

Kliničko-bolnički centar Zemun/Beograd  
Odeljenje za endokrinologiju<sup>1</sup>  
Odeljenje za nefrologiju<sup>2</sup>

Pregledni članak  
Review article

UDK 616.61-008.6-036.1:616.15:577.175.72

## KLINIČKI ZNAČAJ I PATOGENETSKI MEHANIZMI INSULINSKE REZISTENCIJE U HRONIČNOJ BUBREŽNOJ INSUFICIJENCIJI (I-DEO): INSULINSKA REZISTENCIJA KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM BUBREŽNOM INSUFICIJENCIJOM

*CLINICAL SIGNIFICANCE AND ROLE OF INSULIN RESISTANCE IN CHRONIC RENAL FAILURE (PART I): INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY*

**Zorica RAŠIĆ-MILUTINOVIĆ<sup>1</sup> i Gordana PERUNIČIĆ-PEKOVIĆ<sup>2</sup>**

**Sažetak** - Ovim radom su prikazani rezultati novijih istraživanja, koja se odnose na poremećaj aktivnosti insulina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Smanjena tkivna senzitivnost na dejstvo insulina i posledice ovog poremećaja na metabolizam ugljenih hidrata, belančevina i masti imaju važne metaboličke posledice u genezi uremijskog sindroma. Analizirali smo literaturne podatke o patogenezi smanjene insulinske senzitivnosti, koji još uvek nisu jasni, i moguća mesta insulinske rezistencije: prekomernu hepatičnu produkciju glikoze, oštećeno preuzimanje glikoze od strane jetre ili izmenjeno preuzimanje glikoze od strane perifernih tkiva, pre svega mišićnog i masnog. Celularna osnova insulinske rezistencije kod ljudi sa uremijom još uvek nije poznata. Poznato je da je insulinom stimulisan transport glikoze u skeletnim mišićima i drugim tkivima smanjen. Većina bolesnika sa uremijom pokazuje prisustvo insulinske rezistencije, a polovina od njih je sa intolerancijom glikoze. Međutim, oni retko boluju od šećerne bolesti. Ipak, postoje i klinički značajne posledice poremećenog metabolizma insulina u uremiji. Među najznačajnijim su, svakako, kardiovaskularne komplikacije, koje su čest uzrok mortaliteta ovih bolesnika.

**Ključne reči:** insulinska rezistencija; hronična bubrežna insuficijencija; uremia + etiologija; hiperinsulinemija

### A. Insulinska rezistencija u oboljenjima ljudi

Insulinska rezistencija je najbolje definisana kao neodgovarajuće visok nivo insulina u plazmi, potreban da bi se ostvarila metabolička homeostaza. Ova definicija je ranije uglavnom primenjivana na glikoznu homeostazu, pošto su korišćene metode (nivo insulina našte, procena nivoa glikoze u plazmi u toku kontinuirane infuzije glikoze-insulina, u stanju ravnoteže tzv. *steady-state*, euglikemijskom-hiperinsulinemijskom klampu i minimalnim modelom po Bergmanu) određivale insulinom stimulisanu glikoznu potrošnju. Međutim, novine u našem znanju o insulinskoj aktivnosti zahtevale su da se definicija proširi na sve insulinsenzitivne procese, na nivou celog organizma ali i na molekularnom nivou. Koncept, po kome je insulinska rezistencija možda uključena u etiologiju različitih oboljenja, kao što su insulinnezavisni oblik dijabetesa (NIDDM), koronarna bolest i hipertenzija i dalje zaokuplja pažnju kliničara i dobija podršku. Ponovo je istaknuta hipoteza da su poremećaji metabolizma lipida pokretačka snaga u patogenezi insulinske rezistencije. Na molekularnom nivou, identifikovani su celularni faktori koji mogu značajno da utiču na insulinsku aktivnost, bilo direktno ili indirektno, kao Rad, (PC)-1, membranski glikoprotein; citokin, nekrozni tumorski faktor (*tumor necrosis factor* - TNF) $\alpha$ ; i peroksisomalnim proliferatorom aktivisan receptor (PPAR) $\alpha$ ; dok je za povećan priliv glikoze heksozaminskim putem pokazano da dovodi do insulinske rezistencije u skeletnim mišićima [1,2,3,4]. Tiazolidinedioni su se istakli, kao

