

## REZISTENCA INSULINIKE DHE DIABETI



**Amir Rexhepi**

*Specialist i Endokrinologjisë,  
Qendra Klinike Universitare e  
Kosovës*

Insulina është një hormon endokrin peptidik që kapet për receptorët e lidhur me membranën plazmatike të qelizave target për të nxitur një përgjigje të integruar anabolike ndaj disponueshmërisë së nutrientëve. Te kafshët dhe njeriu, janë identifikuar insulina ose peptidet e ngjashme me insulinën (ILP). ILP-të japin input sinjalizues mitogjenik, por efektet e tyre në proceset metabolike dhe procesimin e energjisë janë më pak të rëndësishme. Duke shfrytëzuar ngjarjet e dyfishimit të gjeneve, me kohë, gjitarët zhvilluan funksione të specializuara për hormonet peptide të lidhura me insulinë, faktorët e rritjes të ngjashëm me insulinën (IGF-1 dhe IGF-2). IGF-1 dhe IGF-2 nxisin rritjen dhe diferencimin e qelizave tek gjitarët; në anën tjetër, insulina kontrollon kryesisht flukset metabolike.

Sidoqoftë, paqartësia e këtyre dallimeve funksionale theksohet nga homologjia e lartë midis receptorëve të insulinës dhe IGF-1, të cilët formojnë heterodimerë hibridë në shumë lloje qelizash dhe kanë të përbashkët shumë efektorë në veprimin e tyre të mëtejshëm. Kjo ndërthurje në funksionet e sinjalizimit midis insulinës dhe IGF-1 është e mundur gjithashtu që të kontribuojë në marrëdhënien e vendosur mirë në mes të hiperinsulinemisë dhe disa llojeve të kancerit.

Megjithëse shumë lloje të qelizave somatike shprehin receptorët e insulinës, roli i insulinës në homeostazën e glukozës karakterizohet nga efektet e drejtpërdrejta të saj në muskujt skeletorë, mëlçi dhe adipocite. Për shembull, në muskujt skeletorë, insulina nxit përdorimin dhe ruajtjen e glukozës duke e rritur transportin e glukozës dhe sintezën neto të glikogjenit. Në mëlçi, insulina aktivizon sintezën e glikogjenit, rrit shprehjen e gjeneve lipogjenike dhe ul shprehjen e gjenit glukoneogjen. Në indin dhjamor të bardhë (WAT), insulinë suprimon lipolizën dhe rrit transportin e glukozës dhe lipogjenezën.

Pavarësisht këtyre efekteve të ndryshme, komponentët proksimalë të përfshirë në transduksionin e sinjalit të insulinës janë shumë të ngjashëm në të gjitha qelizat reaguese ndaj insulinës. Shumëllojshmëria e përgjigjeve fiziologjike të insulinës në lloje të ndryshme qelizash i detyrohet kryesisht efektorëve të ndryshëm distalë.

Në gjendje esëll ose në gjendje të agjërimin, mëlçia sekreton glukozën në gjak për të ruajtur euglikeminë dhe për të siguruar energjinë për indet që konsumojnë glukozë. Ky proces quhet prodhim hepatic i glukozës (HGP) dhe përfshin zbërthimin e glikogjenit hepatic (glikogjenolizë) dhe sintezën de novo të glukozës (glukoneogjeneza) duke përdorur acide yndyrore dhe glicerolinë të cilat rrjedhin nga indet dhjamore. Pas marrjes së ushqimit, insulina e sekretuar nga qelizat  $\beta$  pankreatike nxit anabolizmin dhe suprimon proceset katabolike. Gjatë metabolizmit të glukozës, insulina stimulon disa inde që kon-

sumojnë glukozë, të tilla si muskujt skeletorë dhe indet dhjamore, për të thithur glukozën dhe më pas nxit sintezën e glikogjenit dhe lipideve në mëlçi, muskujt skeletor dhe indin dhjamor. Përveç kësaj, insulina suprimon HGP duke frenuar shprehjet e gjeneve glukoneogjene dhe lipolizën në indin dhjamor. Insulina gjithashtu suprimon sekretimin e glukagonit nga qelizat  $\alpha$  pankreatike dhe redukton oreksin nëpërmjet sistemit nervor qendror.

