

VIRUSNE INFEKCIJE - RIZIČNI ČIMBENIK ZA RAZVOJ ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2?

Gašparini, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:702914>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Gašparini

VIRUSNE INFEKCIJE – RIZIČNI ČIMBENIK ZA RAZVOJ ŠEĆERNE

BOLESTI TIP 2

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dora Gašparini

VIRUSNE INFEKCIJE – RIZIČNI ČIMBENIK ZA RAZVOJ ŠEĆERNE

BOLESTI TIP 2

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: doc. dr. sc. Tamara Turk Wensveen, dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Goran Poropat, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 18. lipnja 2020. godine na Katedri za internu medicinu,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Felix Wensveen

2. doc. dr. sc. Đurđica Cekinović, dr. med.

3. prof. dr. sc. Bojan Polić, dr. med.

Rad sadrži 46 stranica, 2 slike i 193 literaturna navoda.

Zahvaljujem svojim roditeljima, braći, prijateljima i prijateljicama na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružili tijekom cijeloga života te jer su mi olakšali i uljepšali svaki trenutak tijekom ovih šest godina studija medicine.

Veliku zahvalnost dugujem i svojoj mentorici doc. dr. sc. Tamari Turk Wensveen na pristupačnosti, otvorenosti i strpljenju te na uloženom vremenu i izuzetnom trudu tijekom izrade diplomskog rada, ali i tijekom svakog oblika naše znanstveno-akademske suradnje.

Sadržaj

UVOD	1
SVRHA RADA	4
PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	4
Imunološki sustav i sustav endokrinih žlijezda – odnos i interakcije.....	4
Što se događa s vrijednostima glukoze u plazmi tijekom infekcije?.....	7
Virusna infekcija – pogoršanje kliničke slike i prognoze bolesnika sa šećernom bolesti.....	12
Infekcija i šećerna bolest – što je uzrok, a što posljedica?	14
Molekularni mehanizmi u podlozi	17
RASPRAVA	22
ZAKLJUČCI	26
SAŽETAK	27
SUMMARY	28
LITERATURA	29
ŽIVOTOPIS	46

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

2HG (engl. *2-hour glucose*) – glukoza nakon 2 sata (od započinjanja OGTT-a)

ADA (engl. *American Diabetes Association*) – Američko društvo za dijabetes

ALT – alanin aminotransferaza

AMP (engl. *adenosine monophosphate*) – adenzin monofosfat

AMPK (engl. *AMP-activated protein kinase*) – AMP-om aktivirana protein kinaza

Cbl/Cbl-b – ligaza casitas B staničnog limfoma

CD (engl. *cluster of differentiation*) – biljeg diferencijacije

CD2AP (engl. *CD2-associated proteins*) – proteini povezani s CD2

CDC (engl. *Center for Disease Control and Prevention*) – Centar za kontrolu i prevenciju bolesti

CMV – citomegalovirus

COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) – infektivna bolest uzrokovana koronavirusom identificiranim 2019. godine

FPG (engl. *fasting plasma glucose*) – glukoza u plazmi natašte

GGT – γ -glutamiltransferaza

GLUT – transporter za glukozu

HbA_{1c} – hemoglobin A_{1c}

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HDL (engl. *high density lipoprotein*) – lipoprotein visoke gustoće

HIV – virus humane imunodeficijencije

IFG (engl. *impaired fasting glucose*) – poremećaj glukoze natašte

IFN – interferon

IGT (engl. *impaired glucose tolerance*) – poremećena tolerancije glukoze

I κ K β – I κ B kinaza β

IL – interleukin

ILC (engl. *innate lymphoid cells*) – urođene limfoidne stanice

IR – inzulinska rezistencija

IRS – supstrat inzulinskog receptora

JAK-STAT (engl. *the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*) – Janus kinaza i signalni transduktor i aktivator transkripcije

JNK – c-Jun NH₂-terminalna kinaza

LCMV (engl. *lymphocytic choriomeningitis virus*) – virus limfocitnog koriomeningitisa

LDH – laktat dehidrogenaza

mCMV – mišji citomegalovirus

MERS (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*) – Bliskoistočni respiratorni sindrom

mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) – ciljna molekula rapamicina u sisavaca

mTORC (engl. *mammalian target of rapamycin complex*) – kompleks ciljne molekule rapamicina u sisavaca

NK (engl. *natural killer*) – prirodno ubilačke

OGTT (engl. *oral glucose tolerance test*) – oralni test opterećenja glukozom

PI3K (engl. *phosphoinositide 3-kinase*) – fosfatidilinozitolna kinaza

PIP3 (engl. *phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*) – fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat

PKB – protein kinaza B

PP2C (engl. *protein phosphatase 2C*) – protein fosfataza 2C

SARS (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*) – teški akutni respiratorni sindrom

SOCS (engl. *suppressor of cytokine signaling*) – supresor citokinskog signaliziranja

T_H (engl. T helper) – T pomoćnički

TNF (engl. *tumor necrosis factor*) – čimbenik tumorske nekroze

Tyk2 (engl. *tyrosine kinase 2*) – tirozin kinaza 2

VAT (engl. *visceral adipose tissue*) – visceralno masno tkivo

UVOD

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*), kronična progresivna metabolička bolest, globalni je javnozdravstveni problem koji se često naziva 'pandemijom 21. stoljeća'. Naime, danas u svijetu više od 460 milijuna odraslih osoba ima dijagnozu šećerne bolesti (1), a procjenjuje se da će do 2045. godine ova brojka narasti na čak 700 milijuna (1). Pojmom šećerne bolesti obuhvaćeno je niz različitih kliničkih entiteta: šećerna bolest tipa 1 (apsolutni nedostatak inzulina koji može biti imunoso posredovan ili idiopatski), šećerna bolest tipa 2 (relativni nedostatak inzulina uslijed inzulinske rezistencije (IR) u jetri i skeletnim mišićima s poremećajem u sekreciji inzulina ili bez njega), ostali specifični tipovi šećerne bolesti (genetski uvjetovan poremećaj u funkciji β stanica, genetski uvjetovan poremećaj u djelovanju inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, bolesti ostalih endokrinih žlijezda, poremećaj kao posljedica uzimanja lijekova ili djelovanja kemijskih tvari, poremećaj uzrokovan infekcijama, rijetki imunološki posredovani tipovi i šećerna bolest kao dio različitih genetskih sindroma) te gestacijski dijabetes (šećerna bolest koja se javlja samo u trudnoći) (2). Iako se prethodno patofiziologija šećerne bolesti tipa 2 temeljila na 'trijumviratu' promjena koje su obuhvaćale skeletni mišić, jetru i β stanice gušterače, DeFronzo (3) ju je 2009. godine upotpunio teorijom ominusnog ('zloslutnog') okteta. Ubrzana lipoliza u adipocitima, nedostatak ili rezistencija inkretina u gastrointestinalnom traktu, povećano lučenje glukagona iz α stanica gušterače, povećana reapsorpcija glukoze u bubregu i IR u mozgu igraju važnu ulogu u razvoju poremećene tolerancije glukoze (engl. *impaired glucose tolerance*, IGT) (3). U samoj srži patofiziologije šećerne bolesti nalaze se promjene koje se odvijaju u skeletnom mišiću, jetri i bijelom masnom tkivu. U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 IR u navedena tri organa dovodi do smanjenja unosa glukoze u stanice, smanjenja

skladištenja glukoze u obliku glikogena u jetri i mišićima, do povećanja glukoneogeneze u jetri te do poremećaja u supresiji lipolize u masnom tkivu, a konačni rezultat navedenih promjena je hiperglikemija u organizmu (4).

Prema smjernicama Američkog društva za dijabetes (engl. *American Diabetes Association*, ADA), za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti potreban je barem jedan od sljedećih dijagnostičkih kriterija: vrijednosti glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) $\geq 7,0$ mmol/L ili vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata od započinjanja testa opterećenja glukozom (engl. *2-hour glucose*, 2HG; engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L ili udio glikiranog hemoglobina (Hb) A_{1c} $\geq 6,5\%$ ili simptomi hiperglikemije uz izmjerenu vrijednost glukoze u plazmi $\geq 11,1$ mmol/L (5). Međutim, u pojedinaca čije razine glukoze u plazmi ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za šećernu bolest, a previsoke su da bi se smatrale urednim nalazom postoji stanje koje nazivamo predijabetes. Predijabetes je obilježen vrijednostima FPG-a između 5,6 mmol/L i 6,9 mmol/L – tzv. poremećaj glukoze natašte (engl. *impaired fasting glucose*, IFG) ili vrijednostima 2HG-a između 7,8 mmol/L i 11,0 mmol/L – tzv. IGT ili udjelom HbA_{1c}-a između 5,7 i 6,4% (5). Budući da je predijabetes reverzibilno stanje, u kojem se još uvijek može spriječiti razvoj šećerne bolesti, cilj je mnogih znanstvenika odrediti točku u kojoj stanje predijabetesa nepovratno prelazi u šećernu bolest te način na koji bi se moglo utjecati na istu.

Patogeneza šećerne bolesti tipa 2, dakle, još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Različiti rizični čimbenici povezani s razvojem šećerne bolesti tipa 2 jesu: pozitivna obiteljska anamneza (6,7), pripadnost određenim rasnim i etničkim skupinama (8), prekomjerna tjelesna masa (9,10), centralna ili abdominalna pretilost (11), veća porođajna masa i povećana tjelesna masa tijekom djetinjstva (12-4), sjedilački način života (15), pušenje (16), poremećaji spavanja (17), nezdrava prehrana (18) te

prisustvo gestacijskog dijabetesa (19), kardiovaskularnih bolesti (20), hiperuricemije (21), sindroma policističnih jajnika (22) i metaboličkog sindroma (23) u osobnoj anamnezi. Ipak, samo pojedini od navedenih rizičnih čimbenika uvršteni su u kriterije za probir na predijabetes i šećernu bolest tipa 2 u ADA-inim smjernicama. Probir se preporučuje u odraslih osoba u slučaju prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti (indeks tjelesne mase $> 25 \text{ kg/m}^2$) s jednim ili više od sljedećih rizičnih čimbenika: (a) šećerna bolest u krvnog srodnika u prvom koljenu, (b) pripadnost rasi ili etničkoj skupini visokog rizika (Nativni Amerikanci, Afroamerikanci, Latinoamerikanci, Azijski Amerikanci, pripadnici pacifičke otočne rase), (c) kardiovaskularna bolest u osobnoj anamnezi, (d) arterijska hipertenzija ($> 140/90 \text{ mmHg}$ ili antihipertenzivno liječenje u tijeku), (e) vrijednosti kolesterola vezanog za lipoproteine visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*, HDL) $< 0,90 \text{ mmol/L}$ i/ili vrijednosti triglicerida $> 2,82 \text{ mmol/L}$, (f) sindrom policističnih jajnika u osobnoj anamnezi, (g) tjelesna neaktivnost, (h) ostala klinička stanja povezana s IR-om (poput *acanthosis nigricans*) (5). Probir je potrebno započeti u dobi od 45 godina, a ako je nalaz uredan, testiranje je potrebno ponavljati barem svake tri godine (5). Iznimka su žene s gestacijskim dijabetesom u osobnoj anamnezi te se njima preporučuje doživotno testiranje u trogodišnjim intervalima (5). Ako se probirom ustanovi predijabetes, bolesniku je potrebno preporučiti kontrolu glikemije barem jednom godišnje (5). Na ovaj način omogućeno je sustavno praćenje osoba pod povećanim rizikom i pravovremeno započinjanje liječenja bolesnika u kojih se šećerna bolest dokaže.

Kronične nezarazne bolesti, a time i šećerna bolest i njezini komorbiditeti, vodeći su uzrok smrti u svijetu. Važno je napomenuti da je više od 70% smrtnih ishoda u svijetu uzrokovano kroničnim nezaraznim bolestima (24). U razvijenim zemljama, zdravstvena skrb usmjerena je na prevenciju, dijagnosticiranje i liječenje kroničnih nezaraznih

bolesti. Međutim, zarazne bolesti i dalje su sveprisutne u svakodnevnom kliničkom radu. Infekcije gornjeg dišnog sustava, neovisno o etiologiji, vodeći su uzrok posjeta liječniku (25). Znanstvenici su prepoznali infekcije kao jedan od potencijalnih rizičnih čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, odnosno kao 'događaj' koji pretvara stanje predijabetesa u šećernu bolest.