klinički efikasni insulinsenzitivirajući preparati, koji daju nadu da će biti moćno terapeutsko sredstvo u lečenju insulinske rezistencije [5,6]. Opšte je mišljenje da je insulinska rezistencija primarna odlika NIDDM. Insulinska rezistencija je udružena, a možda učestvuje u etiologiji nekoliko drugih stanja koja podrazumevaju gojaznost, hipertenziju, dislipidemiju, posebno hipertrigliceridemiju i nizak nivo HDL-holesterola, koronarnu bolest, hiperurikemiju, i sindrom policističnih ovarijuma.

Više ovih poremećaja je još 1988. godine prezentovao Reaven kao "Syndrom X" [7]. Relativni značaj insulinske rezistencije u etiologiji svakog od njih nije jasan, pošto su komponente sindroma i njihova pridružena oboljenja kompleksna i svaki je multifaktorijalne etiologije [8]. Fundamentalno pitanje je odrediti da li pojava insulinske rezistencije prethodi početku bolesti i predviđa njen budući razvoj. Kada je u pitanju NIDDM, postoji opšta saglasnost da je to slučaj u nekim populacijama, možda u svim, gde insulinska rezistencija predstavlja glavni odgovorni faktor u nastanku oboljenja. Kada je u pitanju koronarna bolest, prediktivni značaj insulinske rezistencije je manje jasan, ali nekoliko prospektivnih studija (Pariska, Framingemska, San Antonio, Finska) pokazuje da je prediktor koronarne bolesti insulinemija našte [9-14]. Manje je jasno, da li je ili ne insulinska rezistencija prediktor hipertenzije. Mada gojaznost nije bila navedena u originalnoj klasifikaciji oboljenja, datoj od strane Reavena, ona je udružena sa insulinrezistentnim stanjem i jedno je od stanja koje je prediktor razvoja insulinske rezistencije. Analizom

| Skracenicice |                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|
| NIDDM        | - insulinnezavisni dijabetes                        |
| FFA          | - neesterifikovane slobodne masne kiseline          |
| TNF          | - nekrozni tumorski faktor                          |
| PPAR         | - peroksisomalnim proliferatorom aktivisan receptor |
| IDDM         | - insulinzavisni dijabetes                          |
| PP1          | - protein-fosfataza 1                               |
| PTH          | - parathormon                                       |
| IRS1         | - supstrat insulinskog receptora 1                  |
| GFR          | - glomerularna filtracija                           |
| TG           | - trigliceridi                                      |
| GH           | - hormon rasta                                      |
| IGF          | - insulinu sličan faktor rasta                      |
| HGP          | - hepatična produkcija glikoze                      |