Rezistenca insulinike është përcaktuar fiziologjikisht si një gjendje e reagueshmërisë së zvogëluar në indet-target të veprimit të insulinës ndaj niveleve të larta fiziologjike të insulinës. Veçanërisht, efektet rregulluese të glukozës të insulinës, të tilla si shtypja e HGP dhe lipolizës, thithja qelizore e glukozës nga plazma dhe sinteza neto e glikogjenit, nuk vërehen në indet rezistente ndaj veprimit të insulinës në nivelet normale të saj në plazmë. Meqenëse muskujt skeletorë paraqesin një ind qendror në aspektin sasior sa i përket largimit të glukozës të stimuluar nga insulina, ndërsa mëlçia dhe indi dhjamor janë cilësisht vendet kritike për sinjalizimin e insulinës të induktuar nga glukozë, këto inde konsiderohen kyçe për të kuptuar mekanizmat përgjegjës për rezistencën ndaj insulinës.

Rezistenca insulinike i paraprin niveleve jo-fiziologjike të larta të glukozës në plazmë, e cila është simptoma kryesore klinike e diabetit melit tip 2 (DMT2). Në gjendjen prediabetike, nivelet e insulinës rriten për të plotësuar veprimet normale të insulinës duke çuar në hiperinsulinemi kronike, dështimin e  $\beta$ -qelizave të shkaktuara nga hiperglikemia dhe përfundimisht në DMT2. Rezistenca insulinike konsiderohet si faktor nxitës i shumë sëmundjeve moderne, duke përfshirë sindromin metabolik, sëmundjen joalkoolike të mëlçisë së dhjamosur (NAFLD), aterosklerozën, dhe diabetin melit tip 2 (DMT2).

Ende nuk janë të njohura plotësisht mekanizmat e rezistencës së insulinës, por disa teori në përgjithësi konsiderohen të arsyeshme.

### Markerët biokimikë

Në kushte kërkimore, teknika e kapjes euglikemike së insulinës është konsideruar të jetë standardi i artë, dhe testi intravenoz i tolerancës së glukozës (IVGTT) dhe/ose testi i tolerancës ndaj insulinës (ITT)/testi i suprimimit të insulinës janë testet më të përdorura. Megjithatë, këto teknika janë jopraktike për përdorim klinik rutinë.

Në individët me mbipeshë pa diabet, normotensivë, përqendrimi i triglicerideve në serum, raporti i triglicerideve ndaj përqendrimeve të kolesterolit me densitet të lartë (HDL) dhe përqendrimi i insulinës në gjendje esëll janë tregues të dobishëm për identifikimin e atyre që mund të jenë rezistent ndaj insulinës (siç matet me një test të suprimimit të insulinës).



## Adnan Klinaku

Specialist i Mjekësisë Interne-  
Endokrinologjisë,  
Qendra Klinike Universitare e  
Kosovës

Në studime të mëdha epidemiologjike të popullatës, janë përdorur gjerësisht raporte të thjeshta që derivojnë nga insulina dhe niveli i glikemisë esëll (p.sh., raportet e glukozës ndaj insulinës, vlerësimi i modelit të homeostazës së rezistencës ndaj insulinës [HOMA-IR ose HOMA]).