SVRHA RADA

Pregled literature o utjecaju infekcija, s naglaskom na infekcije virusne etiologije, na vrijednosti glukoze u plazmi i promjene inzulinske osjetljivosti u perifernim organima pružit će odgovor na pitanje je li zaista virusna infekcija rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Preduvjet za predmnijevanu povezanost je postojanje interakcija između imunološkog i endokrinološkog sustava, a s obzirom na to da postoji niz teorija i različitih mehanizama kojima virusna infekcija u bolesnika s predijabetesom može pridonijeti gubitku glikemijske kontrole, znanstveni dokazi istih bit će izneseni u ovome radu. Poimanje virusne infekcije kao rizičnog čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2 utjecao bi značajno na klinički pristup bolesnicima s predijabetesom i virusnom infekcijom.

PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Imunološki sustav i sustav endokrinih žlijezda – odnos i interakcije

Iako su osnovne funkcije i način djelovanja imunološkog sustava i endokrinog sustava potpuno različiti, recentni podatci iz literature ukazuju na blisku suradnju ova dva vrlo važna organska sustava (26). Hormoni i citokini zajednički utječu na periferne organe nakon susreta s uzročnikom infekcije te na taj način dovode do promjena u razinama hormona, hranjivih tvari i elektrolita u krvi. Složenosti njihovog odnosa dodatno doprinosi endokrina regulacija rada imunološkog sustava. Glukoza je vrlo važan izvor

energije stanica imunološkog sustava o čemu svjedoči podatak da, čak i u odsustvu upalnog stanja, na imunološki sustav otpada oko 20% energije. U upali infektivne etiologije potrošnja energije može narasti do 30% uslijed aktivacije i proliferacije stanica te prijelaza na glikolitičku razgradnju i anabolički metabolizam (27-9). Tijekom infekcije brzi imunološki odgovor usmjeren protiv uzročnika infekcije predstavlja prioritet pred energetsom učinkovitošću organizma (28). Hormoni masnoga tkiva mogu poticati ili inhibirati imunološki odgovor tijekom infekcije ovisno o raspoloživosti hranjivih tvari (30), dok citokini mogu utjecati na regulaciju metaboličkih procesa poput osjećaja gladi, tjelesne temperature, unosa glukoze i sinteze hormona (31-3). Pojedini hormoni, poput inzulina, mogu izravno djelovati na funkciju stanica imunološkog sustava (32,33).

U odsustvu infekcije potrošnja energije i razina metaboličke aktivnosti stanica imunološkog sustava treba biti snižena na održivi nivo, a to pažljivo regulira sustav endokrinih žlijezda. Ovisno o količini hranjivih tvari u organizmu, bijelo masno tkivo sudjeluje u procesu regulacije metaboličke aktivnosti lučenjem adipokina – adiponektina i leptina. Ako se količina lipida u masnom tkivu smanji, primjerice tijekom dugotrajnog gladovanja, adipociti izlučuju adiponektin kao signal organizmu da je potrebno smanjiti metaboličku aktivnost i povećati energetska učinkovitost (34). U slučaju povećane raspoloživosti hranjivih tvari, dolazi do nakupljanja lipida u adipocitima i lučenja leptina koji povećava metabolizam glukoze, inhibira lipogenezu i dovodi do osjećaja sitosti inhibirajući osjetljivost neurona na grelin (34,35). Osim ovih dobro poznatih funkcija, adipokini reguliraju rad imunološkog sustava. Receptori za adiponektin izraženi su na površini većine stanica imunološkog sustava, posebice na M2, protuupalnim makrofagima (36). Adiponektin na ovaj način inhibira proizvodnju proupalnih citokina poput interleukina (IL) 6 i čimbenika tumorske nekroze (engl.

tumour necrosis factor, TNF), a potiče proizvodnju protuupalnih citokina poput IL-10 i IL-1R α iz makrofaga i dendritičkih stanica (37). Usto, adiponektin izravno inhibira funkciju prirodnoubilačkih (engl. *natural killer*, NK) stanica, T stanica i limfocita B (37-9). U ljudi se smanjene razine adiponektina u krvi povezuju s razvojem pretilosti, IR-a i šećerne bolesti tipa 2 (40-3). S druge strane, receptorski signal za IL-6 i leptin provode se putem signalnog puta Janus kinaze 2 i signalnog transduktora i aktivatora transkripcije 3 (engl. *the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3*, JAK2-STAT3) pa obje molekule potiču proliferaciju i preživljenje T stanica, kemotaksiju neutrofila, diferencijaciju NK stanica te lučenje IL-6 i TNF-a iz makrofaga (44-8). Na mišjem modelu odsustvo leptina ili njegovih receptora dovodi do razvoja pretilosti i istovremenog značajnog smanjenja u broju cirkulirajućih limfocita T, NK stanica i dendritičkih stanica (49). U pretilih ljudi postoje povišene razine leptina u krvi, a one pozitivno koreliraju s vrijednostima proupalnih citokina, fagocitozom i upalnim odgovorom T pomoćničkih stanica 1 (engl. *T helper 1*, T_{H1}) (35,50). Ostali adipokini povezani s razvojem IR-a su rezistin, retinol-vezujući protein 4 i angiotenzinogen (51-3).

U uvjetima homeostaze u organizmu u tkivima prevladavaju M2 makrofagi, urođene limfoidne stanice tipa 2 (engl. *innate lymphoid cells type 2*, ILC2), eozinofili, NKT stanice i regulacijske T stanice (54). Citokini podrijetla ovih stanica utječu na unos hranjivih tvari u stanice, koje ne pripadaju imunološkom sustavu, i sprječavaju razvoj IR-a (30,54). Pretilost je stanje obilježeno kroničnom sustavnom upalom niskoga stupnja uslijed nakupljanja proupalnih stanica imunološkog sustava u visceralnom masnom tkivu (engl. *visceral adipose tissue*, VAT) (30,55). Naime, hipertrofija adipocita popraćena je nakupljanjem stanica T_{H1} upalnog odgovora, kao što su CD8⁺ T stanice i M1 makrofagi (30). Ove stanice proizvode i luče citokine poput TNF-a, IL-6

i IL-1 β u sustavni krvotok i na taj način dovode do razvoja IR-a (54). Mehanizam ove pojave temelji se na modifikaciji unutarstaničnog signalnog puta receptora za inzulin čime se smanjuje provođenje signala u tkivima osjetljivim na inzulin (56-9). U posljednjih nekoliko godina prepoznat je značaj VAT-a u razvoju IR-a (55,57,58). Sastav VAT-a razlikuje se ovisno o stanju uhranjenosti organizma te tako u masnom tkivu normouhranjenih osoba dominiraju makrofagi protuupalnog fenotipa, tzv. M2 makrofagi, koji otpuštaju citokine poput IL-4 i IL-13 (57,60). Pretilost uzrokovana povećanim unosom hranjivih tvari uzrokuje polarizaciju makrofaga u proupalni ili M1 fenotip (61). Nekrotične promjene i metabolički stres adipocita uzrokuje lokalno stvaranje proupalnih čimbenika, kao što su leukotrieni, stanični detritus i citokini podrijetla NK stanica, u VAT-u (55,62,63). Navedeni proupalni čimbenici induciraju M1 polarizaciju makrofaga koji zatim oslobađaju TNF i IL-1 β te time doprinose razvoju IR-a (30). Interakcije imunološkog i endokrinog sustava preduvjet su svih promjena koje se odvijaju u organizmu tijekom infekcije, a dovode do promjena vrijednosti glukoze u plazmi i konačno do gubitka glikemijske kontrole.

Što se događa s vrijednostima glukoze u plazmi tijekom infekcije?

Kompleksni sustav interakcija imunološkog i endokrinog sustava dodatno se komplicira u slučaju prisustva uzročnika infekcije. Tijekom infekcije organizam je suočen s izazovom jer treba povećati metabolizam za optimalan prirodni i stečeni imunološki odgovor, a istovremeno ograničiti raspoloživost hranjivih tvari uzročniku infekcije (27,64-6). Proupalni citokini poput TNF-a, IL-8 i interferona (IFN) γ smanjuju inzulinsku osjetljivost tijekom kronične sustavne upale u bolesnika s pretilošću (54). Iako infekcija može dovesti do hipoglikemije ili hiperglikemije, većina infekcija dovodi samo do IR-a popraćenog euglikemijom (bez promjena FPG-a ili 2HG-a), s iznimkom teških infekcija poput stanja sepse (67). U bolesnika inficiranih virusom humane

imunodeficijencije (HIV) i u onih s blagim ili srednje teškim akutnim respiratornim infekcijama dolazi do povišenja razine inzulina u krvi bez promjena u razini glukoze u plazmi (33,68). Na mišjem modelu u normouhranjenjih životinja, iste su promjene u vidu indukcije sustavnog IR-a bez gubitka glikemijske kontrole, uočene kod infekcije citomegalovirusom (CMV), virusom limfocitnog koriomeningitisa (engl. *lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) ili virusom influence (33). U podlozi nepromijenjenih razina glukoze leži kompenzacijsko lučenje inzulina iz β stanica gušterače (33). S obzirom na to da hiperglikemija najčešće nije rezultat IR-a, vjerovalo se da upalni medijatori na ovaj način preusmjeravaju hranjive tvari, prije svega glukozu, iz jetre i mišića prema stanicama imunološkog sustava (69). Međutim, unos glukoze u stanice u uvjetima gladovanja većim je dijelom posredovan mehanizmima neovisnima o inzulinu, a većina organa koristi metabolite glukoze i u prisustvu i u odsustvu inzulina (70,71). Usto, stanice ovisne o glukozu, poput neurona i stanica imunološkog sustava, na svojoj površini eksprimiraju transportere visokog afiniteta za glukozu koji im omogućuju da iskorištavaju glukozu iz krvi, čak i kad su njezine razine niske (72).

Zanimljivo je da signalni putevi kostimulacijske molekule biljega diferencijacije 28 (engl. *cluster of differentiation 28*, CD28) na T stanicama i receptora za inzulin konvergiraju u fosfatidilinozitolnoj kinazi (engl. *phosphoinositide 3-kinase*, PI3K) (73,74) te time dolazi do povećanja ekspresije transportera za glukozu (GLUT) i do povećanja anaboličkog metabolizma (73,75,76). Inzulin igra prominentnu ulogu u antivirusnom T staničnom odgovoru te je to uspješno dokazano na mišjem modelu (32,33). Na površini aktiviranih CD4⁺ i CD8⁺ T stanica povećana je ekspresija receptora za inzulin, a tijekom prvog susreta s antigenom stimulacija ovih receptora dovodi do povećanja proliferacije, proizvodnje citokina i citotoksičnosti navedenih stanica. Odsustvo receptora za inzulin na površini T stanica povezano je s povećanjem

letaliteta nakon infekcije virusom influence na mišjem modelu (32). Injekcija bazalnog inzulina tijekom infekcije CMV-om potiče antivirusni odgovor CD8⁺ T stanica (33). Prevenција infekcijom uzrokovane hiperinzulinemije eliminacijom β stanica gušterače ili inhibicijom IR-a induciranog citokinima smanjuje antivirusni odgovor CD8⁺ T stanica (33). Inzulin može potaknuti aktivaciju T stanica isključivo u prisustvu CD28 kostimulacijskog signala te time oponaša funkciju proupalnih citokina (33). Imunološki sustav utječe na signaliziranje inzulinom na različitim razinama. IL-1β podrijetla makrofaga izravno potiče proizvodnju postprandijalnog inzulina u β stanicama gušterače (77). U odgovoru na infekciju, sustavne razine IL-1β mogu se povećati i do više od 100 puta (78), no trenutno je nejasno kako to utječe na proizvodnju inzulina. Moguće je da paralelno lučenje proupalnih citokina, uključujući IL-1β, TNF i IFN-γ, utječe na sustavnu inzulinsku osjetljivost (55,79,80). Inzulinska osjetljivost u jetri ne smanjuje se tijekom infekcije i razine FPG-a zato ostaju nepromijenjene. Ovo opažanje upućuje na to da izravni cilj djelovanja imunološkog sustava na inzulin nisu promjene u glikemiji. Unatoč povišenju razine inzulina u organizmu, ne dolazi do smanjenja FPG-a, potencijalno zbog kompenzacijskog povećanja lučenja glukagona iz α stanica gušterače. Na mišjem modelu, poremećaj u apsorpciji glukoze, nastao uslijed IR-a, povećava raspoloživost glukoze u gastrointestinalnom traktu te se povezuje sa smanjenom ekspresijom čimbenika virulencije i smanjenjem smrtnosti nakon infekcije letalnom dozom *C. rodentium* (81). Očito postoje različiti mehanizmi kojima metaboličke promjene povezane s djelovanjem imunološkog sustava doprinose obrani organizma od infektivnog uzročnika. Tijekom infekcije može doći do razvoja tzv stresne hiperglikemije, anoreksije i hipoglikemije, a značaj ovih promjena opisan je u nastavku.

