); IRS-1 - substrat dla receptora insuliny-1 (ang. *insulin receptor substrate-1*); LDL – lipoproteina o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); MAPK – kinaza aktywowana mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase*); NF-κB – czynnik jądrowy κB (ang. *nuclear factor κB*); PI3K – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase*); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*); T2D – cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*)

STRESZCZENIE

Insulinooporność charakteryzuje się zmniejszoną wrażliwością tkanek na działanie insuliny, na skutek zaburzenia w przekazywaniu sygnału od tego hormonu. Ostatnio pojawia się coraz więcej badań obserwacyjnych wskazujących na to, że insulinooporność może być jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W pracy skupiono się przede wszystkim na molekularnych podstawach tego zjawiska. W insulinooporności obserwujemy hiperinsulinemię, a następnie zaburzenia w metabolizmie glukozy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju stanu zapalnego na skutek wzrostu aktywności enzymów ze szlaków sygnałowych stanu zapalnego i produkcji cytokin prozapalnych. Stan zapalny przyczynia się do powstawania reaktywnych form tlenu, które dodatkowo nasilają zaburzenia w działaniu insuliny i sprzyjają tworzeniu się blaszki miażdżycowej. Z kolei reaktywne formy tlenu pośrednio przyczyniają się do zmniejszonego wytwarzania NO w śródbłonku, co prowadzi do zwężania naczyń krwionośnych i wzrostu ciśnienia krwi. Insulinooporność sprzyja także rozwojowi nadciśnienia tętniczego (jednego z czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych) poprzez stymulację przerostu mięśni gładkich naczyń.

WPROWADZENIE

INSULINOOPORNOŚĆ

Insulina jest hormonem anabolicznym biorącym udział w metabolizmie węglowodanów, lipidów oraz białek, a także we wzroście i różnicowaniu komórek [1,2]. Jej działanie można zaobserwować głównie podczas hiperglikemii poposiłkowej. Hormon ten pośredniczy w pobieraniu glukozy i magazynowaniu jej w komórkach mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej. Ponadto aktywuje syntezę glikogenu, hamuje lipolizę i glukoneogenezę w hepatocytach oraz umożliwia pobieranie kwasów tłuszczowych przez adipocyty [1]. Oprócz tego insulina hamuje proteolizę i stymuluje syntezę białek [3].

Insulinooporność (ang. *insulin resistance,* IR) to stan patologiczny, w którym komórki nie reagują prawidłowo na fizjologiczne stężenia insuliny. W konsekwencji trzustka osób z IR musi wydzielać większe ilości insuliny, aby utrzymać prawidłowy poziom glukozy we krwi. Tak więc charakterystyczną cechą insuliooporności jest hiperinsulinemia, która z kolei, poprzez szereg mechanizmów molekularnych, nasila oporność na insulinę, przyczyniając się w ten sposób do zapoczątkowania mechanizmu błędnego koła. Natomiast insulinowrażliwość to zdolność organizmu do skutecznego reagowania na insulinę. Im niższa dawka hormonu jest wymagana do wywołania efektu, tym wyższa jest insulinowrażliwość [4]. IR jest ściśle skorelowana z występowaniem zespołu metabolicznego, który definiowany jest jako współwystępowanie otyłości brzusznej, dyslipidemii, nietolerancji glukozy i nadciśnienia tętniczego. IR powiązana jest też z tak zwanym zachodnim stylem życia, dla którego charakterystyczne jest spożywanie wysokoprzetworzonej żywności, ograniczenie aktywności fizycznej oraz nadmierny stres [5,6]. Dodatkowo wpływ na rozwój IR mają również czynniki genetyczne. Zidentyfikowano kilka wariantów genetycznych, które mogą być powiązane z insulinoopornością. Większość z nich dotyczy genów związanych z metabolizmem glukozy i lipidów, wydzielaniem insuliny, funkcjonowaniem jej receptora oraz sygnalizacją postreceptorową (m.in. *PPARG*, *IRS1*, *GCKR*, *TCF7L2* czy *IGF1*) [7].

W początkowych stadiach insulinooporności stężenie glukozy we krwi na czczo jest prawidłowe, ale do utrzymania go w normie potrzeba znacznie wyższych stężeń insuliny, niż w warunkach określanych jako insulinowrażliwość. IR można rozpoznać za pomocą różnych wskaźników, a jedną z metod jej pomiaru jest oznaczenie stężenia insuliny na czczo. Jest to najprostszy parametr wskazujący w przybliżeniu wrażliwość organizmu na insulinę, ponieważ uznaje się, że im wyższe stężenie insuliny we krwi tym większy jest stopień IR. Jednak metoda ta może być obarczona sporym błędem, ponieważ stężenie insuliny jest

regulowane poprzez jej wydzielanie, degradację i transport w organizmie oraz jest niemiarodajna podczas zmniejszonej sekrecji insuliny, co ma miejsce np. w zaawansowanej cukrzycy typu 2 (ang. *type 2 diabetes*, T2D) [8]. Z tego względu stosuje się pośrednie wskaźniki insulinooporności oparte na stężeniu insuliny i glukozy na czczo. Jednym z nim jest HOMA-IR (ang. *homeostasis model assessment of insulin resistance*), który ocenia stosunek stężenia insuliny do stężenia glukozy we krwi. Podwyższony wynik może wskazywać na IR, ale metoda ta również posiada pewne ograniczenia, wynikające z tego, że insulina wydzielana jest pulsacyjnie, a stężenie glukozy regulują również inne hormony [9]. Osoby z wyraźnie podwyższonym wskaźnikiem HOMA-IR zwykle wykazują też wyższe stężenia glukozy po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia glukozą (OGTT). Najdokładniejszą metodą jest klamra hiperinsulinemiczno-euglikemiczna, która jest „złotym standardem" w ocenie insulinowrażliwości. Badanej osobie podaje się za pomocą wlewu dożylnego jednocześnie insulinę i glukozę. Stężenie insuliny jest utrzymywane na stałym poziomie, natomiast wlew roztworu glukozy stosuje się ze zmienną szybkością. W czasie badania dochodzi do stabilizacji warunków metabolicznych. Wytwarza się stabilna hiperinsulinemia i dochodzi do supresji lipolizy. Procesy te są monitorowane poprzez pomiary stężeń insuliny, glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. W takiej sytuacji tempo przepływu glukozy równe jest szybkości metabolizmu glukozy w tkankach. Im mniejsze jest pobieranie glukozy przez tkanki tym większa IR. Badanie to jest pracochłonne, wymagające stałego monitorowania glikemii i obciążające dla pacjenta, ale pozwala uzyskać dobry wgląd w procesy metaboliczne organizmu [10].

Obecnie wzrasta częstość występowania insulinooporności i zespołu metabolicznego także w krajach rozwijających się i w młodszych populacjach. Szacuje się, że dolegliwości te występują u 20–40% ludzi, w zależności od badanej populacji [7].

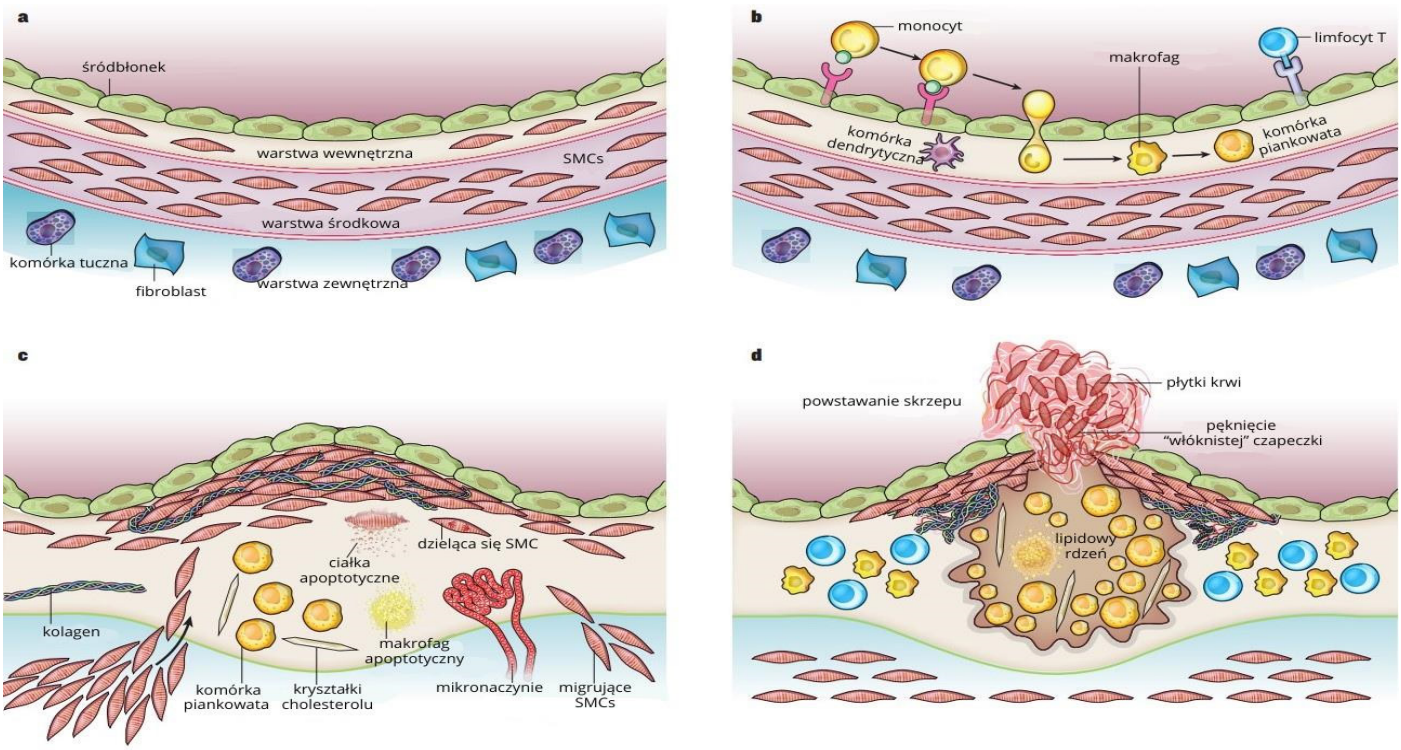
Insulinooporność dotyczy ograniczonej odpowiedzi na insulinę tkanek wrażliwych na ten hormon, co w przypadku mięśni szkieletowych, mięśnia sercowego i tkanki tłuszczowej sprawia, że wykazują one zmniejszoną zdolność pobierania glukozy. W takich warunkach insulina nie może wykazywać pełnej aktywności biologicznej, którą jest m.in. ułatwienie transportu glukozy do tych komórek [7,11]. Natomiast w komórkach wątroby podczas IR insulina nie hamuje w wystarczający sposób glukoneogenezy. Jednocześnie zmniejsza się ilość syntetyzowanego glikogenu, co dodatkowo przyczynia się do utrzymania wysokiego stężenie glukozy we krwi [12]. W efekcie nadmiar glukozy pozostaje w krwiobiegu, a stan ten jest zwany hiperglikemią. Długotrwale podwyższony poziom glukozy we krwi prowadzi do hiperinsulinemii, a w konsekwencji przyczynia się do zaburzenia metabolizmu glukozy [13]. Insulinooporność sprzyja rozwojowi otyłości, dyslipidemii, wytwarzaniu reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species,* ROS) i powstawaniu stanów zapalnych, co doprowadza do dysfunkcji śródbłonka, nadciśnienia i miażdżycy [14].

CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

Choroby sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular disease*, CVD), do których zaliczamy m.in. zawał mięśnia sercowego, udary mózgu i choroby tętnic obwodowych, są główną przyczyną zgonów w populacjach zachodnich oraz przyczyniają się do pogorszenia jakości życia [15]. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu CVD, współczesny tryb życia sprawia, że zachorowalność na te choroby utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie. Liczba przypadków CVD na świecie wzrosła z 271 mln w 1990 roku do 523 mln w 2019 roku. Ciągle rośnie także śmiertelność z powodu CVD – w 1990 roku liczba zgonów związanych z CVD wyniosła 12,1 mln, natomiast w roku 2019 wzrosła aż do 18,6 mln. Szacuje się, że do 2030 liczba zgonów z powodu tych chorób może zwiększyć się do ponad 22 mln rocznie [6,14].

Zdecydowana większość zdarzeń sercowo-naczyniowych powiązana jest z miażdżycą, podczas której w ścianach naczyń krwionośnych tworzą się blaszki miażdżycowe [16]. Cykl tworzenia się blaszki miażdżycowej opisano pod ryciną 1. Mimo, że wiemy bardzo dużo na temat rozwoju miażdżycy, to jednak podstawowa przyczyna tworzenia się blaszki miażdżycowej nie jest do końca jasna. Historyczny pogląd przypisuje dużą rolę nieprawidłowemu stężeniu różnych frakcji lipoprotein we krwi (zbyt wysokie stężenie frakcji LDL, ang. *low-density lipoprotein* i zbyt niskie stężenie frakcji HDL, ang. *high-density lipoprotein*) oraz nadciśnieniu tętniczemu [17]. Jednak ostatnie badania kwestionują funkcję niskiego stężenia HDL jako wskaźnika i predyktora miażdżycy, za to zwracają uwagę na podwyższony poziom lipoprotein bogatych w trójglicerydy (ang. *triglyceride-rich lipoproteins*, TGRL), które wywołują stan zapalny. Dlatego coraz większą rolę w inicjacji tworzenia się blaszki miażdżycowej przypisuje się czynnikom prozapalnym [18]. Potwierdzeniem tego mogą być dwa badania kliniczne, które wykazały, że obniżenie stanu zapalnego może być dobrą metodą zmniejszenia odsetka nawrotów chorób sercowo-naczyniowych [19]. Biorąc pod uwagę ogólnoświatowe tendencje zmierzające do zmniejszania stężenia LDL za pomocą leków i wprowadzenia wysoce skutecznych terapii nadciśnienia, klasyczne czynniki ryzyka (tj. hipercholesterolemia, nadciśnienie, palenie tytoniu) wydają się mieć obecnie niższy wpływ na rozwój miażdżycy, niż w poprzednich latach [20,21]. A coraz więcej uwagi poświęca się takim czynnikom ryzyka jak: zaburzenia snu, brak aktywności fizycznej, dieta wysokowęglowodanowa, zaburzenia mikrobioty jelitowej, zanieczyszczenie powietrza i stres środowiskowy [18,22]. Nowe światło rzuca też badanie obejmujące obserwację ok. 28 tys. kobiet na przestrzeni ponad 20 lat, w którym próbowano oszacować czynniki prognostyczne wystąpienia CVD. Wysokie stężenie LDL we krwi wiązało się z 1,4 krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju CVD, podczas gdy występowanie IR lub pełnoobjawowej T2D zwiększało to ryzyko odpowiednio 6,4 lub 10,7 razy [23].

Wielu badaczy sądzi, że patogeneza chorób sercowo-naczyniowych ma podłoże immunozapalne, ponieważ podczas początkowej fazy rozwoju miażdżycy uszkodzony nabłonek stymuluje produkcję cytokin prozapalnych, co zwiększa stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP), które jest jednym z markerów stanu zapalne-



Rycina 1. Etapy rozwoju blaszki miażdżycowej – na podstawie [17]. Na rysunku przedstawiono prawidłową tętnicę typu mięśniowego (a) i zmiany komórkowe, jakie zachodzą podczas progresji choroby (b, c, d). **a**. Prawidłowo zbudowana tętnica składa się z trzech warstw. Warstwa wewnętrzna składa się z pojedynczej warstwy komórek śródbłonka, które są w kontakcie z krwią. Warstwa środkowa zbudowana jest z komórek mięśni gładkich (ang. *smooth muscle cells*, SMCs). Warstwa zewnętrzna zawiera komórki tuczne, zakończenia nerwowe i mikronaczynia. W przeciwieństwie do wielu gatunków zwierząt wykorzystywanych do eksperymentów nad miażdżycą, u ludzi w warstwie wewnętrznej znajdują się SMCs. Co więcej, tętnice dotknięte miażdżycą mają zazwyczaj strukturę tętnic typu mięśniowego. Natomiast tętnice badane w eksperymentalnej miażdżycy u zwierząt to często tętnice typu sprężystego, u których w warstwie środkowej między warstwami SMCs leżą włókna elastyny. **b**. Początkowe etapy miażdżycy obejmują: adhezję leukocytów z krwi do aktywowanej przez stan zapalny warstwy śródbłonka, ukierunkowaną migrację związanych ze śródbłonkiem leukocytów do warstwy wewnętrznej, dojrzewanie monocytów (najbardziej liczne wśród rekrutowanych leukocytów) do makrofagów i wchłanianie przez nie lipidów, które tworzą w ten sposób komórki piankowate. **c**. Progresja zmian miażdżycowych obejmuje migrację SMCs z warstwy środkowej do warstwy wewnętrznej, proliferację SMCs zarówno rezydujących w wewnętrznej warstwie, jak i SMCs pochodzących z warstwy środkowej oraz zwiększoną syntezę makrocząsteczek macierzy zewnątrzkomórkowej takich jak: kolagen, elastyna i proteoglikany. W zaawansowanych stadiach miażdżycy makrofagi i SMCs znajdujące się w blaszce miażdżycowej mogą obumierać najczęściej w wyniku apoptozy. Pozakomórkowe lipidy pochodzące z martwych i obumierających komórek mogą gromadzić się w centralnym obszarze blaszki miażdżycowej, często nazywanym lipidowym rdzeniem. Rozwijające się blaszki miażdżycowe zawierają również cholesterol i mikronaczynia. **d**. Powikłaniem miażdżycy jest tworzenie się skrzepu, który powstaje na skutek fizycznego przerwania blaszki miażdżycowej. Widoczne jest pęknięcie włóknistej „czapeczki" blaszki, które umożliwiło kontakt składników krzepnięcia krwi z czynnikami tkankowymi we wnętrzu blaszki, powodując skrzep. Powstały skrzep rozszerza się do światła naczynia krwionośnego, gdzie utrudnia lub blokuje przepływ krwi.

go. Wysokie stężenie tych markerów jest odzwierciedleniem stanu zapalnego. Podobne zdarzenia (tj. produkcja cytokin prozapalnych i podwyższone stężenie markerów stanu zapalnego) mają miejsce podczas insulinooporności [14,16].

W niniejszej pracy omówiona zostanie hipoteza mówiąca, że jednym z czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest insulinooporność.

BADANIA OBSERWACYJNE

Związek insulinooporności z chorobami sercowo-naczyniowymi zaczęto zauważać już w XX wieku. Jednak wstępne obserwacje dotyczyły powiązania między T2D a CVD, ponieważ zauważono, że śmiertelność na CVD wśród osób chorujących na T2D jest istotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Ponadto odsetek hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych był dwukrotnie wyższy u osób chorujących na T2D w porównaniu z osobami niechorującymi na T2D. W związku z tym, że czynniki ryzyka rozwoju cukrzycy i CVD są wspólne, postawiono hipotezę, że insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia leżą u podstaw tych chorób [24,25].

W 2002 r. ukazało się jedno z pierwszym badań (San Antonio Heart Study), które wskazywało na istotny związek pomiędzy IR a późniejszym zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVD. Jego celem było określenie wpływu IR na ryzyko zachorowania na CVD w ciągu 8 lat obserwacji. Za wskaźnik oceny IR przyjęto HOMA-IR, a także stężenie insuliny na czczo. Zakres wartości HOMA-IR i stężenia insuliny na czczo podzielono na pięć kwintyli, które następnie poddano analizie (HOMA-IR: 0-1,025; 1,026-1,626; 1,627-2,470; 2,471-4,802 i 4,803-41,700; stężenie insuliny na czczo: 0,10-5,00; 5,10-7,85; 7,86-11,70; 11,80-18,55 i 18,56-225,00 [μU/ml]). W badaniu wzięli udział mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku od 25 do 64 lat. San Antonio Heart Study wykazało istotną korelację między wartościami wyjściowymi wskaźnika HOMA-IR, jak i stężeniem insuliny na czczo a późniejszym ryzykiem wystąpienia CVD. Zależności te pozostały wciąż istotne statystycznie po dostosowaniu do wielu potencjalnych zmiennych zakłócających i nie było silnych dowodów na to, że otyłość, nadciśnienie, pochodze-

nie etniczne czy płeć mają wpływ na te wyniki, co sugerowały inne przeprowadzone wcześniej badania. Ostatecznie badanie wykazało, że podwyższona wartość wskaźnika HOMA-IR oraz podwyższone stężenie insuliny na czczo były istotnie związane z większym ryzykiem zachorowania na CVD [26].

Z niedawno przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego, obejmującego ponad 111 tys. dorosłych bez CVD (do CVD zaliczono zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz niewydolność serca) na początku badania, wyciągnięto następujące wnioski [27]:

- nietolerancja glukozy powodowała nasilenie związku pomiędzy IR a CVD,
- osoby otyłe ze stanem przedcukrzycowym i IR były obarczone większym ryzykiem zachorowania na CVD,
- u osób z T2D, to właśnie IR zwiększała ryzyko wystąpienia CVD, a otyłość nie powodowała dalszego zwiększenia ryzyka.

Z wyżej przytoczonych badań można wywnioskować, że mimo, iż otyłość prowadzi do rozwoju IR, to sama nie jest niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na CVD, ponieważ to IR zwiększa ryzyko wystąpienia CVD.

Od czasu opracowania przez Agatstona i Janowitza w 1990 r. narzędzia do oceny stężenia wapnia w tętnicach wieńcowych, na całym świecie rozpoczęto badania uwapnienia tętnic wieńcowych (ang. *coronary artery calcification*, CAC). Wskaźnik CAC jest jednym z kluczowych biomarkerów miażdżycowej choroby niedokrwiennej serca, ponieważ występowanie wapnia w tętnicach wieńcowych jest wysoce specyficzną cechą miażdżycy [28,29]. Aktualnie jest on uwzględniony w amerykańskich i europejskich wytycznych dotyczących profilaktyki tej choroby. Dodatkowo w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 r. dotyczących diagnostyki i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych wskazano, że ocena wskaźnika CAC może wpływać na ocenę ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u osób bez objawów klinicznych [30]. Wskaźnik CAC może być uzyskiwany w wyniku różnych metod obrazowania. Kiedyś opierano się na metodzie z wykorzystaniem tomografii komputerowej wiązki elektronów. Natomiast obecnie do oceny CAC zazwyczaj stosuje się bezkontrastową wielorzędową tomografię komputerową. Dzięki tej technice można wykryć nawet bardzo nieznaczne zwapniałe zwężenia, co jest niemożliwe w przypadku standardowych testów diagnostycznych [31].

Już w pierwszych badaniach klinicznych potwierdzono wstępne założenia, że im wyższy wskaźnik CAC tym większe prawdopodobieństwo zmian w tętnicach wieńcowych [32]. Wykazano także, że stopień uwapnienia tętnic wieńcowych był dobrym czynnikiem prognostycznym rozwoju choroby wieńcowej [33]. W populacyjnym badaniu HNR stwierdzono silny związek między uwapnieniem naczyń wieńcowych a ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Dzięki temu wskaźnik CAC stał się najbardziej predykcyjnym pojedynczym markerem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u osób bezobjawowych, niezależnym od tradycyjnych czynników ryzyka [34,35].

