

STRESZCZENIE

Wstęp: Insulinooporność i hiperinsulinemia, jako nieodłączne komponenty zespołu metabolicznego, wiążą się ściśle także z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Ich negatywny, wielokierunkowy wpływ obejmuje zarówno zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, jak i płytek krwi. Mechanizmy powstawania hiperinsulinemii i insulinooporności prowadzą do dysfunkcji wazodylatacyjnej śródbłonna oraz przesunięcia równowagi w kierunku tendencji prozapalnych i prozakrzepowych. Ponadto insulinooporność oraz hiperinsulinemia zwiększają także aktywność agregację płytek krwi, co wraz z dysfunkcją śródbłonna zwiększa predylekcję do chorób sercowo-naczyniowych. Wśród osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w związku z nasiloną agregacją, która ma swoją genezę zarówno w śródbłonu, jak i płytkach krwi istotną kwestią jest farmakologiczna profilaktyka incydentów sercowo-naczyniowych. Interwencje farmakologiczne o działaniu przeciwwzakrzepowym/przeciwapagregacyjnym u osób z cukrzycą ograniczone są jednak ze względu na zmniejszoną reaktywność płytek krwi na kwas acetylosalicylowy. Stan hiperinsulinemii i insulinooporności, poprzedzający pełnoobjawową cukrzycę i jego wpływ na inne zaburzenia metaboliczne, prowadzące do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest w dalszej mierze przedmiotem licznych dyskusji i pozostaje nie w pełni wyjaśniony.

Cel pracy: Celem badania było porównanie funkcji wazodylatacyjnej śródbłonna w podgrupach osób młodych, klinicznie zdrowych z prawidłowymi poziomami glikemii na czczo, cechujących się insulinoopornością i hiperinsulinemią. Scharakteryzowano także fenotyp śródbłonna pod względem jego aktywności przeciwzapalnej, antyagregacyjnej oraz antyangiogennej i dokonano oceny jakościowych zmian w wybranych aspektach funkcji płytek krwi, w tym ich reaktywności na kwas acetylosalicylowy. Weryfikacja antyagregacyjnego wpływu kwasu acetylosalicylowego przy współistnieniu zaburzeń działania insuliny została przeprowadzona w kontekście braku jego skuteczności klinicznej w cukrzycy. Ponadto celem badania stała się także ocena konieczności przeprowadzenia przesiewowych badań w kierunku tych patologii, jako czynników ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych u osób młodych.

Materiał i metody: Do badania zostało włączonych 79 zdrowych mężczyzn w wieku 18-40 lat. Zostali oni poddani dwóm niezależnym podziałom na osoby wykazujące podwyższone stężenie insuliny i normoinsulinemiczne oraz na osoby insulinooporne

i insulinooporne. Kryterium wyłączenia stanowiły choroby przewlekłe, mogące negatywnie wpływać na czynnościową funkcję śródbłonna naczyniowego, czy parametry funkcji płytek krwi. Po badaniu podmiotowym i przedmiotowym dokonano oceny parametrów biochemicznych, wybranych parametrów funkcji płytek krwi, markerów prozapalnych, prozakrzepowych i angiogennych śródbłonna naczyniowego, parametrów szlaku tlenu azotu, markerów stresu oksydacyjnego a także wybranych elementów układu RAA. Dokonano również oceny czynnościowej śródbłonna naczyniowego, badając zdolność tętnicy ramiennej do rozkurczu po bodźcu niedokrwiennym (FMD) przed i po podaży L-arg, jako substratu dla syntazy tlenu azotu, a także dokonano oceny sztywności naczyń, określając szybkość propagacji fali tętna (PWV). Powtórzenia algorytmu dokonano po trwającej 4 dni interwencji z kwasem acetylosalicylowym (75mg/dzień).

Na badanie uzyskano zgodę o sygnaturze KB/nr7/2014 wydaną przez Komisję Bioetyczną przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodka Badawczo-Rozwojowym.

Wyniki uzyskane w trakcie badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica 10.0 StatSoft®.

Wyniki: Badane grupy były homogenne pod względem parametrów demograficznych. W grupie osób hiperinsulinemicznych wykazano tendencję do wyższych wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, a wśród osób insulinoopornych zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze było wyższe niż u osób bez zaburzeń w wydzielaniu czy wrażliwości na hormon. W badaniu wykazano, że osoby hiperinsulinemiczne oraz insulinooporne cechowały się proaterogennym profilem lipidowym. U osób insulinoopornych wykazano zwiększone stężenie P-selektyny. Osoby insulinooporne i hiperinsulinemiczne wykazywały zwiększone stężenia TXB2 oraz większą aktywność agregacyjną płytek pod wpływem agonistów (kwasu arachidonowego i ristocetyny). U osób z hiperinsulinemią wykazano ponadto zmniejszone stężenia VEGF. Grupa hiperinsulinemiczna i insulinooporna cechowała się zwiększeniem współczynnika tiałowego po interwencji z kwasem acetylosalicylowym.

Wnioski: W populacji potencjalnie zdrowych młodych osób rysuje się tendencja do inicjacji zaburzeń metabolicznych obejmujących wydzielanie i wrażliwość na insulinę oraz dyslipidemii, co zdaje się także predysponować stanu przed nadciśnieniowego. U osób z insulinoopornych wykazano zwiększenie aktywności płytek krwi, a u hiperinsulinemicznych także zmniejszenie odpowiedzi antyagregacyjnej na kwas acetylosalicylowy w porównaniu do osób bez zaburzeń. W badaniu wykazano zmniejszone

działanie promujące proliferację przez insulinę u osób hiperinsulinemicznych. Potwierdzono także, że osób z zaburzeniami wydzielania i wrażliwości na insulinę kwas acetylosalicylowy wywiera korzystny efekt antyoksydacyjny.