U uvjetima teškog stresa poput fizičke traume, velikih operativnih zahvata ili tijekom sepse, razine glukoze u plazmi mogu se povisiti iznad graničnih vrijednosti u procesu

koji se zove stresna hiperglikemija (82). Kronično unošenje visokih doza lipopolisaharida na mišjem modelu za tešku sepsu inducira IR u jetri i dovodi do IFG-a modifikacijom mevalonatnog puta (83). Pritom dolazi do aktivacije neuroendokrinog odgovora i do otpuštanja adrenalina, noradrenalina i kortizola (84). Ovi hormoni potiču glukoneogenezu u jetri i smanjuju proizvodnju inzulina u β stanicama gušterače, a sudjeluju i u razvoju IR-a u jetri i skeletnim mišićima (85,86). Iako se inicijalno mislilo da stresna hiperglikemija nepovoljno utječe na klinički ishod, jedno veliko prospektivno istraživanje dokazalo je višu stopu mortaliteta u bolesnika, koji su primljeni u jedinicu intenzivne njege s hiperglikemijom, nakon regulacije razina glukoze u plazmi u odnosu na kontrolnu skupinu (87). U uvjetima smanjenog krvnog protoka, primjerice tijekom septičkog šoka, hiperglikemija osigurava adekvatnu dostavu glukoze svim vitalnim organima bolesnika i potiče angiogenezu te time štiti stanice od hipoksije i apoptoze (84). Međutim, dugoročno je hiperglikemija štetna za stanice miokarda i bubrega uslijed poticanja apoptoze (88,89). Važno je naglasiti da u bolesnika, u kojih se javi stresna hiperglikemija, postoji predispozicija za razvoj metaboličkih bolesti poput šećerne bolesti tipa 2 kasnije tijekom njihova života (90).

Anoreksija spada u opće simptome infekcije. Nakon susreta s infektivnim uzročnikom, dolazi do otpuštanja citokina poput IL-1 β , TNF-a i IL-6 (91) koji zatim potiču lučenje leptina iz adipocita kako bi smanjili osjećaj gladi, a neki od njih imaju i emetički učinak (91,92). Anoreksija ne uzrokuje hipoglikemiju u prethodno dobro uhranjenog organizma zahvaljujući procesima glukoneogeneze i glikogenolize (93). Anoreksija, dakle, ne djeluje primarno na raspoloživost hranjivih tvari, već utječe na opće metaboličko stanje organizma. Infekcija CMV-om povećava unos hranjivih tvari u inficirane stanice jer je virusna replikacija otežana u slučaju restrikcije hranjivih tvari (94,95). Anoreksija tijekom infekcije, stoga, smanjuje unos hranjivih tvari u stanice

perifernih organa s namjerom da ograniči njihovu raspoloživost uzročniku infekcije. Unos hranjivih tvari u stanice imunološkog sustava reguliran je adipokinima, a tijekom infekcije aktivirane T stanice i makrofagi prelaze s oksidativnog na glikolitički put dobivanja energije (29,36). Aktivirane CD8⁺ T stanice tada dramatično povećavaju svoje zahtjeve za glukozom kako bi zadovoljile potrebe za rastom, proliferacijom i obavljanjem efektorske funkcije (96), no čini se da je sam unos glukoze važniji čimbenik, koji ograničava efektorsku funkciju CD8⁺ T stanica, od raspoloživosti glukoze (76). T stanice nakon doticaja s ligandima za CD28 na aktiviranim dendritičkim stanicama pojačano eksprimiraju GLUT1, omogućujući time svoju punu aktivnost uz koncentracije glukoze u plazmi i od samo 0,5 mmol/L (75,76). Imunološki sustav predstavlja prioritet tijekom infekcije i na ovaj način omogućeno mu je obavljanje funkcije uz maksimalnu učinkovitost. Recentni dokazi ukazuju na to da stanice imunološkog sustava čak profitiraju od anoreksije tijekom infekcije. Efektorske CD8⁺ T stanice za optimalno obavljanje svoje funkcije koriste glikolitički put dobivanja energije, dok memorijske CD8⁺ T stanice temelje svoj metabolizam na oksidativnoj fosforilaciji (97). Tijekom gladovanja nastaju kratkolančane masne kiseline, koje se zatim pretvaraju u acetil-CoA, i izravno ulaze u ciklus limunske kiseline čime osiguravaju memorijskim CD8⁺ stanicama odgovarajući metabolički put i učinkovito obavljanje njihove funkcije (71,98,99). Međutim, uočeno je da gladovanje može povećati letalitet na mišjem modelu infekcije virusom influence što se može spriječiti nadomjesnim unosom hranjivih tvari jer time neće doći do gubitka glikemijske kontrole (100).

Hipoglikemija je čest nalaz u bolesnika s infekcijama poput malarije, epidemijskog parotitisa, infekcije uzrokovane *B. pertussis* ili *C. albicans* te uz septička stanja različite etiologije (67,101-3). U ljudi je hipoglikemija povezana s lošijim kliničkim ishodom nakon sepse, stoga se preporučuje enteralno i parenteralno hranjenje kritično bolesnih

pacijenata (64). Danas je poznato da je lučenje citokina jedan od uzroka nastanka hipoglikemije. Na mišjem modelu injiciranje IL-1 α , IL-1 β , TNF-a ili lipopolisaharida dovodi do hipoglikemije (104). Navedeni upalni medijatori povećavaju lučenje inzulina iz gušterače pri čemu dolazi do hiperinzulinemije i posljedične hipoglikemije. Pokazalo se da IL-1 β izravno stimulira proizvodnju inzulina u β stanicama gušterače (77). Fiziološka uloga hipoglikemije tijekom infekcije ostaje nepoznata. Niske razine glukoze u plazmi ograničavaju stvaranje reaktivnih kisikovih spojeva u mozgu i time smanjuju mogućnost oštećenja neurona (100), no budući da je hipoglikemija vrlo opasno stanje za neurone, zasigurno postoji dodatno objašnjenje ovog mehanizma tijekom infekcije (5). Pretpostavlja se da hipoglikemija dovodi tijelo u opće stanje stresa kako bi potaknula imunološki odgovor usmjeren protiv infektivnog uzročnika (26).

Virusna infekcija – pogoršanje kliničke slike i prognoze bolesnika sa šećernom bolesti

Dok svjedočimo pandemiji uzrokovanoj koronavirusom identificiranim 2019. godine (engl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), upoznajemo se s činjenicom koliko zapravo malo znamo o povezanosti virusnih infekcija i šećerne bolesti. Iako ova pandemija traje tek nekoliko mjeseci, u literaturi postoje podaci koji pokazuju koji su čimbenici odgovorni za razvoj teškog oblika bolesti uzrokovanom infekcijom COVID-19 (105,106). Razumljivo je da u starijih bolesnika i bolesnika s kroničnim plućnim bolestima postoji povećan rizik za razvoj teškog oblika bolesti, no ne i zašto je teža klinička slika povezana s prisustvom šećerne bolesti. Primijećeno je da u bolesnika sa šećernom bolesti postoji značajno veći rizik razvoja teškog oblika pneumonije, citokinskih oluja i hiperkoagulabilnih komplikacija u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali dijagnozu šećerne bolesti (107). Uočeno je da su šećerna bolest i nekontrolirana hiperglikemija značajan prediktor težine kliničke slike i lošije prognoze u bolesnika s

infekcijama različitim virusnim uzročnicima poput virusa influence tip A (H1N1) iz pandemije 2009. godine (108) te koronavirusa teškog akutnog respiratornog sindroma (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) i Bliskoistočnog respiratornog sindroma (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) identificiranih 2003. i 2012. godine (109,110). Animalne studije objašnjavaju ova opažanja time što u uvjetima hiperglikemije dolazi do porasta virusne replikacije, a u uvjetima inducirane hipoglikemije virusni titar opada (26,33). Nameće se logičan zaključak da u bolesnika s nekontroliranom hiperglikemijom i promijenjenim imunološkim regulatornim mehanizmima postoji veća virusna replikacija i teže posljedice virusne infekcije. Zabrinjavajuće je otkriće da u bolesnika sa šećernom bolesti češće postoji atipična klinička slika tijekom COVID-19 infekcije. Tipični simptomi COVID-19 infekcije poput vrućice, tresavice, boli u prsima i dispneje pojavljuju se u značajno manjem broju bolesnika sa šećernom bolesti (107). Ovo bi mogao biti razlog kasnog javljanja liječniku i prekasnog započinjanja pružanja zdravstvene skrbi bolesnicima sa šećernom bolesti, u trenutku kad već nastupi razvoj komplikacija.

Točan mehanizam, kojim COVID-19 infekcija dovodi do znatno teže kliničke slike i lošije prognoze u bolesnika sa šećernom bolesti, nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se da COVID-19 napada β stanice gušterače i na taj način dovodi do poremećaja kontrole glikemije. Gotovo trećina bolesnika sa šećernom bolesti, koji su prije hospitalizacije bili na inzulinskoj terapiji, otpuštena je s višim dozama inzulina, a u skoro 40% bolesnika, koji su prije hospitalizacije bili liječeni samo oralnim antihiperglikemijskim lijekovima, bilo je potrebno započeti liječenje inzulinom (107). Infekcija COVID-19 očito dovodi do disrupcije kompenzatornih mehanizama i posljedične hiperglikemije koja zahtjeva intenzifikaciju terapije. Značajno veće vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), γ -glutamilttransferaze (GGT) i laktat

dehidrogenaze (LDH) ukazuju na veću vjerojatnost ozljede parenhimnih organa poput jetre, dok povišenje koagulacijskih parametara poput fibrinogena i D-dimera uvjetuju povišenje rizika za razvoj hiperkoagulabilnih incidenata u bolesnika sa šećernom bolesti i COVID-19 infekcijom (107). O kompleksnosti odnosa između COVID-19 infekcije i šećerne bolesti svjedoči i to što u bolesnika s razvijenim komplikacijama šećerne bolesti postoji značajno veći mortalitet (107). Osim što je rizični čimbenik za razvoj COVID-19 infekcije, šećerna bolest odgovorna je i za brzu progresiju i lošiji klinički ishod u bolesnika s COVID-19 infekcijom. Vrijedno je spomenuti da se virusna infekcija i ranije povezivala s pogoršanjem kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Tijekom infekcije CMV-om dolazi do pogoršanja dijabetičke nefropatije na mišjem modelu predijabetesa i pretilosti, no vjerojatno je riječ o neizravnom mehanizmu zbog odsustva virusne replikacije u stanicama bubrega (33). Potrebno je detaljnije istražiti posrednike virusne infekcije koji bi mogli uvjetovati lošiji klinički ishod u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Infekcija i šećerna bolest – što je uzrok, a što posljedica?