uticaja gojaznosti na insulinsku rezistenciju, došlo se do zaključka da je čak i umerena gojaznost, posebno kada je udružena sa centripetalnim rasporedom masnog tkiva (androidni tip), strogi prediktor razvoja insulinske rezistencije [14]. Gojaznost, već i umerena, praćena je poremećajem metabolizma lipida i povišenim nivoom neesterifikovanih slobodnih masnih kiselina u plazmi (FFA) [15]. Povišen nivo FFA takođe je dovođen u vezu sa NIDDM, dislipidemijom (posebno sa povećanom sintezom VLDL-holesterolu i triglicerida) i loše kontrolisanim insulinzavisnim dijabetesom (IDDM), odnosno svim stanjima koja su udružena sa insulinskom rezistencijom [16]. Ograničene prospektivne studije sugerišu da naše povišene vrednosti FFA, ulaze u kompeticiju s glikozom za isti put oksidacije, pa tako povećana oksidacija FFA, nastala zbog njihovog višeg nivoa u cirkulaciji, dovodi do smanjene oksidativne i neoksidativne potrošnje glikoze i do pogoršanja insulinske rezistencije [17,18]. Povišen nivo FFA, takođe, inhibira klirens insulina na nivou jetre, otežavajući vezivanje insulina na nivou hepatocita i time doprinosi povećanju hiperinsulinemije, pojačavajući prisutnu insulinsku rezistenciju. U ovakvim uslovima povećanog priliva FFA u jetru i izostanka inhibicije insulinom, može nastati povećana produkcija glikoze u jetri, što doprinosi ispoljavanju NIDDM. I povišen nivo triglicerida (TG) korelira sa povećanim rizikom od pojave NIDDM. Ustanovljeno je postojanje značajne povezanosti između hipertrigliceridemije, insulinske rezistencije i hiperinsulinemije u nedijabetičara, kao i da povećanje nivoa TG produbljuje insulinsku rezistenciju u ovih osoba. Smanjenje insulinske senzitivnosti jeste posledica nakupljanja TG ne samo u adipocitima već i u drugim ćelijama značajnim za preuzimanje glikoze iz cirkulacije, pri čemu se menjaju karakteristike membrane ovih ćelija, što dovodi do smanjenog korišćenja glikoze. Iako povišen nivo FFA dovodi do povećane sinteze TG u jetri, ipak (i kada se isključi njihov efekat) može se utvrditi i dalje prisustvo uticaja hipertrigliceridemije na produbljivanje insulin-

ske rezistencije, što govori o njenom nezavisnom uticaju [19]. Noviji podaci sugerišu da neodgovarajuće povišen nivo FFA nije samo manifestacija insulinske rezistencije na nivou masnih ćelija već može biti i primarni stimulatorni pokretač hipersekrecije insulina od strane beta-ćelija [18]. To sugeriše nove mogućnosti u etiologiji NIDDM, prema kojima kratke epizode povišenih vrednosti glikoze i FFA mogu početno stimulisati hiperinsulinemiju, tj. potencirati glikozom indukovanu insulinsku sekreciju, koja će potencirati insulinsku rezistenciju, pogoršavajući hiperlipoproteinemiju [20]. Ne treba zaboraviti da dugotrajno izlaganje beta-ćelija FFA dovodi do oštećenog odgovora na glikozom stimulisano sekreciju insulina [21].

Razmatrajući mnoga od navedenih zapažanja, postavlja se pitanje kakva je uloga genetike i faktora okoline u razvoju insulinske rezistencije. Insulin naše i potrošnja glikoze pokazuju strogo grupisanje unutar porodica, a distribucija "M" vrednosti (veličina potrošnje glikoze merena hiperinsulinemijskim-eugliemijskim klampom) pokazuje trimodalnu frekvenciju distribucije kod Žima Indijanaca i pothranjenih belaca, sugerišući mogućnost determinisanja glavnim komdominantnim genom. Istraživanja specifičnih mutacija, koje dovode do insulinske rezistencije, izvedena su od strane nekoliko grupa. Polimorfizam protein-fosfataze 1 (PP1) i FFA vezujućeg proteina 2 pokazao se udruženim sa insulinskom rezistencijom u različitim populacijama [22,23]. Ipak, nijedan od njih se ne može smatrati glavnim genom koji determiniše varijacije u insulinskoj rezistenciji određene populacije. Ostaje otvoreno pitanje da li postoje glavni geni ili je objašnjenje poligeno.

## B. Insulinska rezistencija u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji

Endokrini poremećaji, metabolički i hormonalni, ustanovljeni u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji rezultat su promena u kontroli sekrecije, transportu, perifernoj transformaciji ili vezivanju hormona za ciljne ćelije i oštećene funkcije bubrega kao endokrinog, ekskretornog i biodegradacionog organa, i najvažnijeg organa koji učestvuje u uspostavljanju stabilne unutrašnje sredine. Među endokrinim poremećajima, u čijoj patogenezi učestvuje hronična bubrežna insuficijencija, od kliničkog značaja su: deficit eritropoetina, 1,25(OH)<sub>2</sub>-D i gonadalnih hormona (testosterona i estrogena), hipersekrecija PTH, kortizola, glukagona, prolaktina i endorfina, kao i smanjena biološka aktivnost insulinu sličnih faktora rasta (IGF1 i IGF2) i pored povećane koncentracije hormona rasta (GH) i IGF u cirkulaciji (zbog prisustva IGF inhibitora ili izmenjene koncentracije IGF-vezujućih proteina) [24,25,26,27,22]. U novijim radovima se navodi i moguća uloga leptina, bilo u snižavanju gliko-