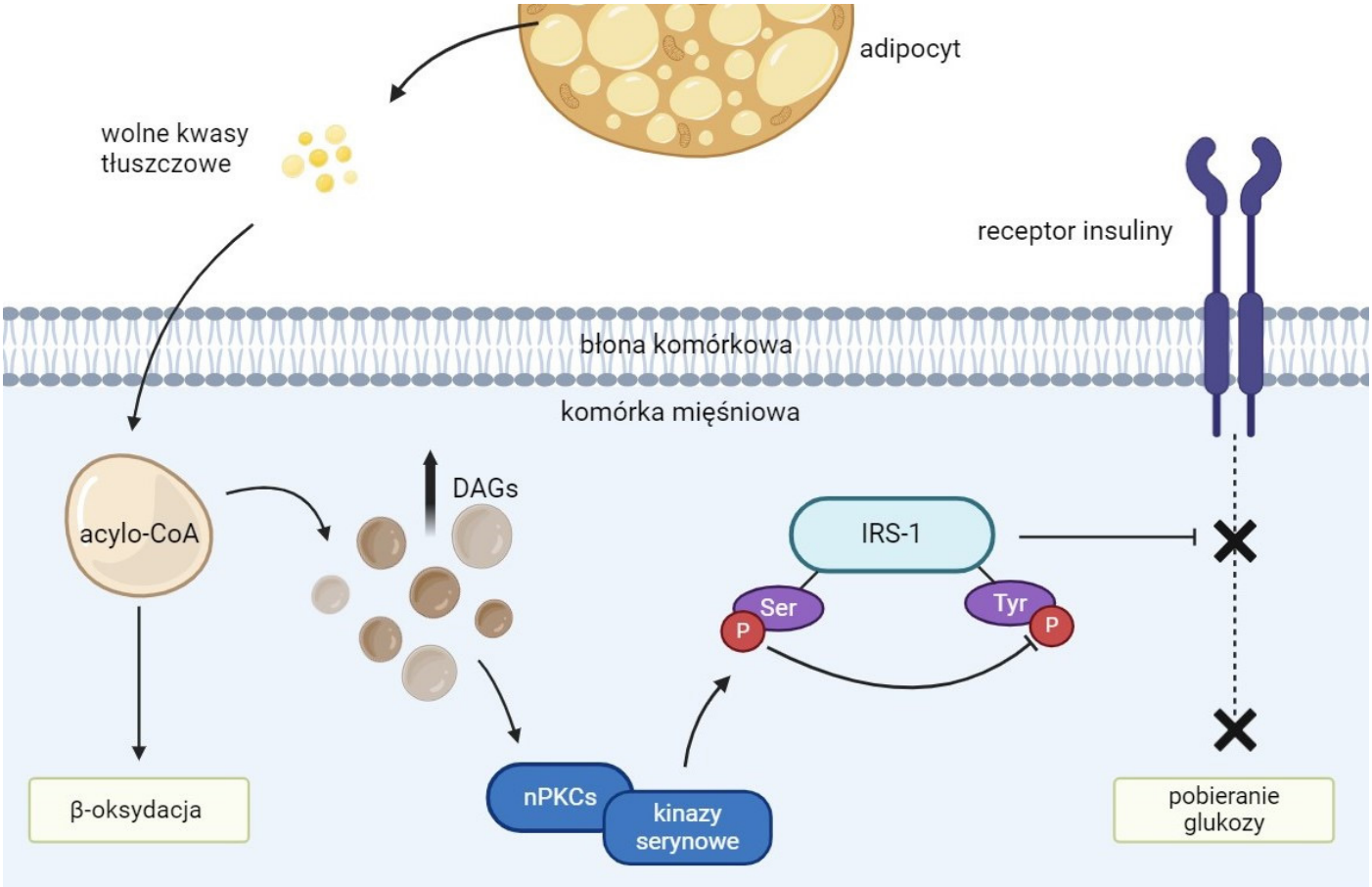
W ostatnim czasie prowadzone są również badania nad związkiem insulinooporności z występowaniem i progresją CAC. Jednym z nich było badanie CARDIA, którego celem było określenie długoterminowego wpływu IR na CAC. Analizie poddano 2777 osób w wieku 18-30 lat. IR była oceniania na podstawie wskaźnika HOMA-IR. Zakres wskaźnika CAC został podzielony na cztery grupy: 0, 1-100, 101-300 i >300. Łącznie obserwacja trwała 25 lat. Wyniki CARDIA wskazują, że osoby ze średnimi i wysokimi wartościami wskaźnika HOMA-IR na początku badania, w kolejnych latach miały istotnie wyższy wskaźnik CAC w porównaniu z osobami o niskiej wartości HOMA-IR. Badanie wykazało, że długotrwały stan insulinooporności u młodych dorosłych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem uwapnienia tętnic wieńcowych w średnim wieku. Badanie CARDIA jest pierwszym, które wykazało, że wyższe wartości wskaźnika HOMA-IR są istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CAC w czasie, co wskazuje, że IR może być długotrwałym czynnikiem ryzyka rozwoju CVD. Wyniki tego badania podkreślają znaczenie kontrolowania IR w młodym wieku. Ocena IR w praktyce klinicznej może pomóc w identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka rozwoju CVD oraz w profilaktyce i zapobieganiu niekorzystnym skutkom CVD [30].

MOLEKULARNE PODSTAWY WPŁYWU INSULINOOPORNOŚCI NA ROZWÓJ CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

ROLA OTYŁOŚCI W ROZWOJU INSULINOOPORNOŚCI I INDUKCJI STANU ZAPALNEGO

O otyłości mówi się, gdy wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) przekracza 30 kg/m^2 [36]. U osób otyłych nadmiar tłuszczu magazynowany jest w adipocytach białej tkanki tłuszczowej (ang. *white adipose tissue*, WAT), co powoduje zwiększenie rozmiarów tych komórek, a tym samym całkowitej masy tkanki tłuszczowej. WAT służy nie tylko do magazynowania energii w postaci lipidów jak kiedyś uważano, ale jest również aktywna endokrynnie. Wyróżnia się tkankę tłuszczową podskórną (ang. *subcutaneous adipose tissue*, SCAT) i trzewną (ang. *visceral adipose tissue*, VAT), które różnią się rozmieszczeniem, morfologią i funkcją. Wielkość komórek tkanki tłuszczowej wskazuje na rodzaj procesów w nich zachodzących. Duże adipocyty są zazwyczaj oporne na insulinę i zachodzi w nich hiperlipoliza [14,37]. Razem z otyłością współwystępuje wiele chorób, m.in. insulinooporność i zaburzenia w metabolizmie glukozy, które są związane ze wzmożonym magazynowaniem lipidów w VAT. Wpływ SCAT na rozwój IR wydaje się być przeciwny do efektu wywieranego przez VAT i nie koreluje z IR oraz innymi zaburzeniami metabolicznymi [38,39].

Otyłość prowadzi do rozwoju insulinooporności i hiperlipolizy w adipocytach. Ze względu na to, że insulina hamuje aktywność lipaz hormonowrażliwych, to w warunkach IR obserwuje się zwiększoną aktywność tych enzymów, co skutkuje zwiększeniem stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids*, FFA) w osoczu, co



Rycina 2. Przeładowanie adipocytów lipidami jako jeden z mechanizmów insulinooporności – na podstawie [41]. Z powiększonych, przeładowanych lipidami adipocytów uwalniane są wolne kwasy tłuszczowe, co powoduje gromadzenie się DAGs w komórkach mięśniowych. DAGs aktywują kinazy białkowe C (ang. *protein kinase C*, PKC), które z kolei aktywują kinazy serynowe, przez co następuje fosforylacja reszty serynowej w substracie dla receptora insuliny-1 (IRS-1). To natomiast sprawia, że reszta tyrozynowa nie może być fosforylowana, a jest to konieczne do przekazania sygnału od insuliny. W efekcie zahamowane zostaje pobierania glukozy.

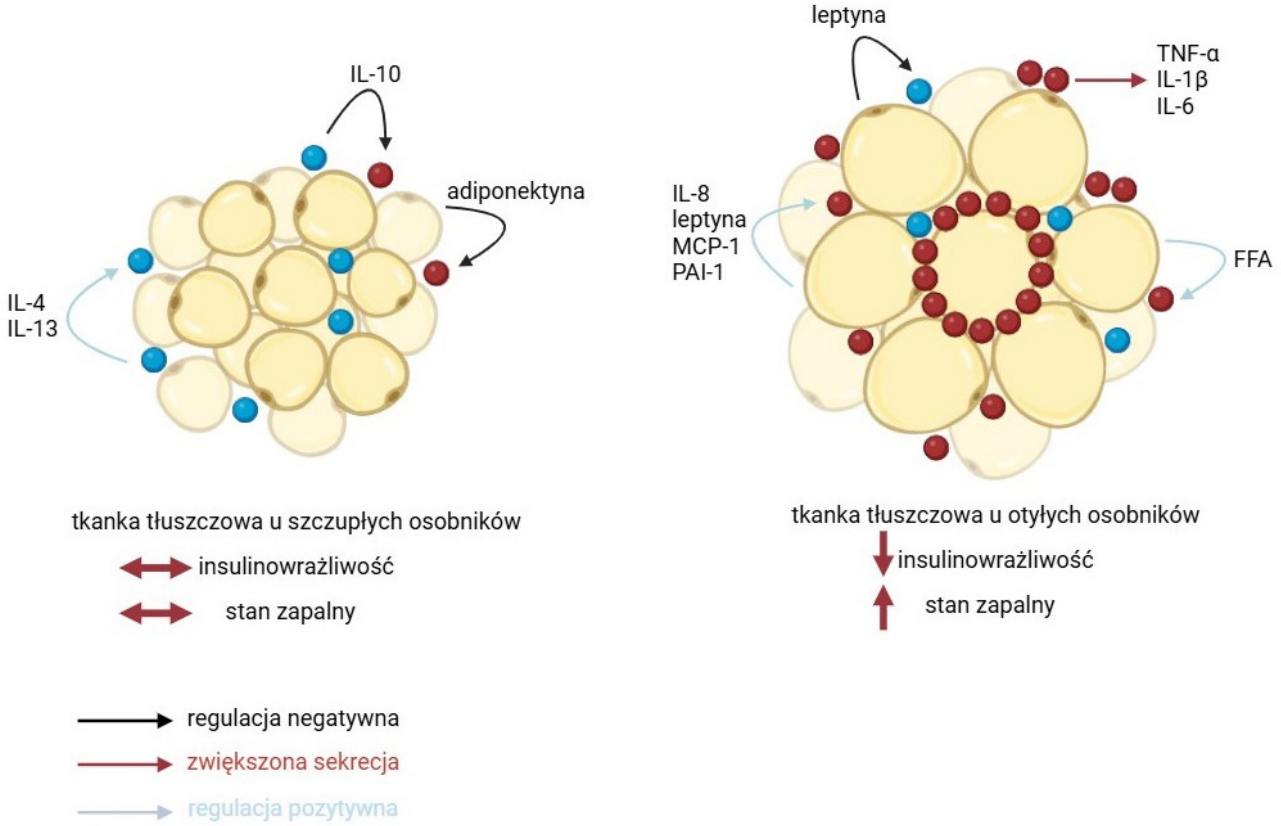
w konsekwencji prowadzi do lipotoksyczności [40]. Natomiast lipotoksyczność jest uważana za czynnik ryzyka IR. Wysokie stężenie FFA, ceramidów i diacylogliceroli (ang. *diacylglycerols*, DAGs) zakłóca prawidłowe przekazywanie sygnałów od insuliny. Generowane jest ujemne sprzężenie zwrotne i supresja substratu dla receptora insuliny-1 (ang. *insulin receptor substrate-1*, IRS-1), który odgrywa kluczową rolę w przekazywaniu sygnału (Ryc. 2). Ponadto otyłość przyczynia się do powstania stanu zapalnego poprzez aktywację komórek układu odpornościowego znajdujących się w tkance tłuszczowej [14].