Otprije je poznato da u bolesnika sa šećernom bolesti postoji povećana sklonost za razvoj infekcija (111). Prospektivne epidemiološke studije potvrdile su da je viši udio glikiranog HbA_{1c}-a povezan s višim rizikom za infekciju (112). Infekcije, čiji su uzročnici CMV, *H. pylori*, *C. albicans* ili *M. tuberculosis*, češće su u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u odnosu na kontrolne skupine (113-5). No što ako je šećerna bolest posljedica, a ne uzrok infekcije? Prospektivne studije pokazuju da dijagnozi šećerne bolesti tipa 2 tipično prethodi višegodišnje razdoblje tijekom kojega se sustavna osjetljivost na inzulin postepeno smanjuje. U ovome razdoblju, koje se naziva predijabetes, postoji kompenzatorno povećanje u lučenju inzulina iz β stanica gušterače uz odsustvo kliničkih simptoma (116,117). Usprkos tome, tijekom nastupa

šećerne bolesti tipa 2 dolazi do naglog povišenja razine glukoze u plazmi zbog nesposobnosti stanica gušterače da održe euglikemiju (116,117) te se pretpostavlja da je akutni stresni čimbenik povezan s prijelazom predijabetesa u šećernu bolest tipa 2 (33,118). Infekcije često prethode razvoju šećerne bolesti tipa 2 u skupini bolesnika s povišenim rizikom, a u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti u tih bolesnika postoje povišene vrijednosti glukoze u plazmi koje mogu ugroziti život bolesnika zbog mogućeg razvoja akutnih komplikacija poput ketoacidoze (116,119).

Još krajem prošloga stoljeća objavljeni su znanstveni radovi koji ukazuju na povezanost akutne infekcije, bakterijske i virusne etiologije, sa smanjenjem sustavne osjetljivosti na inzulin (120-2). Iako postoji nekoliko epidemioloških studija, koje upućuju na povećani rizik za razvoj šećerne bolesti kod infekcija uzrokovanih *C. pneumoniae*, CMV-om, HIV-om i humanim herpesvirusom 8 (123-7), konkretni dokazi zasad se temelje isključivo na manjim humanim kohortnim studijama (33). U bolesnika bez prethodne dijagnoze šećerne bolesti, koji su bili hospitalizirani zbog infekcije virusom influence ili respiratornim sincicijskim virusom, nakon tromjesečnog razdoblja praćenja dolazi do porasta IR-a u bolesnika koji su bili preuhranjeni ili pretili. Nadalje, u opservacijskoj studiji, u koju su bili uključeni bolesnici s infekcijom uzrokovanom SARS koronavirusom identificiranim 2003. godine, zamijećeno je da je skoro 50% bolesnika, koji su bili hospitalizirani zbog SARS-a, razvilo šećernu bolest dva tjedna nakon otpusta iz bolnice (128). Posebno je zanimljiva činjenica da je ova metabolička disregulacija, u vidu novodijagnosticirane šećerne bolesti nakon virusne infekcije, bila prolaznog karaktera te je nakon tri godine svega 10% bolesnika i dalje imalo dijagnozu šećerne bolesti (128). Dok su promjene glukoze u plazmi tijekom infekcije u vidu hiperinzulinemijske euglikemije prolazne, IR se tipično zadržava najmanje mjesec dana nakon oporavka od infekcije, odnosno i duže u bolesnika s višim indeksom

tjelesne mase (122). Podatci ukazuju na to da i u bolesnika s teškim bakterijskim infekcijama postoji povišen rizik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 kasnije tijekom života (90).

Proučavani su različiti virusni uzročnici infekcija koji bi mogli doprinosti razvoju šećerne bolesti. Među njima se količinom dokaza najviše ističe virus hepatitisa C (HCV) (129). U bolesnika pozitivnih na HCV prevalencija šećerne bolesti tipa 2 viša je nego u kontrolnoj skupini (130,131). Bolesnici, kojima je transplantirana jetra zbog infekcije HCV-om, imaju povišeni rizik za razvoj šećerne bolesti u odnosu na bolesnike kojima je transplantirana jetra zbog drugih indikacija (132). S obzirom na to da su hepatociti ciljno mjesto djelovanja HCV-a, izravan utjecaj na osjetljivost na inzulin smanjuje sposobnost jetre da kontrolira razinu glukoze u plazmi (133,134). HCV interferira sa signalnim putem inzulina utječući na ekspresiju gena u stanici, poput povećanja proizvodnje TNF-a, modifikacijom fosforilacije supstrata inzulinskog receptora i protein kinaze B (PKB, poznatije pod kraticom Akt), poticanjem ekspresije gena uključenih u proces glukoneogeneze i nakupljanjem lipida u hepatocitima (135). Čini se da je infekcija HCV-om povezana s povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 neovisno o stupnju prisutne bolesti jetre, odnosno o prisustvu fibroze, ciroze ili hepatocelularnog karcinoma (136). Budući da se procjenjuje da infekcija HCV-om postoji u čak 71 milijun ljudi diljem svijeta, infekcija ovim virusom predstavlja važan rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (137). Međutim, probir za predijabetes i šećernu bolest ne sadrži preporuku da se osoba testira u slučaju prisustva HCV infekcije. HCV se povezuje i s perifernim IR-om u odsustvu šećerne bolesti (138,139). IR može pridonijeti progresiji fibroze jetre, posebice kod infekcije genotipom 1 i genotipom 4 te kod visokih razina serumske RNA (138,140). Usto, uspješno liječenje infekcije HCV-om može smanjiti rizik za razvoj šećerne bolesti. Postizanje trajne

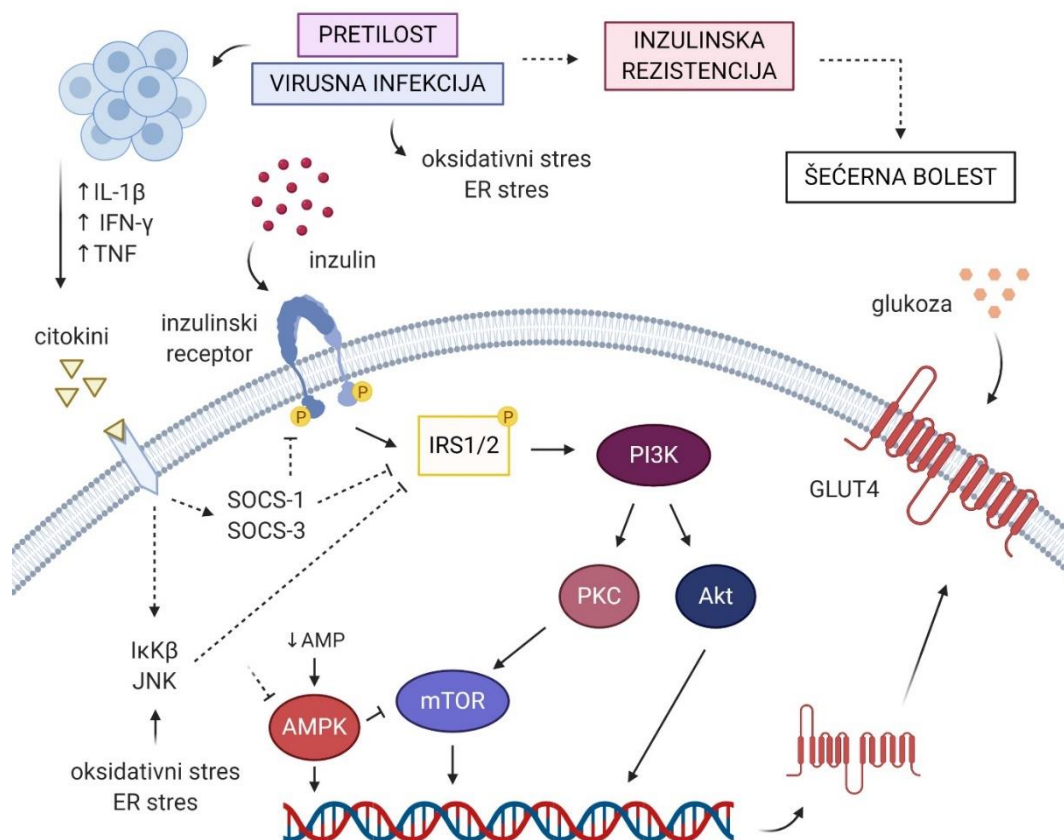
virusne remisije, posebice nakon liječenja kombinacijom interferona i ribavirina, povezano je sa smanjenom incidencijom inzulinske rezistencije i šećerne bolesti (141,142), no je li ovaj učinak trajne ili prolazne naravi ostaje nepoznato (143). Uloga akutne virusne infekcije u patogenezi šećerne bolesti puno je slabije proučavana. Poznato je da infekcija adenovirusom serotip 36 pozitivno korelira s pretilošću (144), a neki od njegovih gena izravno stimuliraju adipogenezu i lipogenezu (145). No, ovaj virus nije čest u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i povezuje se s povećanom osjetljivošću na inzulin (146).

Posljednjih nekoliko godina, sve veća pažnja posvećuje se sindromu povećane crijevne propusnosti. Uočene su promjene u crijevnoj mikrobioti bolesnika s pretilošću i šećernom bolesti (147) te povećana crijevna propusnost u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (148). Na temelju ovih saznanja, razvijena je teorija da konstantni ulaz mikroorganizama i endotoksina u krvnu cirkulaciju doprinosi kroničnoj sustavnoj upali u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (149). Povećana količina endotoksina u krvi prisutna je u bolesnika s pretilošću i šećernom bolesti, a ovisi o sadržaju hranjivih tvari u hrani (150,151). Imunološki odgovor na endotoksine najbliži je aktivaciji stanica imunološkog sustava u upalnom odgovoru na infekciju, no znatno je nižeg intenziteta (149).

Molekularni mehanizmi u podlozi

U literaturi su vrlo detaljno opisani potencijalni molekularni mehanizmi kojima virusna infekcija povisuje rizik za nastanak šećerne bolesti tipa 2. Najistaknutiji među njima temelje se na utjecaju na signalni put receptora za inzulin (**Slika 1**), a u središtu imunološkog odgovora na virusnu infekciju i patogeneze šećerne bolesti tipa 2 nalazi se IFN- γ . Za razumijevanje molekularnih mehanizama tijekom infekcije, koji utječu na razvoj IR-a, potrebno je poznavati fiziologiju receptora za inzulin (**Slika 1**). Inzulinski

receptor je tirozin-kinazni receptor što znači da vezanje liganada s funkcijom agonista dovodi do autofosforilacije tirozinskih ostataka. Dodatak fosfatne skupine stvara vezno mjesto za supstrat inzulinskog receptora (IRS) koji se zatim aktivira procesom fosforilacije. Aktivirani IRS1 započinje put prijenosa signala i veže se na PI3K uzrokujući time njezinu aktivaciju. Posljedično tome, fosfatidilinozitol 4,5-difosfat prelazi u fosfatidilinozitol 3,4,5-trifosfat (engl. *phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*, PIP3). PIP3 ponaša se kao sekundarni glasnik i potiče aktivaciju protein kinaze ovisne o fosfatidilinozitolu, koja zatim aktivira ostale kinaze, od kojih je najistaknutija PKB, poznatija pod nazivom Akt. Akt dovodi do translokacije GLUT4 i inhibicijske fosforilacije



Slika 1: Signalni put inzulinskog receptora i skraćeni prikaz molekularnih mehanizama koji uvjetuju nastanak inzulinske rezistencije u perifernim tkivima tijekom virusne infekcije (IL = interleukin, IFN = interferon, TNF = engl. *tumour necrosis factor*, čimbenik tumorske nekroze; SOCS = engl. *suppressor of cytokine signalling*, supresor citokinskog signaliziranja; IκBβ = IκB kinaza β; JNK = c-Jun NH₂-terminalna kinaza; AMP = engl. *adenosine monophosphate*, adenozin monofosfat; AMPK = engl. *AMP-activated protein kinase*, AMP-om aktivirana protein kinaza; IRS = supstrat inzulinskog receptora; PI3K = engl. *phosphoinositide 3-kinase*, fosfatidilinozitolna kinaza; PKC = protein kinaza C; Akt = protein kinaza B; mTOR = engl. *mammalian target of rapamycin*, ciljna molekula rapamicina u sisavaca; GLUT = transporter za glukožu; ER = engl. *edoplasmatic reticulum*, endoplazmatska mrežica)

kinaze glikogen sintaze (152). Signalni put inzulinskog receptora može se podijeliti na proksimalno signaliziranje, koje uključuje vezanje inzulina na receptor i aktivaciju IRS-a, te na distalno signaliziranje koje uključuje aktivaciju PI3K i Akt te povećanje translokacije GLUT4.