zom stimulisane sekrecije insulina, a time u poboljšanju glikozne tolerancije, ali i kao precipitirajući čini-lac u nastanku malnutricije, kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom [28,29,30,31].

Abnormalnosti u sekreciji i metabolizmu insulina, insulinskoj senzitivnosti ciljnih organa i njihov efekat na metabolizam ugljenih hidrata, proteina, i lipida imaju takođe važnu patofiziološku ulogu u nastanku određenih metaboličkih i nutricionih poremećaja karakterističnih za uremijski sindrom. Postoje tri osnovna patofiziološka fenomena vezana za insulin: insulinska rezistencija zbog defekta na post receptor-skom nivou [25,32]; smanjena sekrecija insulina zbog "oslepljenog" odgovora beta-ćelija na hiperglikemiju (glikozne toksčnosti) i prekomernog sadržaja jona kalcijuma u beta-ćelijama kao posledica sekundarnog hiperparatireoidizma [25,33,34]; redukovani klirens insulina, kako zbog renalnih tako i ekstrarenalnih mehanizama [35,36].

Istraživanja su pokazala da još na prereceptor-skom nivou transport insulina kroz kapilare mišića učestvuje u regulaciji insulinske senzitivnosti. Naime, akutno izlaganje povišenoj koncentraciji insulina, sa kontrolisanim kontraregulatornim hormonskim odgovorima, dovodi do povećane kapilarizacije mišića, što obezbeđuje povećanu insulinsku senzitivnost metaboličkog puta glukoze u skeletnim mišićima. U slučaju poremećaja hormonske ravnoteže insulin-antiinsulin, krajnji efekat na ciljnim ćelijama mišića ne ispoljava se samo u modifikaciji insulinskih receptora, ili na postreceptor-skom nivou, već i na prereceptor-skom nivou, obezbeđujući kapilarnu barijeru za translokaciju insulina u ekstracelularni prostor [37].

Insulin pomaže transport amino-kiselina i reguliše sintezu i degradaciju proteina [38]. Smanjena insulinska aktivnost, odnosno insulinska rezistencija, možda je odgovorna za abnormalan transport/metabolizam amino-kiselina i regulaciju metabolizma proteina u uremiji. Kod bolesnika sa uremijom postoje dokazi o učešću insulinske rezistencije u procesu regulacije degradacije proteina u mišićima, ista je povećana, dok proces insulinom stimulisane sinteze proteina nije izmenjen [39]. Becker je dokazao da u sekundarnoj, proteinsko-kalorijskoj malnutriciji, kod odraslih, može doći do poremećaja tolerancije glukoze, zbog pojave insulinske rezistencije, prekomerne produkcije GH, povećane koncentracije kataboličkih hormona u cirkulaciji (kortizola i kateholamina) i povećane koncentracije FFA u cirkulaciji [40].

Kod bolesnika na hemodijalizi, malnutricija je prisutna kod izvesnog broja bolesnika, iz više razloga. Pored neadekvatnog proteinskog i kalorijskog unosa, interkurentna oboljenja, efekti dijalizne procedure, hormonalni i metabolički poremećaji (insulinska rezistencija, smanjena biološka aktivnost IGF-a i povišen nivo kataboličkih hormona, antagonista insulina, kortizola, kateholamina, glukagona, PTH), mo-

gu dovesti do smanjene sinteze proteina i njihove povećane razgradnje. Od nedavno je poznato da je leptin, peptidni hormon, produkt gena odgovornog za gojaznost (ob gena), kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom značajno povišen i da se menja njegov odnos sa ukupnim procentom telesne masti, zbog čega se zaključuje da visok nivo leptina, delujući na centar sitosti u mozgu učestvuje u nastanku anoreksije i pogoršava proteinsko-energetsku malnutriciju. U toku euglikemijskog klampa, kod bolesnika sa NIDDM i bubrežnom insuficijencijom, ukupan procenat masnog tkiva, centripetalna gojaznost, pol, i bubrežna funkcija bile su nezavisne determinante nivoa leptina u plazmi, dok je insulinska rezistencija povećavala nivo leptina indirektno, povećavajući nivo insulina [31].