Podczas rozwoju otyłości i IR, adipocyty zwiększają swój rozmiar i liczbę, a ich aktywność metaboliczna ulega znacznym zmianom. Nagromadzenie lipidów w adipocytach spowodowane otyłością aktywuje szlaki sygnałowe kinazy c-Jun N-końcowej (ang. *c-Jun N-terminal kinase*, JNK) i czynnika jądrowego κB (ang. *nuclear factor κB*, NF-κB), które są związane ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych oraz rozwojem IR. U osób szczupłych w tkance tłuszczowej występują głównie makrofagi M2. Jednak wraz z rozwojem otyłości dochodzi do zwiększonego uwalniania prozapalnych cytokin, które promują rekrutację prozapalnych makrofagów M1, a one dodatkowo stymulują uwalnianie mediatorów prozapalnych, co prowadzi do stanu zapalnego związanego z otyłością i IR. W konsekwencji prowadzi to do zwiększonego wytwarzania TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, PAI-1 i leptyny, a także do obniżenia stężenia adiponektyny (Ryc. 3) [13,42].

Czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor a*, TNF-α) wpływa na uwalnianie innych cytokin zapalnych w tkance tłuszczowej, takich jak: IL-6, MCP-1, PAI-1, a także hamuje receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ2 (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor-γ2*, PPARγ2), transport glukozy przy udziale GLUT-4 i IRS-1. Prowadzi to do pogłębienia IR oraz do wzrostu stężenia FFA w krwiobiegu poprzez stymulację lipolizy i hamowanie syntezy trójglicerydów [43].

Interleukina-6 (IL-6) jest cytokiną plejotropową, której stężenie jest podwyższone u ludzi otyłych. IL-6 wzmaga lipolizę oraz hamuje ekspresję genów *IRS1* i *GLUT4*. W związku z tym jest ona powiązana z IR, zmniejszonym pobieraniem glukozy przez tkankę tłuszczową i zaburzoną syntezą glikogenu w wątrobie [44].

Interleukina-1β (IL-1β) jest wydzielana przez makrofagi jako końcowy produkt aktywacji inflamasomu NLRP3, który odgrywa kluczową rolę w rozwoju IR związanej z otyłością. Jego nadmierna aktywacja występuje u osób otyłych i chorych na T2D. Wysokie stężenie IL-1β jest związane z



Rycina 3. Zmiany w tkance tłuszczowej indukowane rozwojem otyłości – na podstawie [13,42]. Kolorem niebieskim oznaczono: limfocyty T regulatorowe, limfocyty T pomocnicze 2, makrofagi M2, mieloidalne komórki supresorowe i eozynofile. Komórek tych wyraźnie więcej jest u szczupłych osobników, w porównaniu z osobnikami otyłymi. Natomiast kolorem czerwonym oznaczono: limfocyty T pomocnicze 1, makrofagi M1, limfocyty cytotoksyczne (CD8+), limfocyty B, komórki dendrytyczne i neutrofile. Komórki te przeważają u osobników otyłych.

występowaniem T2D i miażdżycą naczyń krwionośnych, ponieważ wykazuje ona prozapalne działanie na komórki śródbłonka: stymuluje adhezję leukocytów do warstwy śródbłonka i ich migrację do warstwy wewnętrznej, a także pośredniczy w stymulowaniu proliferacji mięśni gładkich. IL-1β jest również mediatorem w wytwarzaniu innych cytokin prozapalnych [45,46]. Obserwuje się też jej negatywny wpływ na komórki β trzustki [47].

Inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) hamuje aktywność proteazy serynowej o plejotropowych funkcjach. Głównie uczestniczy on w tworzeniu skrzepów, ale odgrywa też ważną rolę w powiązaniu między otyłością, chorobami sercowo-naczyniowymi a insulinoopornością. Wykazano, że w blaszkach miażdżycowych jest zwiększona ekspresja genu *PAI-1*. Duże badanie kohortowe wykazało, że osoby zdrowe, u których w ciągu 5 lat rozwinęła się T2D miały znacząco podwyższony poziom PAI-1, fibrynogenu i białka C-reaktywnego w porównaniu do osób, u których w tym czasie nie rozwinęła się T2D [48]. Podwyższone stężenie PAI-1 w osoczu i hipofibrynoliza są wzajemnie połączone za pośrednictwem IR i otyłości [49]. Wszystkie aspekty zespołu metabolicznego, zwłaszcza podwyższone stężenie insuliny, glukokortykoidów, lipoprotein o bardzo małej gęstości, FFA, glukozy i angiotensyny II są powiązane ze zwiększonym wytwarzaniem PAI-1. Trzewna tkanka tłuszczowa wydziela PAI-1, co tłumaczy jego związek z insulinoopornością, której towarzyszy otyłość [50]. Przypuszcza się, że na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych połączonych z hiperinsulinemią ma wpływ genotyp PAI-1 [51]. Opisywano również związek przyczynowy między podwyższonym stężeniem PAI-1 w osoczu a chorobą niedokrwienną serca [52]. Ostatecznie analiza przekrojowa oparta na Framingham Offspring Study wykazała, że podwyższone stężenie insuliny na czczo w stanach nieprawidłowej tolerancji glukozy było związane ze zwiększonym stężeniem PAI-1 w osoczu, a w konsekwencji z nieprawidłową fibrynolizą [53].

Białko chemotaktyczne monocytów (ang. *monocyte chemoattractant protein*, MCP-1) zwane również chemokiną CCL2 jest wydzielane przez komórki mięśni gładkich, adipocyty i komórki śródbłonka. MCP-1 po związaniu ze swoim receptorem (receptor chemokin C-C typu 2) sprzyja rekrutacji monocytów i limfocytów T w tkankach. MCP-1 odgrywa istotną rolę w patogenezie miażdżycy, a jego wysokie stężenie w osoczu zostało powiązane z podatnością na tworzenie się blaszek miażdżycowych. Uszkodzony śródbłonek wydziela MCP-1 w celu jego odnowy, co ułatwia migrację monocytów do miejsca uszkodzenia, a następnie komórki te stają się komórkami piankowatymi. Stężenie MCP-1 jest podwyższone u osób ze zwiększoną masą tkanki tłuszczowej i T2D. Natomiast utrata masy ciała i aktywność fizyczna obniżają stężenie MCP-1 [54,55]. Wydaje się, że MCP-1 wywiera bezpośredni wpływ na adipocyty zmniejszając regulowane przez insulinę pobieranie glukozy i zmieniając ekspresję niektórych genów adipogennych (m.in. *CFD*, *GLUT4* i *PPARG*) [56].

Leptyna to peptyd wytwarzany i wydzielany przez tkankę tłuszczową, który hamuje apetyt. Jej stężenie w osoczu jest podwyższone u osób otyłych oraz u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi. Zbyt wysokie stężenie leptyny prowadzi do leptynooporności, hiperleptynemii i hiperfagii. Leptyna zwiększa również produkcję cytokin prozapalnych przez komórki układu odpornościowego i stymuluje szlaki zapalne kinazy aktywowanej mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) i kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3K). Powyższe fakty potwierdzają wyraźną korelację pomiędzy hiperleptynemią, insulinoopornością i występowaniem chorób sercowo-naczyniowych [57].

Adiponektyna jest jedyną adipocytokiną przeciwzapalną wytwarzaną w tkance tłuszczowej. Jej przeciwzapalne działanie polega głównie na zmniejszaniu aktywacji prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Co ciekawe, stężenie adiponektyny u osób otyłych jest zwykle niższe, a stan zapalny jest prawdopodobnie głównym czynnikiem obniżającym jej stężenie. Adiponektyna wykazuje także właściwości przeciwcukrzycowe w tym m.in. zwiększa wrażliwość tkanek i narządów na insulinę, zmniejsza uwalnianie glukozy z wątroby, a zwiększa jej pobieranie i metabolizm w mięśniach szkieletowych. Ponadto wykazuje właściwości przeciwmiażdżycowe m.in. hamuje migrację makrofagów do ściany naczyń krwionośnych, co zapobiega tworzeniu się komórek piankowatych [57].

Dodatkowo na insulinooporność mogą wpływać inne mniej znane, ale istotne hormony. Jednym z nich jest irzyzyna, niedawno odkryta miokina, która jest wydzielana głównie przez mięśnie szkieletowe podczas wysiłku fizycznego, ale jej ważnym źródłem jest też tkanka tłuszczowa. W mięśniach stymuluje pobieranie glukozy, a w adipocytach zmniejsza akumulację lipidów. Skutkiem jej działania jest normalizacja stężenia glukozy i lipidów we krwi [58]. W modelu mysim wykazano, że iryzyna łagodziła objawy insulinooporności związanej z FFA i lipotoksycznością [59]. Stężenie iryzyny we krwi jest dodatnio skorelowane ze zwiększoną wrażliwością na insulinę, dlatego osoby z T2D mają obniżony poziom tego hormonu. Co ciekawe, u osób otyłych stężenie iryzyny jest podwyższone. Tłumaczy się to tym, że w rozwoju otyłości zwiększa się liczba adipocytów ją uwalniających, natomiast jej ekspresja w tkance mięśniowej jest wtedy zmniejszona. W konsekwencji dochodzi do rozwoju oporności na iryzynę. Jednak aby w pełni wyjaśnić prowadzące do tego mechanizmy potrzeba dalszych badań w tym kierunku [60,61]. Iryzyna odgrywa również istotną rolę w miażdżycy, gdyż hamuje uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych, zmniejsza stan zapalny, dyslipidemię oraz stres oksydacyjny [62].

Wisfatyna to adipocytokina, która wytwarzana jest głównie przez tkankę tłuszczową trzewną. Jej właściwości przypominają właściwości insuliny, gdyż działa ona poprzez wiązanie się z receptorem insuliny, ale w innym miejscu wiązania, niż insulina, a w konsekwencji aktywuje szlaki sygnałowe MAPK i PI3K. Co ciekawe, jej stężenie jest podwyższone u osób otyłych z T2D, co może stanowić odpowiedź regulacyjną w próbie utrzymania homeostazy glukozy. Jednak ze względu na to, że u osób otyłych działanie insuliny jest ograniczone pojawia się brak równowagi w regulacji stężenia wisfatyny, przez co w efekcie bardzo wzrasta jej poziom. Działanie wisfatyny może różnić się w zależności od jej stężenia. A zbyt wysoki jej poziom sprzyja uwalnianiu mediatorów stanu zapalnego, co sugeruje jej rolę w rozwoju IR i T2D. Podwyższone stężenie wisfatyny jest także związane z dysfunkcją śródbłonka, proliferacją komórek mięśni gładkich w ścianie naczyń i tworzeniem się blaszki miażdżycowej. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem wisfatyny we krwi a IR, co czyni ją cennym markerem predykcyjnym zaburzeń metabolicznych, w tym IR, zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych [63].