Tijekom infekcije postoje različiti tipovi staničnog stresa poput oksidativnog stresa ili stresa endoplazmatske mrežice koji dovode do: (a) aktivacije c-Jun NH₂-terminalne kinaze (JNK) i I κ B kinaze β (I κ K β) te posljedične inhibicijske fosforilacije IRS1 (153-5), (b) povećanja ekspresije stres liganada i lučenja posrednika koji privlače i aktiviraju stanice imunološkog sustava (30). Stanice imunološkog sustava proizvode proupalne citokine, kao što su TNF i IL-1 β , koji su snažni aktivatori JNK-a i I κ K β -a čime dolazi do daljnje inhibicije IRS molekula (156-8). Infektivni uzročnici mogu izravno utjecati na proksimalno signaliziranje inzulinskog receptora. HCV smanjuje ekspresiju IRS1 u jetri interakcijom virusnog proteina NS5A s proteinima povezanima s CD2 (engl. *CD2-associated proteins*, CD2AP) koji zauzvrat aktiviraju ligazu casitas B staničnog limfoma (Cbl/Cbl-b) E3 koja razgrađuje IRS1 (159). Osim toga, potencijalni mehanizmi kojima HCV infekcija hepatocita dovodi do IR-a jesu sljedeći: (a) smanjenje autofosforilacije inzulinskog receptora, (b) fosforilacijom serinskih ostataka posredovano smanjenje aktivacije IRS-1, (c) smanjenje razina IRS-1 uslijed povećanja proteasomalne razgradnje inducirane proteinima iz obitelji supresora citokinskog signaliziranja (engl. *suppressor of cytokine signalling*, SOCS) 3 ili 7 i povećane ekspresije ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR), (d) smanjenje aktivnosti Akt-a uslijed povećane fosforilacije treoninskih ostataka, (e) smanjenje ekspresije GLUT4, (f) poticanjem enzima uključenih u proces glukoneogeneze (160). Citokini, kao što su IL-6 i IFN- γ , i adipokin leptin potiču ekspresiju SOCS molekula aktivacijom JAK/STAT signalnog puta (161,162). SOCS molekule, zauzvrat, vežu

tirozin kinazne receptore, inhibiraju aktivaciju JAK i tirozin kinaze 2 (engl. *tyrosine kinase 2*, Tyk2) te dovode do razgradnje inzulinskog receptora. Dakle, SOCS molekule dio su mehanizma negativne povratne sprege u signaliziranju citokinima (162). Usto, SOCS-1 i SOCS-3 inhibiraju fosforilaciju inzulinskog receptora (163) i sudjeluju u ubikvitinaciji i razgradnji molekula IRS1 i IRS2 (164). Na mišjem modelu šećerne bolesti tipa 2 (*db/db* miševi), povećana ekspresija SOCS molekula u hepatocitima inducira IR, a njihovom inhibicijom povećava se osjetljivost na inzulin u pretilih životinja.

Učinak proupalnih citokina ne zaobilazi distalno signaliziranje inzulinskog receptora. AMP-om aktivirana protein kinaza (engl. *adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK) ključna je signalna molekula u regulaciji metabolizma skeletnih mišića i procesa glukoneogeneze u jetri, a inzulin ju u normalnim uvjetima inhibira. Kad je razina hranjivih tvari niska, količina AMP-a u stanici se povisuje i time aktivira AMPK. Aktivirana AMPK potiče transkripciju i translokaciju transportera za glukozu te kataboličke procese glikolize i oksidacije masnih kiselina. Istovremenu inhibiciju anaboličkih procesa vrši inhibicijom kompleksa 1 ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian target of rapamycin complex 1*, mTORC1). Brojni citokini utječu na AMPK signaliziranje (165). Utjecaj TNF-a na AMPK detaljno je opisan na mišjem modelu. Naime, TNF dovodi do povećane ekspresije protein fosfataze 2C (engl. *protein phosphatase 2C*, PP2C), negativnog regulatora AMPK-a. Posljedično tome, smanjenjem acetil-CoA karboksilacije smanjuje se oksidacija masnih kiselina, povećava nakupljanje diacilglicerola u mišićima i smanjuje osjetljivost skeletnog mišića na inzulin (166). Vrijedno je spomenuti da pojedini infektivni uzročnici mogu izravno djelovati na AMPK signaliziranje (167). HCV, adenovirus i Epstein-Barrov virus inhibiraju fosforilaciju AMPK-a u hepatocitima te time uzrokuju smanjenje oksidacije masnih kiselina i nakupljanje lipida (168,169). Bakterije, koje pozitivno koreliraju s

razvojem šećerne bolesti tipa 2 u ljudi, poput *S. typhimurium* i *M. tuberculosis* također inhibiraju AMPK (170-2). S druge strane, hepatitis B virus (HBV), CMV i virus vezikularnog stomatitisa aktiviraju AMPK (165,173,174). Zanimljivo je da metformin, peroralni antihiperглиkemik koji je lijek prvog izbora u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, aktivacijom AMPK-a smanjuje virusnu replikaciju u hepatocitima (175).

Istovremeni utjecaj na proksimalno i distalno signaliziranje inzulinskog receptora odvija se posredstvom ceramida (176-9). Ceramidi su sfingolipidi koji se nakupljaju se u mišićima, jetri i bijelo masnom tkivu pretilih glodavaca i pretilih ljudi (180). Infekcija pojedinim virusnim i bakterijskim uzročnicima povisuje vrijednosti ceramida (181,182).

Pretilost je povezana s kroničnom sustavnom upalom niskoga stupnja obilježenom povišenim koncentracijama citokina poput IL-6 i TNF-a koji se izlučuju i tijekom odgovora na virusnu infekciju (80,183). Virusna infekcija uvjetuje proizvodnju upalnog medijatora izravno uključenog u negativnu regulaciju osjetljivosti na inzulin – IFN- γ . NK stanice su glavni izvor IFN- γ na mišjem modelu pretilosti i predijabetesa (33). IFN- γ , stvoren u antivirusnom odgovoru na infekciju mCMV-om, LCMV-om i virusom influence, smanjuje inzulinsku osjetljivost u skeletnom mišiću smanjujući ekspresiju receptora za inzulin, čime dovodi do sustavnog IR-a i reaktivne hiperinzulinemije, no ne i do IGT-a uslijed kompenzacijskog lučenja inzulina u miševa i u ljudi bez pretilosti (33). Virusna infekcija posredstvom IFN- γ ostvaruje navedeni učinak na skeletni mišić smanjenjem fosforilacije Akt-a u mišićnim vlaknima (33). U usporedbi s tim, u pretilih miševa s jetrenim (no ne i sustavnim) IR-om, što bi bio ekvivalent predijabetesa u ljudi na mišjem modelu, infekcija dovodi do razvoja IGT-a (33). Mehanizam, kojim IFN- γ utječe na inzulinsku osjetljivost, neovisan je o adipocitima VAT-a i hepatocitima, no izgleda da se barem dijelom temelji na pretvorbi makrofaga masnog tkiva u M1 fenotip (184). *In vitro*, IFN- γ uzrokuje IR u adipocitima i mioblastima indukcijom SOCS

molekula inhibirajući na taj način signaliziranje inzulinskim receptorom (185-7). Promjene u vidu IGT-a mogu se zadržati i do tri tjedna nakon infekcije, no čini se da je prolongirani učinak na homeostazu glukoze prisutan isključivo kod infekcija određenim virusnim uzročnicima (33). Genetička ablacija receptora za IFN- γ na miocitima sprječava razvoj sustavnog IR-a i reaktivne hiperinzulinemije na mišjem modelu predijabetesa (33). Cilj hiperinzulinemije u okviru odgovora na virusnu infekciju je izravna stimulacija funkcije CD8⁺ efektorskih T stanica što uvjetuje bolji antivirusni odgovor organizma. U podlozi leži zajednički put prijenosa CD28 kostimulacijskog signala CD8⁺ T stanica i signala inzulinskog receptora (33). Virusna infekcija povećava lokalne koncentracije IFN- γ na mjestima virusne replikacije, smanjujući ekspresiju inzulinskog receptora i dovodeći time do lokalne hiperinzulinemije, s ciljem stimulacije antivirusnog odgovora CD8⁺ T stanica. Dakle, ciljna mjesta djelovanja infekcije brojne su unutarstanične točke unutar signalne kaskade koja su također zahvaćena metaboličkim poremećajima.

RASPRAVA

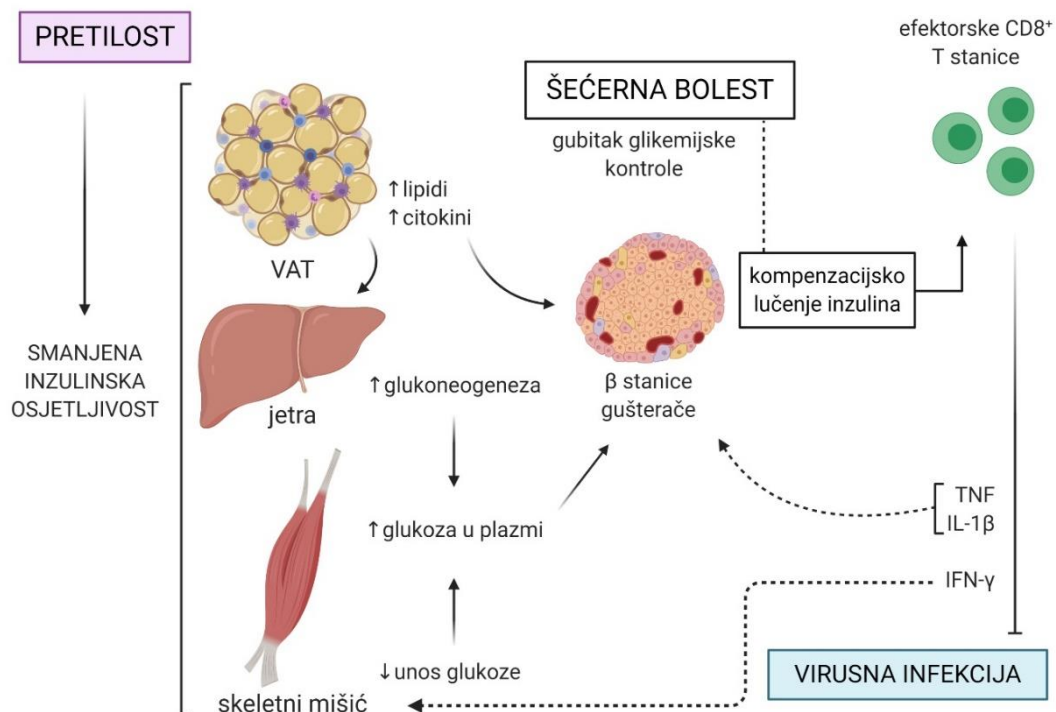
Imunološki i endokrini sustav kontroliraju različite funkcije u ljudskom organizmu koje se isprva čine potpuno neovisnima jednima od drugih. Brojni mehanizmi negativne povratne sprege razvili su se između ova dva organska sustava, a njihova koordinacija u odgovoru na infekciju postaje predmetom proučavanja sve većeg broja znanstvenih skupina. Njihove složene interakcije teško je proučavati u ljudi, no brojni molekularni mehanizmi visoko su očuvani i moguće ih je proučavati na animalnim modelima. Povećana sklonost razvoju infekcija u bolesnika sa šećernom bolesti otežava interpretaciju rezultata epidemioloških istraživanja o uzročno-posljedičnom odnosu infekcija i šećerne bolesti. Prisustvo pretilosti i ostalih komponenti metaboličkog sindroma u bolesnika sa šećernom bolesti otežava izolirano promatranje pojava, koje

su rezultat isključivo virusnih infekcija, s obzirom na kronično upalno stanje koje je prisutno u organizmu. Pretilost i infekcija sinergistički djeluju u indukciji IR-a, o čemu svjedoči sve veći broj znanstvenih dokaza (26,54).