Insulinska rezistencija i hiperinsulinemija mogu, takođe, biti odgovorne za ubrzanu aterosklerozu i povećanu učestalost hipertenzije, koje su važni uzročnici mortaliteta i morbiditeta kod uremijskih bolesnika.

Poznato je da je insulin hormon koji ubrzava rast i otuda dokazi kako više terapijskih pristupa, kojima se omogućava poboljšanje insulinske senzitivnosti, dokazane klamp tehnikom, popravljaju linearni rast kod dece sa uremijom [26,29]. Mak je pokazao, u eksperimentalnom radu sa pacovima u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, koji su insulinrezistentni, da infuzija IGF1 stimuliše, odnosno popravljaju preuzimanje glukoze [41].

### **Mesto nastanka insulinske rezistencije u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji**

U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji insulinska rezistencija može nastati na nivou jetre, perifernih tkiva i bubrega, a njeni efekti su: prekomerna hepatična produkcija glukoze, smanjeno hepatično preuzimanje glukoze.

Bazalna hepatična produkcija glukoze (HGP), merena obeleženom glikozom, slična je kod uremičnih bolesnika i kontrolne grupe sličnog životnog doba. Čak je dokazano da hiperinsulinemija suprimira bazalnu hepatičnu produkciju glukoze za 90-95%, kako kod uremičnih bolesnika, tako i kod osoba u kontrolnoj grupi, što isključuje mogućnost rezistencije jetre na aktivnost insulina. Otuda ne izgleda da su povećana bazalna hepatična produkcija glukoze i povećana supresija, u toku hiperinsulinemije, odgovorne za insulinsku rezistenciju [42,43]. O povećanoj hepatičkoj produkciji glukoze (HGP) posle obroka, kod uremičnih bolesnika, nema radova, tako da ova mogućnost nije sasvim isključena.

Smanjeno preuzimanje glukoze od strane perifernih tkiva, primarno mišićnog i masnog, takođe je efekat insulinske rezistencije.

Mnogobrojne studije, najpre upotrebom tehnike perfuzije nadlaktice, a potom izvođenjem insulinske

klamp tehnike, u kombinaciji sa kateterizacijom vene femoralis, pokazale su da je insulinom posredovano preuzimanje glikoze od strane perifernih tkiva značajno niže kod uremijskih bolesnika, u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Kod istih bolesnika, kod kojih je ustanovljeno smanjeno preuzimanje glikoze od strane mišića nadlaktice, tehnikom indirektnog kalorimetrije konstatovano je smanjenje neoksidativnog metabolizma glikoze, što je inače glavni aficirani put intracelularne utilizacije glikoze u sindromu insulinske rezistencije [44]. Kako je masno tkivo odgovorno za preuzimanje samo 1-2% infundirane glikoze, to mišićno tkivo predstavlja primarno mesto odgovorno za insulinsku rezistenciju u uremijskih bolesnika [27, 28, 32]. Ovakav vid insulinske rezistencije objašnjava se defektom na postreceptorskom nivou, a najveće promene su, osim smanjenog preuzimanja glikoze, u smanjenoj fosforilaciji glikoze, smanjenom neoksidativnom glikoznom metabolizmu, zbog čega dolazi do smanjene sinteze glikogena u mišićima (defekt enzima glikogen sintetaze), a u manjoj meri je smanjena i glikozna oksidacija (zbog smanjene aktivnosti piruvat dehidrogenaze). Citokin  $TNF\alpha$ , vezivanjem za insulinske receptore, dovodi do regulacije "nadole" fosforilacije tirozina insulinskog receptora i supstrata insulinskog receptora-1 (IRS-1), uzrokujući insulinsku rezistenciju, tj. inhibiciju insulinskih receptora [23]. Defekt na nivou glikoznih transportera (GLUT4 najodgovorniji za glikozu) kod ovih bolesnika nije ustanovljen. Povećan glukozni priliv kroz heksozaminski biosintetski put može dovesti do insulinske rezistencije u skeletnim mišićima. Pretpostavlja se da su aktivacija heksozaminskog puta i nastanak insulinske rezistencije adaptivni mehanizmi, kojima se štiti insulinsenzitivno tkivo od prekomernog priliva glikoze [32]. Poremećen metabolizam lipida, dovodeći do povećanog nivoa FFA u plazmi, može povratno dovesti do izmenjenog preuzimanja glikoze od strane perifernih tkiva (ciklus glikoza-FFA) [15].