ROLA STRESU OKSYDACYJNEGO W ROZWOJU CUKRZYCY I CHORÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

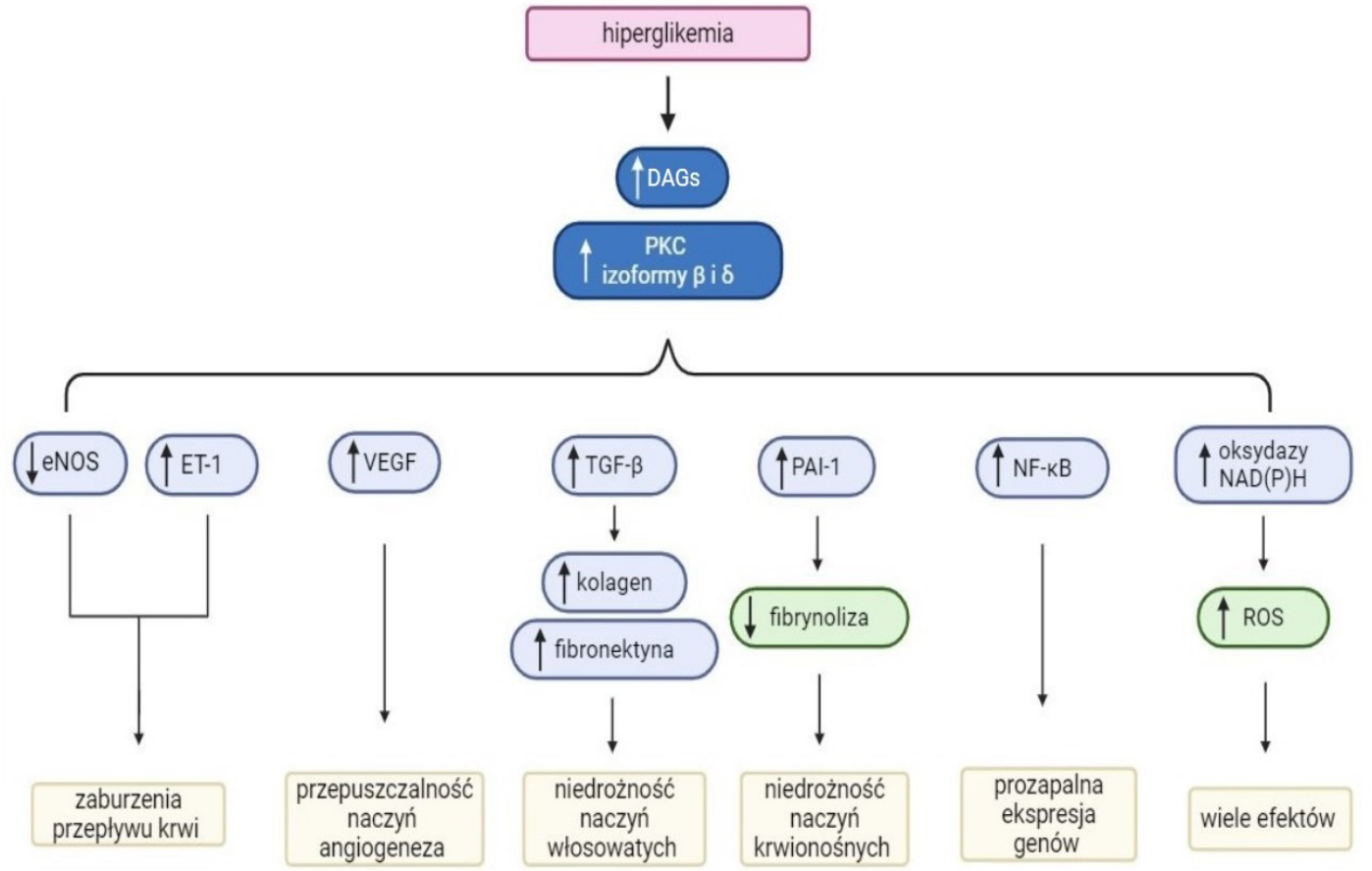
Obecnie stres oksydacyjny definiuje się jako niezdolność endogennych mechanizmów komórkowych do utrzymania homeostazy redoks. Stres oksydacyjny zapoczątkowują liczne reaktywne formy tlenu i azotu (zarówno rodnikowe, jak i nierodnikowe) oraz zaburzona aktywność mechanizmów antyoksydacyjnych. Do powstawania ROS przyczynia się stan zapalny zwiększony przez akumulację neutrofili i makrofagów. Nadmiarowe elektrony pochodzące z oddychania komórkowego i innych procesów metabolicznych powodują wytwarzanie ponadtlenków i nadtlenków wodoru. Są to główne utleniacze, które prowadzą do uszkodzeń podstawowych związków występujących w komórce takich jak: DNA, białka i lipidy, a także struktur komórkowych, przyczyniając się również do powstawania reaktywnych form cząsteczek takich jak nadtlenoazotyn, tlen singletowy czy kwas podchlorawy [64]. ROS są wytwarzane także na drodze enzymatycznej w wyniku aktywności m.in. oksydazy NADPH (NOX), oksydazy ksantynowej, enzymów mitochondrialnych, mieloperoksydazy i śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (ang. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) [65]. Wszystkie te sposoby wytwarzania ROS zwiększają stres oksydacyjny i przyczyniają się do powstawania blaszki miażdżycowej. Jednak najważniejszą rolę w powstawaniu ROS w układzie krążenia odgrywa NOX, przy czym izoforma NOX2 ma istotne znaczenie w indukcji miażdżycy zwiększając produkcję ponadtlenku i zmniejszając biodostępność tlenku azotu (NO) [66]. Z drugiej strony dysfunkcja systemu mieloperoksydazy nasila zmiany w szlaku sygnałowym MAPK, który pośredniczy w indukcji stanu zapalnego, proliferacji komórek i miażdżycy. MAPK pośredniczy również w mitogennym działaniu insuliny [65].

Stres oksydacyjny w warunkach hiperglikemii uczestniczy w tworzeniu tzw. zaawansowanych końcowych produktów glikacji (ang. *advanced glycation end-products*, AGEs). Indukuje on reakcje peroksydacji lipidów i glikoksydacji, które prowadzą do powstawania wysoce reaktywnych i elektrofilowych związków, które następnie atakują wolne grupy aminowe w białkach, co powoduje ich kowalencyjne modyfikacje i skutkuje powstawaniem zaawansowanych końcowych produktów lipoksydacji (ang. *advanced lipoxidation end-products*, ALEs) i AGEs [67]. Wytwarzanie AGEs zachodzi, gdy białka lub cząsteczki lipidów są stale narażone na podwyższone stężenie glukozy, jak w przypadku

IR i T2D. Są one przyczyną powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia i nefropatia cukrzycowa oraz chorób sercowo-naczyniowych [68]. Hiperglikemia sprzyja wytwarzaniu AGEs, indukuje biomarkery przewlekłego stanu zapalnego i uczestniczy w tworzeniu ROS [69], które z kolei zaburzają działanie insuliny [70] prowadząc do efektu błędnego koła. AGEs po związaniu ze swoistym receptorem aktywują NOX, hamują aktywność eNOS i oddziałują z macierzą zewnątrzkomórkową sprzyjając wytwarzaniu ROS, co wywołuje dalsze uszkodzenia śródbłonka i zmniejszoną produkcję NO [71]. AGEs stymulują także szlaki oksydacyjne, np. kaskadę sygnałową PKC [72].

Stres oksydacyjny uważa się także za istotny czynnik przyczyniający się do powstawania blaszki miażdżycowej [67]. Utleniona forma LDL-C (oxLDL-C) powstaje, gdy ROS pośrednio utleniają apoB-100 (białko zawarte w LDL) i modyfikują pierwotny LDL-C, co czyni go istotnym czynnikiem w powstawaniu miażdżycy. OxLDL-C jest zdolny do wiązania się ze specyficznymi receptorami na komórkach śródbłonka. W konsekwencji pobieranie oxLDL-C przez komórki śródbłonka sprzyja wytwarzaniu metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, a zmniejsza wytwarzanie eNOS, co pogarsza zdolność rozszerzania naczyń krwionośnych, indukuje adhezję leukocytów do komórek śródbłonka i sprawia, że powstają warunki sprzyjające tworzeniu się zakrzepów. OxLDL-C jest później pochłaniany przez makrofagi, co skutkuje powstawaniem bogatych w lipidy komórek piankowatych, które są główną składową blaszek miażdżycowych. Nadmiar ROS stymuluje także migrację komórek mięśni gładkich i odkładanie się kolagenu w miejscu uszkodzonego śródbłonka oraz indukuje uwalnianie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej, co ostatecznie może doprowadzić do pęknięcia blaszki miażdżycowej [14,65].

Łańcuch wydarzeń łączący hiperglikemię i stres oksydacyjny z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych wygląda następująco. Przy wysokim stężeniu glukozy, jej szybkie utlenianie w komórkach śródbłonka prowadzi do powstania nadmiaru równoważników redukujących, co z kolei powoduje przeciążenie łańcucha oddechowego i wyciek wolnych elektronów na etapie koenzymu Q10 prowadząc do powstawania nadmiernej ilości wolnych rodników tlenowych. Związki te uszkadzają w pierwszej kolejności DNA. Wtedy następuje aktywacja polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. *poly*(*ADP-ribose*) *polymerase*, PARP), która rozpoczyna naprawę DNA. Niestety aktywność PARP okupiona jest znacznym spadkiem wewnątrzkomórkowego stężenia NAD^+, a to z kolei prowadzi do zahamowania glikolizy i aktywacji alternatywnych szlaków metabolizmu glukozy. Jeden z nich prowadzi do wzrostu aktywności dwóch izoform kinazy białkowej C (PKC). W konsekwencji dochodzi do kolejnych zmian w aktywności metabolicznej enzymów



Rycina 4. Konsekwencje aktywacji kinazy białkowej C (PKC) hiperglikemią – na podstawie [73]. Hiperglikemia prowadzi do zwiększenia stężenia DAGs, a w konsekwencji do aktywacji PKC (głównie izoformy β i δ). Wywołuje to szereg patologicznych efektów poprzez wpływ na ekspresję śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS), endoteliny-1 (ET-1), czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), transformującego czynnika wzrostu-β (TGF-β) i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) oraz poprzez aktywację NF-κB i oksydaz NAD(P)H.