### Spektri klinik

Rezistenca ndaj insulinës mund të shfaqet në mënyra të ndryshme. Hiperglikemia, pavarësisht aplikimit të dozave të mëdha të insulinës, është një paraqitje klasike, por shumë pacientë me rezistencë ekstreme ndaj insulinës nuk kanë hiperglikemi të dukshme. Megjithatë, pothuajse të gjithë pacientët e tillë kanë një ose më shumë karakteristika klinike që sugjerojnë praninë e rezistencës së rëndë ndaj insulinës. Këto karakteristika përfshijnë acanthosis nigricans, hiperandrogenizmin ovarian (sindromi i vezores policistike [PCOS]), lipodistrofia, rritja lineare e përshpejtuar ose e dëmtuar, autoimuniteti dhe ngërçet e muskujve. Prania e karakteristikave të rënda duhet të na orientojë në matjen e insulinës në serum. Një gjetje e hiperinsulinemisë duhet të nxisë evaluime të mëtejshme për të vlerësuar praninë e antitropave qarkullues kundër receptorëve të insulinës dhe çrregullimeve të tjera të përmendura më lartë.

### Rezistenca ndaj insulinës në muskujt skeletorë

Konsumi i glukozës i stimuluar nga insulina kryhet kryesisht në muskujt skeletorë, dhe kështu, rezistenca muskulore ndaj insulinës mund të ndikojë në metabolizmin e të gjithë trupit. Studimet sugjerojnë që defekte të transportit të glukozës te rezistenca ndaj insulinës janë anomalitë në rrugën e sinjalizimit të insulinës dhe jo defektet në vetë sistemin e transportit

### Rezistenca ndaj insulinës në mëlçi dhe indin dhjamor

Mëlçia kontrollon në mënyrë kritike nivelet e karbohidrateve pas ngrënies duke shtypur HGP dhe stimular depozitimin e glukozës si glikogjen dhe është burimi kryesor i prodhimit të glukozës gjatë gjendjes esëll apo agjërimit. Në pacientët me DMT2, insulina nuk mund të rregullojë sintezën hepaticke të glikogjenit ose prodhimin e glukozës, dhe rritja e glukoneogenezës hepaticke është shkak kryesor i hiperglikemisë esëll te DMT2. Megjithëse mekanizmat me të cilët insulina suprimon lipolizën nuk janë të njohura me detaje të plota, mendohet se një model funksional në të cilin insulina zbut aktivitetin e kinazës adrenergjike nëpërmjet aktivizimit të PDE3B (phosphodiesterase 3B) dhe defosforilon në mënyrë aktive proteinat rregullatore lipolitike përmes aktivizimit të proteinave të fosfatazës

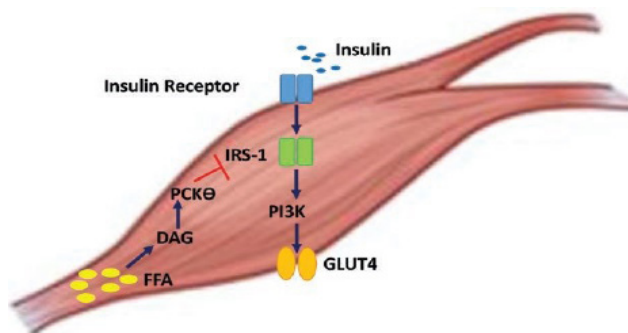


Figura 1. Mekanizmat e rezistencës ndaj insulinës në muskujt skeletorë. Insulina lidhet për receptorët e saj që aktivizojnë IRS-1 që nga ana tjetër aktivizon PI3K që nxitë zhvendosjen e GLUT4 nga citozoli në sipërfaqen e membranës plazmatike. Sasia e lartë e FFA rrit përqendrimin e DAG që aktivizon PCKθ, një serine-treonin kinazë që pengon IRS-1. Shkurtesat: IRS-1 insulin receptor substrate 1, PI3K phosphatidylinositol 3-kinase, FFA free fatty acids, DAG diacylglycerol, PCKθ protein kinase C thetat.