Smanjenje bubrežne produkcije glikoze i smanjeno preuzimanje glikoze od strane uremijskog bubrega sledeći je efekat insulinske rezistencije.

Najnoviji radovi u eksperimentalnoj, a odnedavno i u humanoj medicini, pokazuju da je bubreg odgovoran za 25% sistemske produkcije glikoze, tj on je važan glukoneogenetski organ kao i jetra. Bubrež je, takođe, odgovoran za uklanjanje glikoze iz organizma, 20% od ukupno uklonjene količine glikoze iz cirkulacije [43].

U hormonskoj regulaciji bubrežne produkcije glikoze, kao i njenog preuzimanja iz cirkulacije, insulin učestvuje kao snažan inhibitor, dok je epinefrin stimulator glukoneogeneze. U ovom, novom, svetlu uremija dovodi do gubitka renalne produkcije glikoze, a izostaje i preuzimanje glikoze od strane bubrega. Kako su oba ova procesa regulisana insulinom, to gubitak ciljnog organa za insulin logično dovodi do insulinske rezistencije [43].

Smanjenje metaboličkog klirensa insulina (renalnog i ekstrarenalnog) jeste jedan od efekata insulinske rezistencije.

Insulin se filtrira od strane glomerula i reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Renalni klirens cirkulišućeg insulina značajno prevazilazi veličinu glomerularne filtracije (GFR), što ukazuje na značajno preuzimanje i degradaciju insulina u peritubularnim epitelijalnim i endotelijalnim ćelijama. Peritubularno preuzimanje insulina povećava se sa smanjenjem bubrežne funkcije, sve dok se renalni klirens ne smanji ispod 15-20 ml/min. U ovoj tački metabolički klirens insulina naglo pada [27, 35, 36]. Smanjena degradacija insulina u ekstrarenalnim tkivima (jetra, mišići) takođe učestvuje u produžavanju poluživota insulina [43]. Teoretski, produžen poluživot insulina može uzrokovati hiperinsulinemiju, koja povratnom spregom može regulisati insulinske receptore i dovesti do insulinske rezistencije. No, kod uremijskih bolesnika samo kod polovine postoji hiperinsulinemija, dok je vezivanje insulina za receptore normalno. Otuda se niti abnormalna sinteza niti abnormalan katabolizam insulina ne mogu optužiti za insulinsku rezistenciju u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji.

### Zaključak

Pregledom najnovije literature, kao i na osnovu vlastitih saznanja, zaključujemo da je od značaja prisustvo smanjene insulinske senzitivnosti kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Iako je prisutna kod većine bolesnika, poremećaj tolerancije glikoze je dvostruko ređi. Ona je sigurno precipitirajući faktor prisutne dislipidemije, sa kojom, uz hipertenziju, čini klaster metaboličkog sindroma. Insulinska rezistencija je kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom odgovorna i za povećanu razgradnju proteina u mišićima, a preko hiperinsulinemije i porasta nivoa leptina i za anoreksiju, čime pogoršava već prisutnu malnutriciju.