Iako infekcija trenutno nije prepoznata kao rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (5), molekularni dokazi upućuju na njihov vrlo vjerojatan uzročno-posljedični odnos. Virusna infekcija mogla bi biti 'događaj' koji dovodi do smanjenja osjetljivosti na inzulin, koji gušterača više ne može kompenzirati povećanjem lučenja inzulina, što dovodi do hiperglikemije i naglog nastupa šećerne bolesti u bolesnika s predijabetesom. Infekcija uzrokuje različitim mehanizmima razvoj IR-a, no ovisno o prisustvu jetrenog IR-a te o naravi i intenzitetu infekcije učinak infekcije može biti privremen ili trajan. Aktivirani imunološki sustav dovodi do sustavnog IR-a u odgovoru na infekciju različitim virusima, no ne i do IGT-a zahvaljujući kompenzacijskim mehanizmima lučenja inzulina iz gušterače. U slučaju preegzistirajuće metaboličke disfunkcije uzrokovane pretilošću, kompenzacijski mehanizmi su preopterećeni te nastaje dugoročni gubitak glikemijske kontrole (**Slika 2**). Virusnom infekcijom induciran IFN- γ izravno i specifično cilja skeletni mišić s ciljem smanjenja ekspresije inzulinskih receptora i potiče kompenzacijsku hiperinzulinemiju čime poboljšava upalni odgovor posredovan CD8⁺ stanicama (**Slika 2**). Ovo je jedan od fizioloških mehanizama povratne sprege između endokrinog i imunološkog sustava koji je aktivan tijekom virusne infekcije i koji trenutno najbolje predočuje mehanizam kojim je virusna infekcija rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2. Ako bi ova saznanja bila ponovljiva u humanim studijama većega opsega, ovo bi zapažanje moglo utjecati na način kako liječnici pružaju zdravstvenu skrb bolesnicima s predijabetesom i s virusnim infekcijama. Virusne infekcije uobičajeno ne zahtijevaju liječenje, no klinički pristup zasigurno bi se promijenio ako bi se time mogao spriječiti njihov utjecaj na toleranciju

glukoze. Međutim, upitno je poriču li ova saznanja prethodno prihvaćenu teoriju da sustavna IR, kao odgovor na upalu uzrokovanu infekcijom, može poboljšati funkciju stanica imunološkog sustava povećavajući raspoloživost hranjivih tvari. Teorija stresne hiperglikemije ostaje ograničena na bolesnike teškog općeg stanja, dok se ostali opisani molekularni mehanizmi pojavljuju i nakon čestih i blagih infekcija. Dosadašnji dokazi temelje se na infekcijama uzrokovanim CMV-om i virusom influence, vrlo zastupljenim bolestima u općoj populaciji što ukazuje na veliki javnozdravstveni značaj virusne infekcije kao prepoznatog rizičnog čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (188).

Percepcija virusne infekcije kao rizičnog čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2 otvara vrata novim mogućnostima prevencije šećerne bolesti u vidu cijepljenja ili profilaktičkog liječenja virusne infekcije. Razumijevanje točnog molekularnog



Slika 2: Virusna infekcija kao okidač koji dovodi do gubitka glikemijske kontrole i razvoja šećerne bolesti (VAT = engl. *visceral adipose tissue*, visceralno masno tkivo; CD = engl. *cluster of differentiation*, biljed diferencijacije; TNF = engl. *tumour necrosis factor*, čimbenik tumorske nekroze; IL = interleukin; IFN = interferon)

mehanizma u etiopatogenetskoj osnovi nastanka šećerne bolesti omogućilo bi selektivno liječenje pojedinih komponenata upalnog odgovora. Ako bi se mogla izbjeći potencijalno smrtonosna indukcija hipoglikemije, a usmjeriti ovaj učinak isključivo na inzulinsku osjetljivost u mišićima i povećano stvaranje inzulina u gušterači, poboljšao bi se antivirusni imunološki odgovor i istovremeno osigurala homeostaza glukoze u plazmi. Etanercept, biološki lijek koji inhibira djelovanje TNF-a, dovodi do poboljšanja inzulinske osjetljivosti u pretilih bolesnika (189), dok anakinra, biološki lijek koji blokira djelovanje IL-1, smanjuje hiperglikemiju i poboljšava funkciju β stanica gušterače (190). Primjena ganciklovira inhibira nastanak IGT-a na mišjem modelu s predijabetesom (33). Iako se trenutno, prema smjernicama Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Center for Disease Control and Prevention*, CDC), bolesnicima sa šećernom bolesti preporučuje cijepljenje protiv varicella-zoster virusa, HBV-a, pneumokoka, difterije, tetanusa i poliovirusa te sezonsko cijepljenje protiv virusa influence (191), u literaturi postoje skromni dokazi o provođenju cijepljenja u ljudi s predijabetesom na ostale uzročnike virusnih infekcija koje imaju predmnijevani utjecaj na razvoj IR-a. Jedna studija pokazala je da se cijepljenjem protiv HBV-a rizik za razvoj šećerne bolesti može smanjiti za 33 % (192), unatoč tome što ne postoji jasan dokaz da je HBV infekcija neovisni rizični čimbenik za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (193). Međutim, HBV cjepivo ionako je uključeno u Program obaveznog cijepljenja u velikom broju zemalja te tako i u Republici Hrvatskoj.

Brojna pitanja, međutim, još su bez jasnog odgovora. Istraživanja u budućnosti trebalo bi usmjeriti na otkrivanje koji su sve imunološki čimbenici uključeni u gubitak sposobnosti gušterače da kompenzira sustavni IR te na opis disfunkcije stanica imunološkog sustava koja je prisutna u bolesnika s predijabetesom i šećernom bolesti tipa 2. Javnozdravstveni značaj ovih pitanja raste s povećanjem prevalencije pretilosti

u svijetu, a iako zarazne bolesti nisu više glavni uzrok smrti u razvijenim zemljama, njihov utjecaj na zdravlje ljudi i dalje je istaknut u kompleksnom odnosu s kroničnim nezaraznim bolestima. Daljnja istraživanja pružit će uvid u patogenezu i omogućiti sveobuhvatan pristup bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2. Iako je šećerna bolest značajan zdravstveni problem, tek nam je aktualna pandemija uzrokovana virusom COVID-19 otkrila koliko, zapravo, malo znamo o imunološkim mehanizmima infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti. Sada postajemo svjesni koliko je važno istraživati mehanizme, koji objašnjavaju imunoendokrinološke odnose, i usmjeriti znanstvene napore upravo u polje imunometabolizma kako bismo dobili što više informacija koje bi nam pomogle u svakodnevnoj skrbi bolesnika sa šećernom bolesti.

ZAKLJUČCI

Daljnja istraživanja o utjecaju virusne infekcije na razvoj šećerne bolesti tipa 2 omogućit će bolje razumijevanje patogeneze bolesti i uključivanje virusne infekcije kao rizičnog čimbenika u smjernice za pristup bolesniku sa šećernom bolesti tipa 2.

SAŽETAK

Šećerna bolest, kronična progresivna metabolička bolest, globalni je javnozdravstveni problem. U pojedinaca čije razine glukoze u plazmi ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za šećernu bolest, a previsoke su da bi se smatrale urednim nalazom postoji stanje koje nazivamo predijabetes. Budući da je predijabetes reverzibilno stanje, u kojem se još uvijek može spriječiti razvoj šećerne bolesti, cilj je mnogih znanstvenika odrediti točku u kojoj stanje predijabetesa prelazi u šećernu bolest. Znanstvenici su prepoznali infekcije kao jedan od potencijalnih rizičnih čimbenika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, odnosno kao 'događaj' koji pretvara stanje predijabetesa u šećernu bolest. Virusna infekcija dovodi do smanjenja osjetljivosti na inzulin, koji gušterača ne može kompenzirati povećanjem lučenja inzulina, što dovodi do hiperglikemije i naglog nastupa šećerne bolesti u bolesnika s predijabetesom. Ako bi ova saznanja bila ponovljiva u humanim studijama većega opsega, ovo bi zapažanje moglo utjecati na način kako liječnici pružaju zdravstvenu skrb bolesnicima s predijabetesom i s virusnim infekcijama. Virusne infekcije uobičajeno ne zahtijevaju liječenje, no klinički pristup zasigurno bi se promijenio ako bi se time mogao spriječiti njihov utjecaj na toleranciju glukoze. Iako je šećerna bolest značajan zdravstveni problem, tek nam je aktualna pandemija uzrokovana koronavirusom identificiranim 2019. godine otkrila koliko, zapravo, malo znamo o imunološkim mehanizmima infekcije u bolesnika sa šećernom bolesti. Sada postajemo svjesni koliko je važno istraživati mehanizme, koji objašnjavaju imunoendokrinološke odnose, i usmjeriti znanstvene napore upravo u polje imunometabolizma kako bismo dobili što više informacija koje bi nam pomogle u svakodnevnoj skrbi bolesnika sa šećernom bolesti.

Ključne riječi: infekcije, interferon-gama, inzulinska rezistencija, šećerna bolest, virusne bolesti

SUMMARY

Diabetes mellitus, chronic progressive metabolic disorder, is a global public-health problem. In individuals whose glucose levels do not reach diagnostic criteria for diabetes mellitus but are too high to be considered normal, there is a condition called prediabetes. Since prediabetes is a reversible condition, in which the development of diabetes mellitus can be prevented, many investigators aim to determine the point at which prediabetes shifts to diabetes. Scientists recognized infection as one of the potential risk factors for the development of diabetes mellitus type 2, more precisely as an 'event' that derails glycemic control from prediabetes to diabetes. The viral infection leads to decreased insulin sensitivity, which cannot be compensated by insulin production in the pancreas resulting in hyperglycemia and abrupt onset of diabetes in patients with prediabetes. If these findings were replicable in large-scale human studies, this observation could impact the way clinicians would provide healthcare to patients with prediabetes and viral infection. Viral infections usually do not require treatment, but the clinical approach would change if their impact on glucose tolerance could be prevented. Even though diabetes mellitus is a significant health issue, only current coronavirus disease 2019 pandemic has unfolded how little we know about the immunological mechanisms in patients with diabetes mellitus. We are now becoming aware of how important it is to investigate mechanisms, that elucidate immunoendocrinologic interactions, and to direct scientific efforts particularly in the field of immunometabolism to obtain as many information as possible, that would help us in the daily care of patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, infections, insulin resistance, interferon-gamma, virus diseases

LITERATURA

1. IDF Diabetes Atlas, 9. izd. [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2019 [ažurirano 05.02.2020.; citirano 17.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.diabetesatlas.org/>
2. McCulloch DK. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. In: Nathan DM, Wolfsdorf JI, ed. Up-to-Date [database on the Internet]. Waltham: UpToDate; 2019 [ažurirano 19.09.2019.; citirano 23.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/classification-of-diabetes-mellitus-and-genetic-diabetic-syndromes/>
3. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009; 58: 773-95.
4. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98: 2133-223.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43: S14-31.
6. InterAct Consortium, Scott RA, Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Rolandsson O, et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetologia*. 2013; 56: 60-9.
7. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2000; 49: 2201-7.
8. Shai I, Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, et al. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1585-90.
9. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289: 76-9.
10. Nguyen NT, Nguyen XM, Lane J, Wang P. Relationship between obesity and diabetes in a US adult population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Obes Surg*. 2011; 21: 351-5.
11. Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, et al. Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *JAMA*. 2010; 303: 2504-12.

12. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2007; 165: 849-57.
13. Zimmermann E, Bjerregaard LG, Gamborg M, Vaag AA, Sørensen TIA, Baker JL. Childhood body mass index and development of type 2 diabetes throughout adult life-A large-scale danish cohort study. *Obesity (Silver Spring).* 2017; 25: 965-71.
14. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1302-12.
15. Lao XQ, Deng HB, Liu X, Chan TC, Zhang Z, Chang LY, et al. Increased leisure-time physical activity associated with lower onset of diabetes in 44 828 adults with impaired fasting glucose: a population-based prospective cohort study. *Br J Sports Med.* 2019; 53: 895-900.
16. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 298: 2654-64.
17. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010; 33: 414-20.
18. Neuenschwander M, Ballon A, Weber KS, Norat T, Aune D, Schwingshackl L, et al. Role of diet in type 2 diabetes incidence: umbrella review of meta-analyses of prospective observational studies. *BMJ.* 2019; 366: l2368.
19. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA.* 2018; 320: 1005-16.
20. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med.* 2003; 114: 271-5.
21. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med.* 2010; 123: 957-61.
22. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E447-52.

23. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, Colagiuri S, Tonkin AM, et al. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J Intern Med.* 2008; 264: 177-86.
24. Global Health Observatory (GHO) data – Causes of death in 2016 [Internet]. Geneva: Global Health Workforce Statistics, World Health Organization; 2020 [ažurirano u srpnju 2019.; citirano 19.04.2020.] Dostupno na: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/
25. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician.* 2018; 64: 832-40.
26. Wensveen FM, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. 'Beauty and the beast' in infection: How immune-endocrine interactions regulate systemic metabolism in the context of infection. *Eur J Immunol.* 2019; 49: 982-95.
27. Muehlenbein MP, Hirschtick JL, Bonner JZ, Swartz AM. Toward quantifying the usage costs of human immunity: altered metabolic rates and hormone levels during acute immune activation in men. *Am J Hum Biol.* 2010; 22: 546-56.
28. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010; 267: 543-60.
29. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 553-65.
30. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Turk Wensveen T, Polić B. The "Big Bang" in obese fat: events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur J Immunol.* 2015; 45: 2446-56.
31. Rankin LC, Artis D. Beyond host defense: emerging functions of the immune system in regulating complex tissue physiology. *Cell.* 2018; 173: 554-67.
32. Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, Lei H, Ahn JJ, Chan Y, et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell Metab.* 2018; 28: 922-34.
33. Šestan M, Marinović S, Kavazović I, Cekinović Đ, Wueest S, Turk Wensveen T, et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018; 49: 164-77.
34. Leibel RL. Molecular physiology of weight regulation in mice and humans. *Int J Obes.* 2008; 32: S98-108.

35. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone. *Cell Res.* 2000; 10: 81-92.
36. Barnes MA, Carson MJ, Nair MG. Non-traditional cytokines: how catecholamines and adipokines influence macrophages in immunity, metabolism and the central nervous system. *Cytokine.* 2015; 72: 210-9.
37. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 772-83.
38. Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. *J Mol Cell Biol.* 2016; 8: 120-8.
39. Wilk S, Scheibenbogen C, Bauer S, Jenke A, Rother M, Guerreiro M, et al. Adiponectin is a negative regulator of antigenactivated T cells. *Eur J Immunol.* 2011; 41: 2323-32.
40. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941-6.
41. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; 13: 84-9.
42. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev Mol Med.* 2006; 8: 1-12.
43. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002; 8: 731-7.
44. Agrawal S, Gollapudi S, Su H, Gupta S. Leptin activates human B cells to secrete TNF-alpha, IL-6, and IL-10 via JAK2/STAT3 and p38MAPK/ERK1/2 signaling pathway. *J Clin Immunol.* 2011; 31: 472-8.
45. Fernandez-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martin-Romero C, Perez-Perez A, Gonzalez-Yanes C, et al. Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 568343.
46. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003; 374: 1-20.
47. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015; 64: 13-23.

48. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998; 12: 57-65.
49. Zarkesh-Esfahani H, Pockley G, Metcalfe RA, Bidlingmaier M, Wu Z, Ajami A, et al. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol.* 2001; 167: 4593-9.
50. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004; 82: 4-11.
51. Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* 2004; 255: 439-47.
52. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature.* 2005; 436: 356-62.
53. Kalupahana NS, Massiera F, Quignard-Boulangé A, Ailhaud G, Voy BH, Wasserman DH, et al. Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance, and insulin resistance. *Obesity.* 2012; 20: 48-56.
54. Johnson AR, Milner JJ, Makowski L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev.* 2012; 249: 218-38.
55. Wensveen FM, Jelenčić V, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Theurich S, et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol.* 2015; 16: 376-85.
56. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444: 860-7.
57. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1796-808.
58. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112: 1821-30.
59. Koenen TB, Stienstra R, van Tits LJ, Joosten LA, van Velzen JF, Hijmans A, et al. The inflammasome and caspase-1 activation: a new mechanism underlying increased inflammatory activity in human visceral adipose tissue. *Endocrinology.* 2011; 152: 3769-78.
60. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 219-46.

61. Patsouris D, Li PP, Thapar D, Chapman J, Olefsky JM, Neels JG. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese insulin resistant animals. *Cell Metab.* 2008; 8: 301-9.
62. Mothe-Satney I, Filloux C, Amghar H, Pons C, Bourlier V, Galitzky J, et al. Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2012; 61: 2311-9.
63. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E1118-28.
64. Alamgir S, Volkova NB, Peterson MW. Prognostic value of low blood glucose at the presentation of *E. coli* bacteremia. *Am J Med.* 2006; 119: 952-7.
65. Munger J, Bennett BD, Parikh A, Feng XJ, McArdle J, Rabitz HA, et al. Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nat Biotechnol.* 2008; 26: 1179-86.
66. Munger J, Bajad SU, Collier HA, Shenk T, Rabinowitz JD. Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog.* 2006; 2: e132.
67. Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and glucose control during sepsis. *Clin Chest Med.* 2016; 37: 309-19.
68. Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1932-7.
69. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell.* 2015; 160: 816-27.
70. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014; 19: 181-92.
71. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, Teng X, Lu W, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature.* 2017; 551: 115-8.
72. Benarroch EE. Brain glucose transporters: implications for neurologic disease. *Neurology.* 2014; 82: 1374-9.
73. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6: a009191.
74. Riha P, Rudd CE. CD28 co-signaling in the adaptive immune response. *Self Nonself.* 2010; 1: 231-40.

75. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, Parry RV, Rathmell JC, Plas DR, et al. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism. *Immunity*. 2002; 16: 769-77.
76. Jacobs SR, Herman CE, Maciver NJ, Wofford JA, Wieman HL, Hammen JJ, et al. Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol*. 2008; 180: 4476-86.
77. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S, Thevenet J, Thienel C, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1beta stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol*. 2017; 18: 283-92.
78. Kruse R, Essen-Gustavsson B, Fossum C, Jensen-Waern M. Blood concentrations of the cytokines IL-1beta, IL-6, IL-10, TNF-alpha and IFN-gamma during experimentally induced swine dysentery. *Acta Vet Scand*. 2008; 50: 32.
79. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011; 17: 179-88.
80. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 1997; 389: 610-4.
81. Sanchez KK, Chen GY, Schieber AMP, Redford SE, Shokhirev MN, Leblanc M, et al. Cooperative metabolic adaptations in the host can favor asymptomatic infection and select for attenuated virulence in an enteric pathogen. *Cell*. 2018; 175: 146-58.
82. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009; 373: 1798-807.
83. Okin D, Medzhitov R. The effect of sustained inflammation on hepatic mevalonate pathway results in hyperglycemia. *Cell*. 2016; 165: 343-56.
84. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 339-47.
85. Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke MG. Stress hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014: 486403.
86. Halter JB, Beard JC, Porte D Jr. Islet function and stress hyperglycemia: plasma glucose and epinephrine interaction. *Am J Physiol*. 1984; 247: E47-52.
87. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283-97.

88. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*. 2002; 51: 1938-48.
89. Peng J, Li X, Zhang D, Chen JK, Su Y, Smith SB, et al. Hyperglycemia, p53, and mitochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015; 87: 137-50.
90. Plummer MP, Finnis ME, Phillips LK, Kar P, Bihari S, Biradar V, et al. Stress induced hyperglycemia and the subsequent risk of Type 2 diabetes in survivors of critical illness. *PLoS One*. 2016; 11: e0165923.
91. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollack A, Moser A, Friedman J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *J Clin Invest*. 1996; 97: 2152-7.
92. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007; 21: 153-60.
93. Moebus S, Gores L, Losch C, Jockel KH. Impact of time since last caloric intake on blood glucose levels. *Eur J Epidemiol*. 2011; 26: 719-28.
94. Yu Y, Clippinger AJ, Alwine JC. Viral effects on metabolism: changes in glucose and glutamine utilization during human cytomegalovirus infection. *Trends Microbiol*. 2011; 19: 360-7.
95. Yu Y, Maguire TG, Alwine JC. Human cytomegalovirus activates glucose transporter 4 expression to increase glucose uptake during infection. *J Virol*. 2011; 85: 1573-80.
96. Maciver NJ, Jacobs SR, Wieman HL, Wofford JA, Coloff JL, Rathmell JC. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J Leukoc Biol*. 2008; 84: 949-57.
97. van der Windt GJ, Everts B, Chang CH, Curtis JD, Freitas TC, Amiel E, et al. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development. *Immunity*. 2012; 36: 68-78.
98. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1108-14.
99. Balmer ML, Ma EH, Bantug GR, Grahlert J, Pfister S, Glatter T, et al. Memory CD8(+) T cells require increased concentrations of acetate induced by stress for optimal function. *Immunity*. 2016; 44: 1312-24.

100. Wang A, Huen SC, Luan HH, Yu S, Zhang C, Gallezot JD, et al. Opposing effects of fasting metabolism on tissue tolerance in bacterial and viral inflammation. *Cell*. 2016; 166: 1512-25.
101. Teng RJ, Wu TJ, Ho MM. Mumps infection complicated by transient hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16: 416-7.
102. Freyberg Z, Harvill ET. Pathogen manipulation of host metabolism: a common strategy for immune evasion. *PLoS Pathog*. 2017; 13: e1006669.
103. Tucey TM, Verma J, Harrison PF, Snelgrove SL, Lo TL, Scherer AK, et al. Glucose homeostasis is important for immune cell viability during candida challenge and host survival of systemic fungal infection. *Cell Metab*. 2018; 27: 988-1006.
104. Oguri S, Motegi K, Iwakura Y, Endo Y. Primary role of interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in lipopolysaccharide-induced hypoglycemia in mice. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002; 9: 1307-12.
105. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323: 1061.
106. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91-5.
107. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020: e3319.
108. Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 964.
109. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006; 23: 623-8.
110. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virology*. 2016; 31: 81-4.

111. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 67.
112. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care.* 2018; 41: 2127-35.
113. Roberts BW, Cech I. Association of type 2 diabetes mellitus and seroprevalence for cytomegalovirus. *South Med J.* 2005; 98: 686-92.
114. Jeon, CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 520-5.
115. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5: e152.
116. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012; 379: 2279-90.
117. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 2009; 373: 2215-21.
118. Mason CC, Hanson RL, Knowler WC. Progression to type 2 diabetes characterized by moderate then rapid glucose increases. *Diabetes.* 2007; 56: 2054-61.
119. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia.* 2016; 59: 728-33.
120. Drobny EC, Abramson EC, Baumann G. Insulin receptors in acute infection: a study of factors conferring insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 58: 710-6.
121. Virkamaki A, Puhakainen I, Koivisto VA, Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of hepatic and peripheral insulin resistance during acute infections in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74: 673-9.
122. Yki-Jarvinen H, Sammalkorpi K, Koivisto VA, Nikkila EA. Severity, duration, and mechanisms of insulin resistance during acute infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69: 317-23.