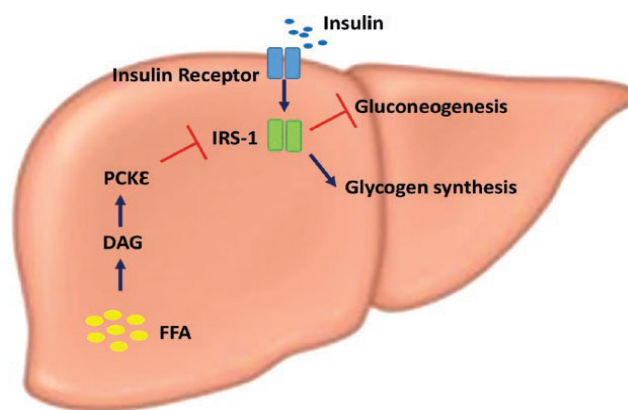
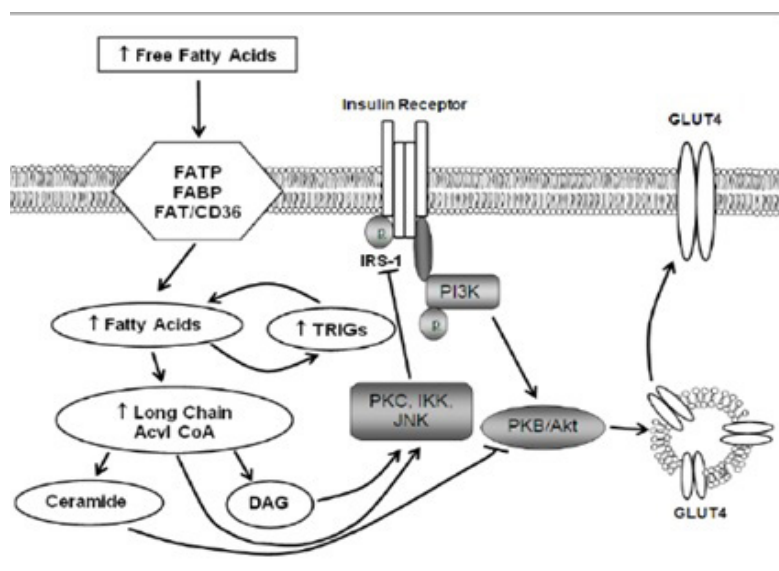


Figura 2. Mekanizmat e rezistencës ndaj insulinës në mëlçi. Insulina lidhet për receptorët e saj në mëlçi që aktivizon IRS-1 e cila nga ana tjetër aktivizon një kaskadë kinaze që arrin kulmin në nxitjen e sintezës së glikogjenit dhe suprimimin e glukoneogenezës. Sasia e lartë e lipideve në hepatocyte rrit përqendrimin e DAG që aktivizon PCKε, një serine-treonin kinazë që frenon IRS-1. Shkurtesat: IRS-1 insulin receptor substrate 1, DAG diacylglycerol, PCKε protein kinase C epsilon, FFA free fatty acids.

Korrespondenca:  
adnanklinaku@hotmail.com



### DMT2 dhe strategjia terapeutike e rezistencës insulinike

Sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë, numri i njerëzve me diabet është rritur pothuajse katërfish midis vitit 1980 dhe 2019 nga 108 në 463 milionë, dhe kjo rritje u shoqërua me një rritje të vazhdueshme të prevalencës së obezitetit. Përveç kësaj, vdekshmëria e parakohshme që i atribuohet diabetit u rrit me 5% midis viteve 2000 dhe 2016. Në popullatën e përgjithshme të shumicës së vendeve, prevalenca e hiperglikemisë qëndron midis 7% dhe 14%. Për më tepër, prevalenca globale e diabetit është parashikuar të rritet në 700 milionë deri në vitin 2045, dhe prevalenca në rritje kaq e shpejtë e sëmundjeve metabolike tani shihet si një emergjencë shëndetësore globale.