### Literatura

1. Quon MJ, Butte AJ, Zarnowski MJ, Sesti G, Caushman SW, Taylor SI. Insulin receptor substrate 1 mediates the stimulatory effect of insulin on GLUT4 translocation in transfected rat adipose cells. *J Biol Chem* 1994;269:27920-24.
2. White MF. The insulin signalling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40:S2-S17.

3. Heesom KJ, Harbeck M, Kahn CR, Denton RM. Insulin action on metabolism. *Diabetologia* 1997;40:B3-B9.
4. O'Doherty R, Stein D, Foley J. Insulin resistance. *Diabetologia* 1997;40:B10-B15.

5. Chaiken RL, Eckert-Norton M, Pasmantier R, Boden G, Ryan I, Gelfand LA, et al. Metabolic effects of darglitazone, an insulin sensitizer, in IDDM subjects. *Diabetologia* 1995;38:1307-12.
6. Kumar S, Boulton AJM, Beck-Nielsen H, Berthezene F, Muggeo M, Persson B, et al. Troglitazone in the treatment of Type 2 diabetes: lessons from the first international trial. *Diabetologia* 1996;39:701-9.
7. Reaven MG. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
8. Reaven MG. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995;75: 473-86.
9. Fontbonne A, Eshwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronar heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from 11-year follow up of the Paris prospective study. *Diabetologia* 1989;32:300-94.
10. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl.2A):4-12.
11. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.
12. Reaven MG. The role of insulin resistance and hyperinsulinaemia in coronary heart disease. *Metabolism* 1992;41:16-9.
13. Pyorala K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9 1/2 year follow up of the Helsinki Policeman population. *Acta Med Scand Suppl* 1985;70:38-52.
14. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
15. Abbott WGH, Lilloja S, Young AA, Zawadzki JK, Yki-Jarvinen H, Christin L, et al. Relationship between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987;36:897-904.
16. Reaven GM, Chen YD. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:639-52.
17. Groop L, Bonadonna R, Delprato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-13.
18. Lyang Y, Buettger C, Berner DK, Matschinsky FM. Chronic effect of fatty acids on insulin release is not through the alteration of glucose metabolism in pancreatic beta-cell line (BHC9). *Diabetologia* 1997;40:1018-27.
19. Byrene CD, Wareham NJ, Brown DC, Clark PMS, Cox LJ, Day NE, et al. Hypertriglyceridaemia in subjects with normal and abnormal glucose tolerance: relative contributions of insulin secretion, insulin resistance and suppression of plasma non-esterified fatty acids. *Diabetologia* 1994;37:889-96.
20. Reaven MG. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
21. Zhou YP, Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1584-90.
22. King MJ, Sale GJ. Insulin-receptor phosphotyrosil-protein phosphatases. *Biochem J* 1988; 256:893-902.
23. Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ* 1993;313:385-88.
24. Mak RH, De Fronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992;61:377-82.
25. Mak RH, Haycock GB and Chanler C. Insulin and growth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1994;8:309-12.
26. Mak RHK. Renal disease, insulin resistance, and glucose intolerance. *Diabetes Reviews* 1994; 2:1927.
27. Shmitz O, Orskov L, Lund S, Moller N, Christiansen JS, Orskov H. Glucose metabolism in chronic renal failure with reference to GH treatment of uremic children. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:53-9.
28. Fouque D. Insulin-like growth factor 1 resistance in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:133-7.
29. Howard JK, Lord GM, Clutterbuck EJ, Gbatei MA, Pussey CD, Bloom SR. Plasma immunoreactive leptin concentration in end-stage renal disease. *Clin Sci* 1997;93:119-26.
30. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisber LS, Kurnik BR, et al. Plasma leptin is partly cleared by kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-5.
31. Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M, Maekawa K, Hiura Y, Tanaka S, et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:676-9.
32. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, Rovira A, Chen JJ, Leggett-Frazier N, et al. Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol* 1991;261:E87-94.
33. Fadda GZ, Hajjar SM, Perna AF, Zhou XJ, Lipson LG, Massary SG. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991;87:255-61.
34. Mak RHK, Chang S, Xie HW. 1,25 dihydroxycholecalciferol reverses insulin resistance and hypertension in the uremic rat (Abstract). *Pediatr Res* 1991;29:346A.
35. Navalesi R, Pilo A, Lenzi S, Donato L. Insulin metabolism in chronic uremia and in the anephric state: effect of the dialysis treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;40:70-85.
36. Regeur L, Faber OK and Binder C. Plasma C-peptide in uremic patients. *Scand J Clin Invest* 1978;38:771-5.
37. Holmang A, Jennische E, Bjorntorp P. Rapid formation of capillary endothelial cells in rat skeletal muscle after exposure to insulin. *Diabetologia* 1996;39:206-12.
38. De Fronzo RA, Smith D. Is glucose intolerance harmful for the uremic patients? *Kidney Int* 1985;28 (Suppl 17):S88-96.
39. Davis TA, Karl IE, Tegtmeyer ED, Osborne DF, Klahr S, Harter HR. Muscle protein turnover: effects of exercise training and renal insufficiency. *Am J Physiol* 1985;248:E337-45.
40. Backer DI. The endocrine responses to protein calorie malnutrition. *Ann Rev Nutr* 1983;3:186-7.
41. Mak RHK. Insulin resistance but IGF-1 sensitivity in chronic renal failure. *Am J Physiol* 1996;271(1 Pt 2):F114-9.