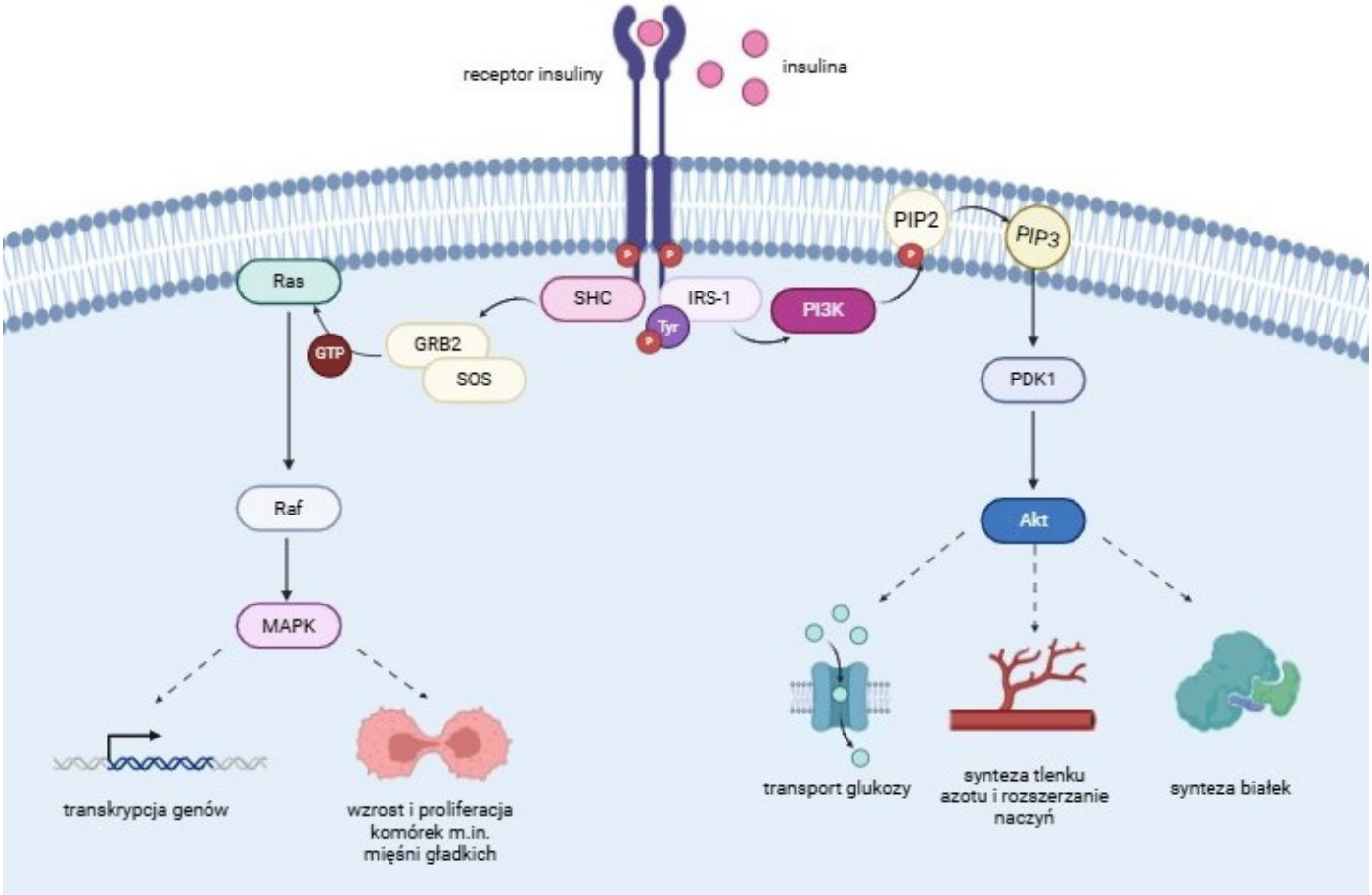
i czynników transkrypcyjnych, co prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonka. Szczegóły przedstawiono na rycinie 4 [73].

WPŁYW INSULINOOPORNOŚCI NA ROZWÓJ NADCIŚNIENIA

Nadciśnienie jest jednym z najczęstszych schorzeń klinicznych, które wynika ze zwiększonego obwodowego oporu naczyniowego, a w niektórych przypadkach ze zwiększonej pojemności minutowej serca. Jest także jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, m.in. choroby niedokrwiennej serca, ostrej niewydolności serca, udaru mózgu i choroby tętnic obwodowych, co w konsekwencji może prowadzić również do niewydolności nerek. Według raportu Joint National Committee za nadciśnienie uznaje się ciśnienie większe lub równe 140/90 mmHg. W nadciśnieniu obserwuje się zwiększoną aktywność współczulnego układu nerwowego i nadmierną aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) [74].

Prawidłowa struktura i funkcja naczyń krwionośnych zapewnia transport tlenu i składników odżywczych do tkanek. Śródbłonek to wewnętrzna pojedyncza warstwa komórek wyścielająca ściany naczyń krwionośnych. Bierze on udział w zachowaniu optymalnego napięcia naczyniowego, regulacji hemostazy oraz regulacji procesów zapalnych. Kiedy komórki śródbłonka nie mogą prawidłowo pełnić swoich funkcji, rozwija się miażdżyca lub nadciśnienie [75,76].

Tlenek azotu to mała lipofilna cząsteczka, która pośredniczy w zachowaniu właściwego napięcia naczyń, a jego dostępność jest czynnikiem rozkurczającym naczynia. Wykazuje on również właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i przeciwzakrzepowe, hamuje adhezję leukocytów i proliferację komórek mięśni gładkich. NO jest wytwarzany z L-argininy przez syntazę tlenku azotu (ang. *nitric oxide synthase*, NOS) [75-77]. Znane są trzy izoformy NOS (NOS1, NOS2 i NOS3). NOS3 lub inaczej śródbłonkowa NOS (eNOS) powszechnie występuje w komórkach śródbłonka. Do prawidłowej aktywności eNOS wymaga dimeryzacji, ponieważ w formie monomerycznej nie jest zdolna do wią-



Rycina 5. Wpływ insuliny na syntezę tlenku azotu i regulację napięcia naczyń krwionośnych – na podstawie [84]. Receptor insuliny należy do rodziny receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Jest on tetramerem zbudowanym z 2 podjednostek α i 2 podjednostek β. Po związaniu się insuliny z podjednostką α następuje autofosforylacja reszt tyrozyny w podjednostce β, w konsekwencji powoduje to ufosforylowanie reszty tyrozynowej IRS-1. Oddziałuje on z PI3K, która katalizuje reakcję przekształcenia 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP2) do 3,4,5-trifosforanu fosfatydyloinozytolu (PIP3). Następnie PIP3 rekrutuje kinazę 1 zależną od fosfatydyloinozytolu (PDK1), która aktywuje, poprzez fosforylację, kinazę Akt. Natomiast Akt bierze dalej udział w różnych szlakach przekazywania sygnału, co prowadzi m.in. do zwiększonego transportu glukozy do wnętrza komórek, syntezy tlenku azotu i w konsekwencji do rozszerzania naczyń krwionośnych oraz do syntezy białek. Drugim szlakiem sygnałowym aktywowanym przez insulinę jest szlak MAPK. W tym szlaku aktywowany receptor insuliny wiąże się z białkiem SHC, które rekrutuje kompleks GRB2-SOS. Gdy Ras jest przyłączony do błony cytoplazmatycznej kompleks tych białek promuje wiązanie GTP z białkiem Ras, co powoduje jego aktywację. Następnie ma miejsce kaskada fosforylacji, co w efekcie doprowadza do aktywacji MAPK. Aktywacja tego szlaku ostatecznie prowadzi do wzrostu i proliferacji komórek m.in. mięśni gładkich oraz transkrypcji różnorodnych genów.

zania L-argininy. Jeżeli proces dimeryzacji zostanie zakłócony to w konsekwencji eNOS działa jak oksydaza NADPH (ale z mniejszą aktywnością) wytwarzając anionorodnik ponadtlenkowy zamiast NO. Ta reaktywna forma tlenu może reagować z NO tworząc nadtlenoazotyn, co zwiększa lokalny stres oksydacyjny i zmniejsza dostępność NO. Do występowania eNOS w monomerycznej formie mogą przyczyniać się modyfikacje potranslacyjne tego enzymu oraz podwyższony poziom ROS, co prowadzi do zmniejszenia produkcji NO [78]. NOS2, czyli indukowalna syntaza NO (iNOS) ulega ekspresji w makrofagach, jej aktywność jest stymulowana przez sygnały zapalne i regulowana poprzez szlaki oraz czynniki związane z IR, a mianowicie MAPK i NF-κB. NOS1, inaczej neuronalna NOS (nNOS) występuje głównie w neuronach, ale także w mięśniach gładkich, szkieletowych i mięśniu sercowym. Aktywacja nNOS i eNOS oraz wytwarzanie NO w dużym stopniu jest zależne od kalmoduliny aktywowanej jonami wapnia, ale istnieją również alternatywne mechanizmy aktywacji tych izoform NOS [79,80].

Insulina u osób z prawidłową wrażliwością na ten hormon zwiększa, poprzez szlak PI3K, wytwarzanie NO, który powoduje rozszerzanie naczyń krwionośnych. Insulina stymuluje również szlak MAPK, który w komórkach śródbłonka naczyń indukuje ekspresję i wydzielanie endoteliny, której działanie prowadzi do zwężania naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. NO i endotelina stanowią podstawowe regulatory napięcia naczyniowego i ciśnienia krwi. W normalnych warunkach działanie NO przeważa nad działaniem endoteliny, co w konsekwencji prowadzi do rozszerzania naczyń krwionośnych (Ryc. 5). Natomiast w warunkach IR ma miejsce hamowanie IRS-1, co prowadzi do zmniejszonej aktywności szlaku PI3K, a w konsekwencji do zmniejszonej produkcji NO. Co więcej, działanie szlaku MAPK nie ulega zmianie albo zostaje wzmocnione przez wyższe, niż normalnie stężenie insuliny. W takich warunkach działanie endoteliny przeważa nad działaniem NO i sprawia, że równowaga między zmniejszaniem napięcia naczyń a zwężaniem naczyń zostaje zaburzona i przechyla się w stronę zwężania naczyń oraz przerostu komórek mięśni gładkich naczyń, co może w konsekwencji prowadzić do nadciśnienia i przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Naczyniowa postać insulinooporności jest widoczna u osób otyłych i chorych na T2D. Obserwuje się u nich zwiększony opór naczyniowy, który przypisywany jest zmniejszonej biodostępności NO [81].

Generalnie niewystarczająca biodostępność NO w śródbłonku zaburza proces rozszerzania naczyń krwionośnych, co w rezultacie przyczynia się do rozwoju nadciśnienia i stanu zapalnego, a w dalszej kolejności do sztywności tętnic, co także jest czynnikiem predykcyjnym występowania CVD [82]. Także napięcie naczyń nerkowych zostaje zaburzone na skutek zmniejszonej produkcji NO i dochodzi do ich zwężenia i zwiększonego wchłaniania zwrotnego sodu [83]. Dodatkowo u osób z nadciśnieniem dochodzi do inaktywacji NO poprzez ponadtlenki i inne ROS [74].

Układ RAAS składa się z hormonów niezbędnych do utrzymania homeostazy ciśnienia tętniczego krwi. Renina, która uczestniczy w regulacji objętości płynu zewnątrzkomórkowego i zwężaniu naczyń tętniczych, przekształca angiotensynogen w angiotensynę (ang. *angiotensin*, Ang) I, która z kolei jest przekształcana w Ang II przez enzym konwertujący angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE). Ang II zwiększa ciśnienie krwi poprzez aktywację receptorów AT1. W skrócie, Ang II stymuluje zwężanie naczyń i sprzyja zatrzymywaniu sodu, działając na kanaliki proksymalne nefronu i na warstwę kłębuszkową kory nadnerczy, co powoduje wydzielanie aldosteronu, który również zatrzymuje sód i wodę w kanalikach dystalnych nefronu. W konsekwencji dochodzi do zwiększenia objętości i ciśnienia krwi [74,85]. Zwiększona aktywność RAAS i zwiększona masa ciała są ze sobą dodatnio skorelowane, dlatego że hormony układu RAAS ulegają również lokalnej ekspresji w białej tkance tłuszczowej. U osób otyłych obserwowana jest zwiększona ekspresja receptora reniny w adipocytach, przez co podwyższona zostaje lokalna aktywność układu RAAS. Nadmierne stężenie Ang II w tkance tłuszczowej może przyczyniać się do jej przenikania do krwi i zwiększania ogólnoustrojowego poziomu Ang II, co powoduje zwiększone wydzielanie aldosteronu. W konsekwencji prowadzi to do podniesienia ciśnienia krwi. Co więcej, zbyt wysoki poziom Ang II i aldosteronu sprzyja rozwojowi insulinooporności, ponieważ hamuje to zależny od insuliny wychwyt glukozy m.in. poprzez zaburzenie sygnalizacji komórkowej insuliny, co spowodowane jest zwiększoną produkcją ROS [85].