123. Leinonen M, Saikku P. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 138: S504-6.
124. Roberts BW, Cech I. Association of type 2 diabetes mellitus and seroprevalence for cytomegalovirus. *South Med J.* 2005; 98: 686-92.
125. Chen S, de Craen AJ, Raz Y, Derhovanessian E, Vossen AC, Westendorp RG, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with glucose regulation in the oldest old. Results from the Leiden 85-plus Study. *Immun Ageing.* 2012; 9: 18.
126. Noubissi EC, Katte JC, Sobngwi E. Diabetes and HIV. *Curr Diab Rep.* 2018; 18: 125.
127. Pompei R. The Role of Human Herpesvirus 8 in Diabetes Mellitus Type 2: State of the Art and a Medical Hypothesis. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 901: 37-45.
128. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010; 47: 193-9.
129. Knobler H, Malnick S. Hepatitis C and insulin action: an intimate relationship. *World J Hepatol.* 2016; 8: 131-8.
130. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 1642-51.
131. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008; 49: 831-44.
132. Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology.* 2000; 32: 87-90.
133. Deng L, Shoji I, Ogawa W, Kaneda S, Soga T, Jiang DP, et al. Hepatitis C virus infection promotes hepatic gluconeogenesis through an NS5A-mediated, FoxO1-dependent pathway. *J Virol.* 2011; 85: 8556-68.
134. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1499-508.
135. Ashfaq UA, Khalid H. Mechanism of Hepatitis C Virus-Induced Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2017; 27: 363-71.
136. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018; 19: 405-20.

137. Hepatitis C [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2019 [ažurirano: 19.07.2019., citirano 20.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c/>
138. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134: 416-23.
139. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology*. 2010; 138: 932-41.
140. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1695-704.
141. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009; 49: 739-44.
142. Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011; 140: 469-77.
143. Ribaldone DG, Sacco M, Saracco GM. The Effect of Viral Clearance Achieved by Direct-Acting Antiviral Agents on Hepatitis C Virus Positive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Word of Caution after the Initial Enthusiasm. *J Clin Med*. 2020; 9: E563.
144. Atkinson RL. Prevalence of infection with adenovirus-36 in Belgium and Holland and association with obesity. *Obesity*. 2011; 19: 2.
145. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Ou Yang HM, Rathod M, Jen KL, et al. Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity*. 2006; 14: 1905-13.
146. Almgren M, Atkinson RL, Hilding A, He J, Brismar K, Schalling M, et al. Human adenovirus-36 is uncommon in type 2 diabetes and is associated with increased insulin sensitivity in adults in Sweden. *Ann Med*. 2014; 46: 539-46.
147. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55-60.

148. Horton F, Wright J, Smith L, Hinton PJ, Robertson MD. Increased intestinal permeability to oral chromium (51 Cr) -EDTA in human Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2014; 31: 559-63.
149. Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24: 78-85.
150. Clemente-Postigo M, Queipo-Ortuno MI, Murri M, Boto-Ordonez M, Perez-Martinez P, Andres-Lacueva C, et al. Endotoxin increase after fat overload is related to postprandial hypertriglyceridemia in morbidly obese patients. *J Lipid Res.* 2012; 53: 973-8.
151. Harte AL, Varma MC, Tripathi G, McGee KC, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2012; 35: 375-82.
152. Berg JM, Tymoczko, JL, Stryer L, authors; Stryer L, editor. *Biochemistry* [Internet]. 5. izd. New York: National Center for Biotechnology Information (US); 2002 [citirano 24.04.2020.] Dostupno na: <https://archive.org/details/biochemistrychap00jere/page/1094/>
153. Vallerie SN, Hotamisligil GS. The role of JNK proteins in metabolism. *Sci Transl Med.* 2010; 2: 60-5.
154. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 2004; 306: 457-61.
155. Nakano H, Nakajima A, Sakon-Komazawa S, Piao JH, Xue X, Okumura K. Reactive oxygen species mediate crosstalk between NF-kappaB and JNK. *Cell Death Differ.* 2006; 13: 730-7.
156. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest.* 2001; 107: 181-9.
157. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science.* 1996; 271: 665-8.
158. Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science.* 2013; 339: 218-22.

159. Zhang H, Zhang C, Tang H, Gao S, Sun F, Yang Y, et al. CD2-associated protein contributes to hepatitis C, virus propagation and steatosis by disrupting insulin signaling. *Hepatology*. 2018; 68: 1710-25.
160. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol*. 2015; 6: 134.
161. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, et al. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53: 2232-41.
162. Yoshimura A, Ito M, Chikuma S, Akanuma T, Nakatsukasa H. Negative regulation of cytokine signaling in immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10: a028571.
163. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 5434-46.
164. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem*. 2002; 277: 42394-8.
165. Prantner D, Perkins DJ, Vogel SN. AMP-activated kinase (AMPK) promotes innate immunity and antiviral defense through modulation of stimulator of interferon genes (STING) signaling. *J Biol Chem*. 2017; 292: 292-304.
166. Steinberg GR, Michell BJ, van Denderen BJ, Watt MJ, Carey AL, Fam BC, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metab*. 2006; 4: 465-74.
167. Silwal P, Kim JK, Yuk JM, Jo EK. AMP-activated protein kinase and host defense against infection. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: E3495.
168. Mankouri J, Tedbury PR, Gretton S, Hughes ME, Griffin SD, Dallas ML, et al. Enhanced hepatitis C virus genome replication and lipid accumulation mediated by inhibition of AMP-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 11549-54.
169. Lo AK, Lo KW, Ko CW, Young LS, Dawson CW. Inhibition of the LKB1-AMPK pathway by the Epstein-Barr virus-encoded LMP1 promotes proliferation and transformation of human nasopharyngeal epithelial cells. *J Pathol*. 2013; 230: 336-46.

170. Yang CS, Kim JJ, Lee HM, Jin HS, Lee SH, Park JH, et al. The AMPK-PPARGC1A pathway is required for antimicrobial host defense through activation of autophagy. *Autophagy*. 2014; 10: 785-802.
171. Ganesan R, Hos NJ, Gutierrez S, Fischer J, Stepek JM, Daglidu E, et al. Salmonella Typhimurium disrupts Sirt1/AMPK checkpoint control of mTOR to impair autophagy. *PLoS Pathog*. 2017; 13: e1006227.
172. Restrepo BI. Metformin: candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis*. 2016; 101: S69-72.
173. Hutterer C, Wandinger SK, Wagner S, Muller R, Stamminger T, Zeittrager I, et al. Profiling of the kinome of cytomegalovirus-infected cells reveals the functional importance of host kinases Aurora A, ABL and AMPK. *Antiviral Res*. 2013; 99: 139-48.
174. Xie N, Yuan K, Zhou L, Wang K, Chen HN, Lei Y, et al. PRKAA/AMPK restricts HBV replication through promotion of autophagic degradation. *Autophagy*. 2016; 12: 1507-20.
175. Huang H, Kang R, Wang J, Luo G, Yang W, Zhao Z. Hepatitis C virus inhibits AKT-tuberous sclerosis complex (TSC), the mechanistic target of rapamycin (MTOR) pathway, through endoplasmic reticulum stress to induce autophagy. *Autophagy*. 2013; 9: 175-95.
176. Kabayama K, Sato T, Saito K, Loberto N, Prinetti A, Sonnino S, et al. Dissociation of the insulin receptor and caveolin-1 complex by ganglioside GM3 in the state of insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 13678-83.
177. Stratford S, Hoehn KL, Liu F, Summers SA. Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of Akt/protein kinase B. *J Biol Chem*. 2004; 279: 36608-15.
178. Powell DJ, Hajduch E, Kular G, Hundal HS. Ceramide disables 3-phosphoinositide binding to the pleckstrin homology domain of protein kinase B (PKB)/Akt by a PKCzeta-dependent mechanism. *Mol Cell Biol*. 2003; 23: 7794-808.
179. Aguer C, McCoin CS, Knotts TA, Thrush AB, Ono-Moore K, McPherson R, et al. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance. *FASEB J*. 2015; 29: 336-45.
180. Turner N, Kowalski GM, Leslie SJ, Risis S, Yang C, Lee-Young RS, et al. Distinct patterns of tissue-specific lipid accumulation during the induction of insulin resistance in mice by high-fat feeding. *Diabetologia*. 2013; 56: 1638-48.

181. Seitz AP, Grassme H, Edwards MJ, Pewzner-Jung Y, Gulbins E. Ceramide and sphingosine in pulmonary infections. *Biol Chem.* 2015; 396: 611-20.
182. Brodlie M, McKean MC, Johnson GE, Gray J, Fisher AJ, Corris PA, et al. Ceramide is increased in the lower airway epithelium of people with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 369-75.
183. Yamaguchi K, Nishimura T, Ishiba H, Seko Y, Okajima A, Fujii H, et al. Blockade of interleukin 6 signalling ameliorates systemic insulin resistance through upregulation of glucose uptake in skeletal muscle and improves hepatic steatosis in high-fat diet fed mice. *Liver Int.* 2015; 35: 550-61.
184. O'Rourke RW, White AE, Metcalf MD, Winters BR, Diggs BS, Zhu X, et al. Systemic inflammation and insulin sensitivity in obese IFN- γ knockout mice. *Metabolism.* 2012; 61: 1152-61.
185. Grzelkowska-Kowalczyk K, Wieteska-Skrzeczyńska W. Treatment with IFN-gamma prevents insulin-dependent PKB, p70S6k phosphorylation and protein synthesis in mouse C2C12 myogenic cells. *Cell Biol Int.* 2009; 34: 117-24.
186. McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM, et al. Interferon gamma attenuates insulin signaling, lipid storage, and differentiation in human adipocytes via activation of the JAK/STAT pathway. *J Biol Chem.* 2009; 284: 31936-44.
187. Wada T, Hoshino M, Kimura Y, Ojima M, Nakano T, Koya D, et al. Both type I and II IFN induce insulin resistance by inducing different isoforms of SOCS expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300: E1112-23.
188. Colugnati FA, Staras SA, Dollard SC, Cannon MJ. Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis.* 2007; 7: 71.
189. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: E146-50.
190. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1517-26.

191. Vaccinations for Adults with Diabetes [Internet]. Saint Paul: Immunization Action Coalition; P4043 [ažurirano 02.05.2016.; citirano 03.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.immunize.org/catg.d/p4043.pdf/>
192. Karnchanasorn R, Ou HY, Lin J, Chuang LM, Chiu KC. Viral Hepatitis and Diabetes: Clinical Implications of Diabetes Prevention Through Hepatitis Vaccination. *Curr Diab Rep.* 2016; 16: 101.
193. Shen Y, Zhang S, Wang X, Wang Y, Zhang J, Qin G, et al. Comparison of type 2 diabetes mellitus incidence in different phases of hepatitis B virus infection: A meta-analysis. *Liver Int.* 2017; 37: 1451-60.

ŽIVOTOPIS

Dora Gašparini rođena je 15.10.1995. u Puli, a opću gimnaziju završila je u Poreču. U srpnju 2014. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Na svečanim sjednicama Medicinskog fakulteta u prosincu 2015., 2016., 2017. i 2018. godine primila je Dekanovu nagradu za izvrsnost za prve četiri godine studija, a povodom proslave Dana Sveučilišta 2020. godine dodijeljena joj je Rektorova nagrada za izvrsnost. Tijekom studiranja obavljala je dužnosti demonstratora na Zavodu za anatomiju, Zavodu za histologiju i embriologiju, Zavodu za opću patologiju i patološku anatomiju i na Katedri za internu medicinu te je bila voditelj demonstratora na Zavodu za histologiju i embriologiju. Svoj prvi znanstveni rad pod nazivom "Pinealni parenhimni tumor intermedijarnog stupnja diferencijacije – prikaz slučaja" objavila je 2018. godine u časopisu Medicina Fluminensis. U rujnu i prosincu 2019. godine objavila je u istom časopisu radove "Psorijaza – vidljivi ubojica" i "Uspješno liječenje pityriasis lichenoides et varioliformis acuta u pacijenta s kroničnom hiperuricemijom". Tijekom posljednje tri godine studija sudjelovala je na devet različitih znanstvenih skupova. Pohađala je radionice "Umijeće aktivnog sudjelovanja na znanstvenim skupovima" i "Kako napisati dobar prikaz slučaja?", a na potonjoj je sudjelovala i kao suradnik 2020. godine.