42. Mitrakou A, Plantanisiotis D, Vlachos L. Increased renal glucose production in insulin dependent diabetes (IDDM): contribution to systemic glucose appearance and effect of insulin repletion. *Diabetes* 1996;45 (Suppl 2): 33A (Abstract).

43. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilisation: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997;40:749-57.

44. Foss MC, Gouveia LM, Neto MM, Paccola GM, Piccinato CE. Effect of hemodialysis on peripheral glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73:48-53.

### Summary

#### Introduction

This paper presents new investigations of abnormal insulin action in patients with chronic renal failure. Reduced tissue sensitivity to insulin action and the effects of the impairments on carbohydrate, protein and lipid metabolism have important pathophysiological implications in the genesis of the uremic syndrome. We analyzed confounding factors of reduced insulin sensitivity and potential sites of insulin resistance.

#### Insulin resistance in humans

Insulin resistance is associated with a number of metabolic and vascular abnormalities known as "syndrome X" or metabolic syndrome. Other features include obesity, particularly truncal distribution, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), hypertension, a specific dyslipidemia with raised triglyceride concentrations and a high low-density lipoprotein: high-density lipoprotein ratio, and hyperuricemia. These features, are all associated with accelerated atherogenesis and cardiovascular disease, the main cause of premature mortality. Some genetic (mutations affecting postreceptor signalling pathways) and environmental factors that could contribute to insulin resistance are discussed.

#### Insulin resistance in chronic renal failure

The most prominent metabolic disturbance in uremic patients is insulin resistance due to a post-receptor defect. Insulin

Key words: Insulin Resistance; Kidney Failure, Chronic; Uremia + etiology; Hyperinsulinemia

secretion is also impaired, because the pancreatic beta-cell response to hyperglycemia is blunted. Insulin clearance by renal and extrarenal mechanisms is reduced.

#### Possible sites of insulin resistance in terminal renal failure

Increase in hepatic glucose production or impaired hepatic glucose uptake were overestimated. Impaired glucose uptake by peripheral tissues, primarily muscle and adipose tissue, has been extensively studied, and there is abundant evidence in patients with chronic renal failure. Decrease in renal glucose production would lead to a decrease in glucose appearance in circulation and decrease of insulin sensitivity.

#### Conclusion

Cellular basis for insulin resistance in uremic patients is, however, unknown. It is now recognized that insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscles and in other peripheral tissues is reduced. Although the majority of uremic patients are insulin resistant and about half of them are glucose intolerant, they are rarely diabetics. But, there are clinical implications of abnormal insulin metabolism in uremia. Cardiovascular complications are the most important consequences and significant cause of mortality in these patients.

Rad je primljen 15. III 1999.

Prihvaćen za štampu 24. III 1999.

BIBLID.0025-8105.(2000):LIII:1-2:45-50.