Si një shkak kryesor dhe i zakonshëm i sëmundjeve metabolike, rezistenca ndaj insulinës duhet të konsiderohet si një objektiv terapeutik për sëmundjet metabolike, përfshirë diabetin. Megjithatë, asnjë teori përgjithësisht e pranuar nuk shpjegon mekanizmin përgjegjës për rezistencën ndaj insulinës. Ndërkaq, hulumtimet e shumta tregojnë se akumulimi ektopik i lipideve lidhet më fort me fiziologjinë diabetike sesa variablat e tjerë, si stresi i ER (retikuluimit endoplazmatik) dhe përqendrimet plazmatike të citokinave inflamatore.

Studime të shumta në kafshë si dhe studime epidemiologjike kanë treguar se akumulimi i DAG (diacylglycerol), metabolit i lipideve, në fraksionet e membranës plazmatike të shkaktuara nga akumulimi ektopik i lipideve ose oksidimi i reduktuar i lipideve, është një faktor kritik i zhvillimit të rezistencës ndaj insulinës nëpërmjet aktivizimit të nPKC (novel protein kinaza C) në indet e mëlçisë dhe muskujt skeletorë.

Bazuar në këtë mekanizëm patofiziologjik të rezistencës ndaj insulinës, suprimimi i sintezës së lipideve në mëlçi dhe stimulimi i oksidimit të lipideve në muskujt skeletorë sigurojnë mjete për reduktimin e akumulimit ektopik të lipideve dhe potencialisht, përmirësimin e ndjeshmërisë ndaj insulinës dhe përfundimisht, parandalimin ose vonimin e shfaqjes së DMT2.

Ashtu si sëmundjet e tjera metabolike, diabeti është një sëmundje shumëfaktoriale. Megjithëse akumulimi ektopik i lipideve në indet periferike duket të jetë shkaku kryesor i rezistencës ndaj insulinës, rritjes së stresit të ER, inflamacionit dhe niveleve të specieve reaktive të oksigjenit, çrregullimet e adipokineve kontribuojnë në patogjenezën e rezistencës ndaj insulinës në mëlçi dhe muskul skeletor. Prandaj, trajtimet për rezistencën ndaj insulinës duhet të bazohen në strategji multidisiplinare që synojnë dëmtimet fiziologjike dhe metabo-

Figura 3. Mekanizmi i propozuar për rezistencën insulinike e indukuar nga dislipidemia.

Rritja në qarkullim e acideve yndyrore të lira siç ndodh gjatë ushqyerjes së tepërt/ obezitetit dhe/ose ushqyerjes me dietë me përmbajtje të lartë të fruktozës do të rris marrjen e acideve yndyrore. Acetil CoA me zinxhir të gjatë e paoksiduar mund të përdoret në rrugët jooksiduese me prodhimin e triglicerideve, diacylglycerolit (DAG) dhe ceramid. Të dy metabolitët e fundit të lipideve janë implikuar në etiologjinë e rezistencës ndaj insulinës nëpërmjet aktivizimit të PKC (active protein kinase C), IKK (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase) dhe JNK (c-Jun N-terminal kinase).

### Referencat:

1. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938.
2. Kahn CR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1979; 2:283.
3. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med* 1976; 294:739.
4. Blüher M, Williams CJ, Klöting N, et al. Gene expression of adiponectin receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. *Diabetes Care* 2007; 30:3110.
5. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37.
6. Magkos F, Mantzoros CS. Body fat redistribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: novel insights into pathophysiology and emerging opportunities for treatment. *Metabolism* 2011; 60:749.
7. Tritos NA, Mantzoros CS. Clinical review 97: Syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3025. Ahmad F, Degerman E, Manganiello VC. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 signaling complexes. *Horm Metab Res* 44: 776-785, 2012. doi: 10.1055/s-0032-1312646.
8. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, Scapa EF, Agarwal C, Carey MC, Stephanopoulos G, Cohen DE, King GL, Ginsberg HN, Kahn CR. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 7: 125-134, 2008. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.013.