Obserwuje się dodatnią korelację między nadciśnieniem a hiperinsulinemią i nietolerancją glukozy. W badaniu z wykorzystaniem klamry hiperinsulinemiczno-euglikemicznej wykazano, że u 25% osób z nadciśnieniem współistnieje IR [86]. Nowsze badania wskazują, że co najmniej 50% ludzi cierpiących na nadciśnienie ma także IR [83]. Jak wskazuje metaanaliza obejmująca ponad 10 tys. osób z nadciśnieniem, zwiększone stężenie insuliny na czczo i insulinooporność stanowią niezależne czynniki rozwoju nadciśnienia [87].

Podwyższony poziom insuliny we krwi obserwowany w IR odgrywa ważną rolę w tzw. błędnym kole waskulopatii, proliferacji komórek mięśni gładkich, rozwoju miażdżycy, przeładowaniu komórek wapniem i wchłanianiu zwrotnym sodu w nerkach [88]. Ponadto hiperinsulinemia wraz z RAAS może synergistycznie aktywować szlak MAPK [89]. U chorych na T2D obserwuje się zwiększoną aktywność RAAS, co objawia się znacznym zwiększeniem stężenia reniny w osoczu, wzrostem ciśnienia tętniczego i oporu naczyń nerkowych. Co ciekawe, losartan (lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego, hamujący działanie Ang II poprzez blokadę receptora AT1) lepiej obniżał ciśnienie krwi u osób z hiperglikemią, niż u osób z normoglikemią. Może to wynikać z faktu, że hiperglikemia wspomaga lokalne wytwarzanie Ang II i wzmaga odpowiedź tkanek na nią [85,90].

Układ RAAS ma także drugą oś – ACE2/Ang 1-7/Mas, która stymuluje rozszerzanie naczyń, zmniejsza stres oksydacyjny i zwiększa pobieranie glukozy przez komórki. Hiperglikemia przez to, że przyczynia się do wytwarzania AGEs, które stymulują szlak AngII/AT1R prowadzi do obniżenia poziomu ACE2, enzymu wytwarzającego Ang 1-7

w wyniku hydrolizy Ang II, co powoduje dalsze zaburzenie równowagi w układzie RAAS [85,90].

Antagoniści układu RAAS mogą odwracać jego aktywację wywołaną m.in. cukrzycą oraz jego niekorzystny wpływ na ciśnienie krwi i rozwój waskulopatii [90]. Ponadto niektóre leki przeciwcukrzycowe wywierające ochronne działanie na układ sercowo-naczyniowy takie jak inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. *sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors*, SGLT2-i) i agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) korzystnie wpływają na aktywność układu RAAS [91].

U 10–15% osób z nadciśnieniem w wieku powyżej 50 lat występuje miażdżycowe zwężenie tętnic nerkowych (ang. *atherosclerotic renal artery stenosis*, ARAS). Jest to stan kliniczny, na który wpływają klasyczne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, w tym zespół metaboliczny i T2D. Częstość występowania zespołu metabolicznego wzrasta zarówno u osób z ARAS, jak i u osób z chorobą tętnic obwodowych, a u osób z ARAS często współistnieją obwodowe zmiany miażdżycowe. Zakłada się więc, że zarówno insulinooporność, jak i miażdżyca tętnic nerkowych przyczyniają się do wzrostu ciśnienia tętniczego [92,93].

PODSUMOWANIE

Insulina to hormon anaboliczny odgrywający kluczową rolę w homeostazie energetycznej. Gdy nie może ona w pełni oddziaływać na tkanki docelowe rozwija się stan kliniczny znany jako insulinooporność. Charakteryzuje się on hiperinsulinemią, a później także hiperglikemią i w efekcie zaburzonym metabolizmem glukozy. Na rozwój IR ma wpływ spożywanie żywności wysokoprzetworzonej, brak aktywności fizycznej, stres, a także czynniki genetyczne.

W niniejszej pracy przedstawiono badania obserwacyjne, które pokazują korelację pomiędzy insulinoopornością a zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, a także wskazano molekularne podstawy w jaki sposób IR sprzyja rozwojowi CVD. IR jest przyczyną wielu stanów patologicznych takich jak: otyłość, dyslipidemia, stan zapalny i stres oksydacyjny, które uważane są za czynniki ryzyka rozwoju CVD. To wszystko natomiast przyczynia się do dysfunkcji śródbłonka naczyń i nadciśnienia, które są czynnikami predysponującymi do rozwoju miażdżycy i jej powikłań.

Wpływ insulinooporności na rozwój otyłości prowadzi do mechanizmu błędnego koła, w którym otyłość przyczynia się do nieprawidłowego działania insuliny, a w konsekwencji do wzmocnienia IR. W otyłości i IR duże znaczenie ma produkcja cytokin prozapalnych, które dodatkowo pogłębiają IR, sprzyjają powstawaniu ROS, negatywnie oddziałują na śródbłonek naczyń i promują powstawanie blaszek miażdżycowych, co świadczy o immunozapalnym podłożu CVD.

Istotną rolę w mechanizmach łączących insulinooporność z chorobami sercowo-naczyniowymi ma również zaburzona równowaga pomiędzy szlakami sygnałowymi PI3K a MAPK. Podczas IR działanie szlaku PI3K zostaje zaburzone, a szlaku MAPK wzmocnione, co przyczynia się do niekorzystnego działania insuliny bezpośrednio na naczynia krwionośne i występujące w nich komórki mięśni gładkich.

Konieczne są dalsze badania, aby wyjaśnić złożone mechanizmy prowadzące do rozwoju IR, a także mechanizmy wiążące IR z CVD, gdyż wciąż nie są one w pełni wyjaśnione. Poznanie ich może być bardzo pomocne w opracowywaniu nowych terapii ukierunkowanych na zmniejszanie insulinooporności, co w konsekwencji może również przyczynić się do zmniejszonego występowania chorób sercowo-naczyniowych.

PIŚMIENNICTWO

1. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D (2018) Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 31–44
2. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB (2018) Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. Nat Rev Mol Cell Biol 19: 654–672
3. Tessari P (2023) Stepwise Discovery of Insulin Effects on Amino Acid and Protein Metabolism. Nutrients 16(1): 119
4. Fazio S, Bellavite P, Affuso F (2024) Chronically Increased Levels of Circulating Insulin Secondary to Insulin Resistance: A Silent Killer. Biomedicines 12(10): 2416
5. Saklayen MG (2018) The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep 20: 12
6. Koirala S, Sunnaa M, Bernier T, Oktay AA (2024) The Role of Obesity as a Cardiac Disease Risk Factor in Patients with Type 2 Diabetes. Curr Cardiol Rep 26(11): 1309-1320
7. Brown AE, Walker M (2016) Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. Curr Cardiol Rep 18: 75
8. Ferrannini E, Mari A (1998) How to measure insulin sensitivity. J Hypertens 16(7): 895-906
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28(7): 412-9
10. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 237(3):E214-23
11. Lebovitz HE (2001) Insulin resistance: definition and consequences. Exp Clin Endocrinol Diabetes 109: S135–S148
12. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J (2008) Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28: 1225-1236
13. Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E (2018) The Impact of Insulin Resistance and Chronic Kidney Disease on Inflammation and Cardiovascular Disease. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 11: 1179551418792257
14. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E (2023) Insulin resistance and cardiovascular disease. J Int Med Res 51(3): 3000605231164548
15. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V (2020) GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases

and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol 76(25): 2982-3021

16. Wolf D, Ley K (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ Res 124: 315–327
17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 473(7347): 317-25
18. Libby P (2021) The changing landscape of atherosclerosis. Nature 592(7855): 524-533
19. Charla E, Mercer J, Maffia P, Nicklin SA (2020) Extracellular vesicle signalling in atherosclerosis. Cell Signal 75:109751
20. Aragam KG, Natarajan P (2020) Polygenic Scores to Assess Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Clinical Perspectives and Basic Implications. Circ Res 126(9): 1159-1177
21. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW (2021) American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 23;143(8): e254-e743
22. Münzel T (2019) Up in the air: links between the environment and cardiovascular disease. Cardiovasc Res 115(13): e144-e146
23. Noakes TD (2021) Hiding unhealthy heart outcomes in a low-fat diet trial: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial finds that postmenopausal women with established coronary heart disease were at increased risk of an adverse outcome if they consumed a low-fat 'heart-healthy' diet. Open Heart 8(2): e001680
24. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ (1995) Mortality in Non-Insulin-Dependent Diabetes, W: National Diabetes Data Group (red) Diabetes in America. 2nd. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Washington DC, str. 233-257
25. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Das SR, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Kosiborod M, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA (2023) 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 46(Suppl 1): S158-S190
26. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM (2002) Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 25(7): 1177-84
27. Wang T, Li M, Zeng T, Hu R, Xu Y, Xu M, Zhao Z, Chen Y, Wang S, Lin H, Yu X, Chen G, Su Q, Mu Y, Chen L, Tang X, Yan L, Qin G, Wan Q, Gao Z, Wang G, Shen F, Luo Z, Qin Y, Chen L, Huo Y, Li Q, Ye Z, Zhang Y, Liu C, Wang Y, Wu S, Yang T, Deng H, Zhao J, Shi L, Ning G, Bi Y, Wang W, Lu J (2022) Association Between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk Varies According to Glucose Tolerance Status: A Nationwide Prospective Cohort Study. Diabetes Care 45: 1863–1872
28. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE (2018) Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol 72(4): 434-447
29. Nasir K, Cainzos-Achirica M (2021) Role of coronary artery calcium score in the primary prevention of cardiovascular disease. BMJ 373: n776
30. Ke Z, Huang R, Xu X, Liu W, Wang S, Zhang X, Guo Y, Zhuang X, Zhen L (2023) Long-Term High Level of Insulin Resistance Is Associated With an Increased Prevalence of Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study. J Am Heart Assoc 12(11): e028985
31. Shreya D, Zamora DI, Patel GS, Grossmann I, Rodriguez K, Soni M, Joshi PK, Patel SC, Sange I (2021) Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease? Cureus 13(12): e20149
32. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 15(4): 827-832
33. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, Schwartz RS (1997) Electron beam computed tomographic coronary calcium score cutpoints and severity of associated angiographic lumen stenosis. J Am Coll Cardiol 29(7):1542-8
34. Hofman A, Brusselle GG, Darwish Murad S, van Duijn CM, Franco OH, Goedegebure A, Ikram MA, Klaver CC, Nijsten TE, Peeters RP, Stricker BH, Tiemeier HW, Uitterlinden AG, Vernooij MW (2015) The Rotterdam Study: 2016 objectives and design update. Eur J Epidemiol 30(8): 661-708
35. Yano Y, O'Donnell CJ, Kuller L, Kavousi M, Erbel R, Ning H, D'Agostino R, Newman AB, Nasir K, Hofman A, Lehmann N, Dhana K, Blankstein R, Hoffmann U, Möhlenkamp S, Massaro JM, Mahabadi AA, Lima JAC, Ikram MA, Jöckel KH, Franco OH, Liu K, Lloyd-Jones D, Greenland P (2017) Association of Coronary Artery Calcium Score vs Age With Cardiovascular Risk in Older Adults: An Analysis of Pooled Population-Based Studies. JAMA Cardiol 2(9): 986-994
36. Apovian CM (2016) Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care 22: 176–185
37. Misra A, Vikram NK (2003) Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. Nutrition 19: 457–466
38. Indulekha K, Anjana RM, Surendar J, Mohan V (2011) Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113). Clin Biochem 44(4): 281-7
39. Reyes-Farias M, Fos-Domenech J, Serra D, Herrero L, Sánchez-Infantes D (2021) White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. Biochem Pharmacol 192: 114723
40. Lan YL, Lou JC, Lyu W, Zhang B (2019) Update on the synergistic effect of HSL and insulin in the treatment of metabolic disorders. Ther Adv Endocrinol Metab 10: 204201881 9877300
41. Taubes G (2009) Insulin resistance. Prosperity's plague. Science 17;325(5938): 256-60
42. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I (2013) Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm 2013: 139239
43. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP (2010) TNF-alpha and obesity. Curr Dir Autoimmun 11: 145–156
44. Akbari M, Hassan-Zadeh V (2018) IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. Inflammopharmacology 26(3): 685-698
45. Libby P (2017) Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. J Am Coll Cardiol 70: 2278–2289
46. Ma Q (2023) Pharmacological Inhibition of the NLRP3 Inflammasome: Structure, Molecular Activation, and Inhibitor-NLRP3 Interaction. Pharmacol Rev 75(3): 487-520
47. Böni-Schnetzler M, Meier DT (2019) Islet inflammation in type 2 diabetes. Semin Immunopathol 41(4): 501-513
48. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM (2002) Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 51: 1131–1137
49. Juhan-Vague I, Alessi MC, Morange PE (2000) Hypofibrinolysis and increased PAI-1 are linked to atherothrombosis via insulin resistance and obesity. Ann Med 32: 78–84
50. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE (2003) Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost 1: 1575–1579
51. Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I (2007) Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. Curr Opin Lipidol 18: 240–245

52. Song C, Burgess S, Eicher JD, O'Donnell CJ, Johnson AD (2017) Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart Disease. J Am Heart Assoc 6: e004918
53. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PW (2000) Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. JAMA 283: 221–228
54. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V (2021) MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. Int Immunopharmacol 101: 107598
55. Gálvez I, Hinchado MD, Martín-Cordero L, Morán-Plata FJ, Graham G, Francisco-Morcillo J, Ortega E (2023) The anti-inflammatory and bioregulatory effects of habitual exercise in high-fat diet-induced obesity involve crown-like structures and MCP-1 in white adipose tissue. Exerc Immunol Rev 29: 111-120
56. Marra F, Tacke F (2014) Roles for chemokines in liver disease. Gastroenterology 147: 577–594
57. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S (2020) An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. Molecules 25: 5218
58. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, Mantzoros CS (2017) Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nat Rev Endocrinol 13: 324–337
59. Zheng S, Chen N, Kang X, Hu Y, Shi S (2022) Irisin alleviates FFA induced b-cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway. Endocrine 75: 740–751
60. Song R, Zhao X, Cao R, Liang Y, Zhang DQ, Wang R (2021) Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells. Gene 769: 145209
61. Liu S, Cui F, Ning K, Wang Z, Fu P, Wang D, Xu H (2022) Role of irisin in physiology and pathology. Front Endocrinol (Lausanne) 13: 962968
62. Cheng ZB, Huang L, Xiao X, Sun JX, Zou ZK, Jiang JF, Lu C, Zhang HY, Zhang C (2021) Irisin in atherosclerosis. Clin Chim Acta 522: 158–166
63. Abdalla MM (2022) Role of visfatin in obesity induced insulin resistance. World J Clin Cases 10: 10840–10851
64. Ji LL, Yeo D (2021) Oxidative stress: an evolving definition. Fac Rev 10: 13
65. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL (2017) Oxidative Stress in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 19: 42
66. Senoner T, Dichtl W (2019) Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? Nutrients 11: 2090
67. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA (2019) Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev 2019: 3085756
68. Khalid M, Petroianu G, Adem A (2022) Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. Biomolecules 12(4): 542
69. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP (2019) Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. J Physiol Pharmacol 70(6): 810-818
70. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A (2019) Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. J Cell Physiol 234: 8152–8161
71. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM (2010) The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. Circ Res 106: 842–853
72. Ighodaro OM (2018) Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. Biomed Pharmacother 108: 656–662
73. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 414(6865):813-20
74. Saxena T, Ali AO, Saxena M (2018) Pathophysiology of essential hypertension: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther 16: 879–887
75. Godo S, Shimokawa H (2017) Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 37: e108–e114
76. Botts SR, Fish JE, Howe KL (2021) Dysfunctional Vascular Endothelium as a Driver of Atherosclerosis: Emerging Insights Into Pathogenesis and Treatment. Front Pharmacol 12: 787541
77. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, Tsiamis E, Stefanadis C (2014) Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. Pharmacol Ther 144: 253–267
78. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS (2020) Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin 36: 307–321
79. Gao Q, Liu Y, Wu Y, Zhao Q, Wang L, Gao S, Wen W, Zhang W, Guo N, Zhou J, Yuan Z (2016) IL-17 intensifies IFN-γ-induced NOS2 upregulation in RAW 264.7 cells by further activating STAT1 and NF-κB. Int J Mol Med 37(2):347-58
80. Roy R, Wilcox J, Webb AJ, O'Gallagher K (2023). Dysfunctional and Dysregulated Nitric Oxide Synthases in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. Int J Mol Sci 24(20): 15200
81. Artunc F, Schleicher E, Weigert C, Fritsche A, Stefan N, Häring HU (2016) The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. Nat Rev Nephrol 12: 721–737
82. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG (2009) Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. Vasc Health Risk Manag 5: 73–78
83. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR (2009) The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. Med Clin North Am 93: 569–582
84. Le TKC, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Bui TMH, Le TH, Nguyen HT, Le TN, Hosaka T, Nguyen TTT (2023) Insulin signaling and its application. Front Endocrinol (Lausanne) 14: 1226655
85. Marcus Y, Shefer G, Stern N (2013) Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. Mol Cell Endocrinol 378: 1–14
86. Lind L, Berne C, Lithell H (1995) Prevalence of insulin resistance in essential hypertension. J Hypertens 13: 1457–1462
87. Wang F, Han L, Hu D (2017) Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. Clin Chim Acta 464: 57–63
88. Weidmann P, Bohlen L, de Courten M (1995) Insulin resistance and hyperinsulinemia in hypertension. J Hypertens Suppl 13: S65–S72
89. Zhou MS, Schulman IH, Raij L (2010) Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. J Hypertens 28: 527–535
90. Bernardi S, Michelli A, Zuolo G, Candido R, Fabris B (2016) Update on RAAS Modulation for the Treatment of Diabetic Cardiovascular Disease. J Diabetes Res 2016: 8917578
91. Puglisi S, Rossini A, Poli R, Dughera F, Pia A, Terzolo M, Reimondo G (2021) Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Front Endocrinol (Lausanne) 12: 738848
92. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP (2014) Metabolic syndrome and non-cardiac vascular diseases: an update from human studies. Curr Pharm Des 20: 4944–4952
93. Safian RD (2021) Renal artery stenosis. Prog Cardiovasc Dis 65: 60–70

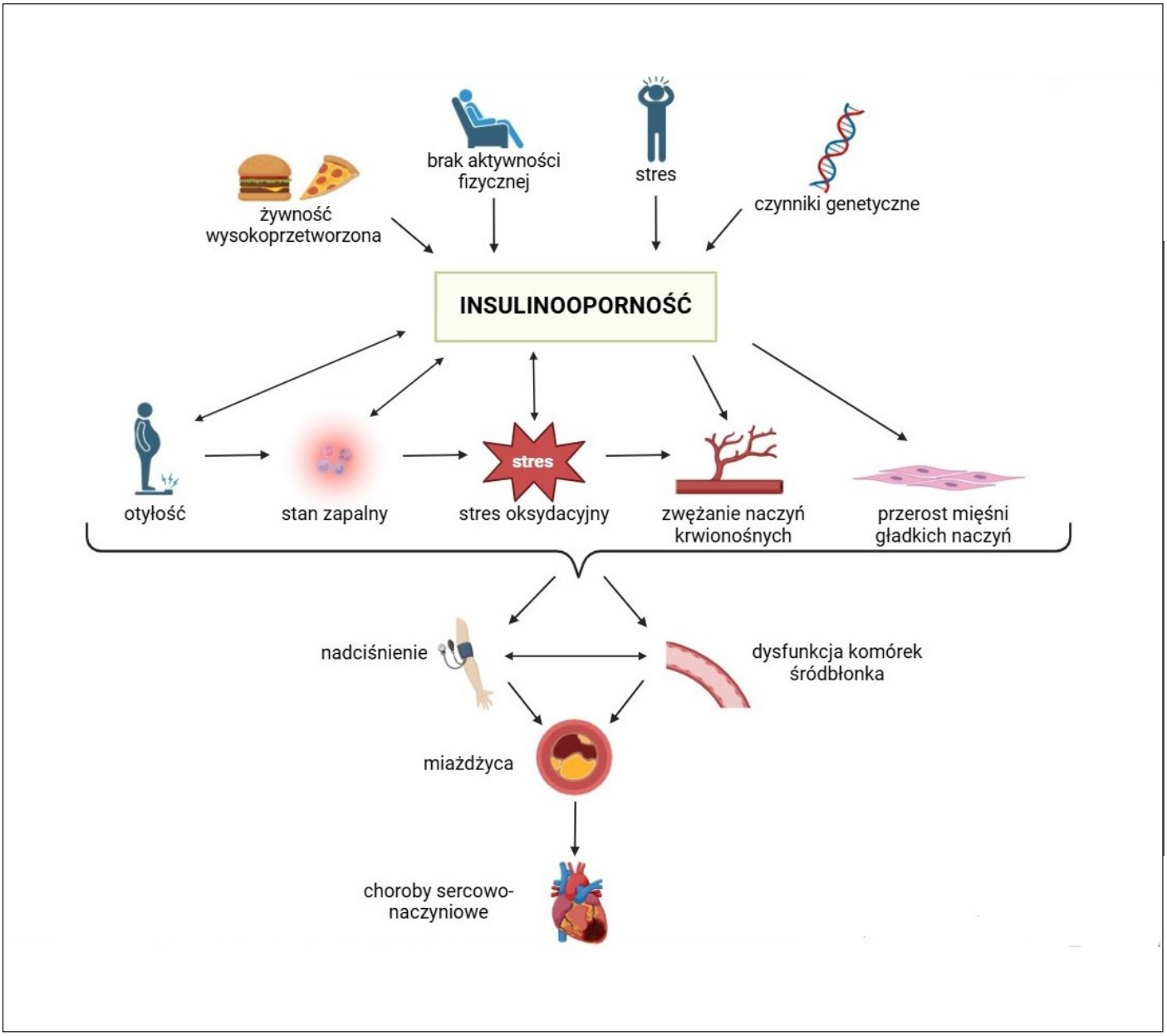
The impact of insulin resistance on pathogenesis of cardiovascular disease

Angelika Skóra, Robert Jarzyna, Anna Kiersztan✉

University of Warsaw, Faculty of Biology, Institute of Biochemistry, Department of Metabolic Regulation

✉corresponding author: a.kiersztan@uw.edu.pl

Keywords: insulin resistance, cardiovascular disease, inflammation, atherosclerosis, oxidative stress, reactive oxygen species

ABSTRACT

Insulin resistance refers to the diminished response of insulin-sensitive tissues to insulin signaling. Recent observational studies increasingly indicate that insulin resistance may be one of the risk factors for the development of cardiovascular disease. The article focuses on the molecular basis of this phenomenon. In insulin resistance, hyperinsulinemia is observed, followed by impaired glucose metabolism, which subsequently leads to the development of inflammation due to triggering inflammatory signaling pathways and production of pro-inflammatory cytokines. Inflammation contributes to the formation of reactive oxygen species, which further exacerbate insulin resistance and promote the formation of atherosclerotic plaques. In turn reactive oxygen species indirectly contribute to reduced endothelial NO production, leading to vasoconstriction and increased blood pressure. Insulin resistance also stimulates vascular smooth muscle hypertrophy, a key contributor to hypertension and cardiovascular disease.