

SVEU ILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

INZULIN I DIJABETES

INSULIN AND DIABETES

SEMINARSKI RAD

Željko Pavlinec

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: Doc. dr. sc. Vesna Benkovi

Zagreb, 2012.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. METABOLIZAM INZULINA	2
2.1. Struktura inzulina	2
2.2. Sinteza, otpuštanje i razgradnja inzulina	3
2.3. Inzulinski receptor i prijenos signala	5
3. DIJABETES	7
3.1. Dijagnoza i komplikacije	8
3.2 Lije enje dijabetesa	10
3.3. Dijabetes kao socijalni problem	12
4. LITERATURA	14
5. SAŽETAK	16
6. SUMMARY	17

1. UVOD

Gušterača je jedan od nekoliko organa koji obavljaju i endokrinu i egzokrinu funkciju. Dok endokrine stanice sačinjavaju 1-2% ukupne težine gušterače, ostatak organa se sastoji od egzokrinog tkiva koje proizvodi bikarbonatne ione i probavne enzime koji se odvođe u tanko crijevo. Razasuti po tom egzokrinom tkivu su Langerhansovi otočići, nakupine endokrinih stanica koje izlučuju dva vrlo bitna hormona direktno u krvotok. Svaki otočić sadrži populaciju alfa stanica, koje izlučuju hormon glukagon, te beta stanica koje izlučuju hormon inzulin.

Inzulin i glukagon su hormoni antagonisti koji reguliraju koncentraciju glukoze u krvi. To je vitalna bioenergetska i homeostatska funkcija jer je glukoza ključno gorivo za stanično disanje i glavni izvor ugljika za sintezu ostalih organskih spojeva. Metabolička ravnoteža ovisi o održavanju koncentracije glukoze u krvi blizu specifično zadane vrijednosti, koja kod ljudi iznosi oko 80 do 90 mg/100ml. Kada razina glukoze u krvi poraste iznad te vrijednosti oslobađa se inzulin i djeluje tako da smanjuje njenu koncentraciju, a ako razina glukoze u krvi padne ispod te vrijednosti, glukagon djeluje da poveća njenu koncentraciju. Koristi se i mehanizam negativne povratne sprege, koncentracija glukoze u krvi određuje omjer količina inzulina i glukagona koje izlučuju stanice gušterače.

Kada ovaj mehanizam homeostaze glukoze zakaže nastupaju ozbiljne posljedice. Dijabetes melitus, vjerojatno najpoznatiji endokrini poremećaj, je uzrokovan nedostatnom produkcijom inzulina u tijelu ili gubitkom odgovora na inzulin u ciljnim tkivima. Rezultat toga je visoka koncentracija glukoze u krvi, do te mjere, da dijabetičari bubrežima odstranjuju glukozu, pa je i jedan od testova za dijabetes prisustvo šećera u urinu. Kako raste koncentracija glukoze u urinu, izlučuju se i sve više vode, što vodi do pretjeranog mokrenja i trajne žeđi. (Campbell i Reece, 2002) Naziv *diabetes* se koristio još u staroj Grčkoj za bolesti čija posljedica je bila prekomjerna produkcija urina. Oko dvije tisuće godina kasnije, u 18. stoljeću, u urinu nekih pacijenata je izmjerena velika količina šećera, te je toj bolesti dan naziv *diabetes mellitus*, po latinskoj riječi *mellitus* koja znači zaslađen medom, upućujući na prisustvo šećera u urinu. (Denniston i sur., 2001) Zbog neraspoloživosti glukoze kao izvora energije u većini stanica, kod dijabetičara masti služe kao glavni supstrat za stanično disanje. Tako, u ozbiljnim slučajevima dijabetesa, kiseli metaboliti, koji se formiraju tijekom katabolize masti, se nakupljaju u krvi ugrožavajući život snižavanjem pH. (Campbell i Reece, 2002)

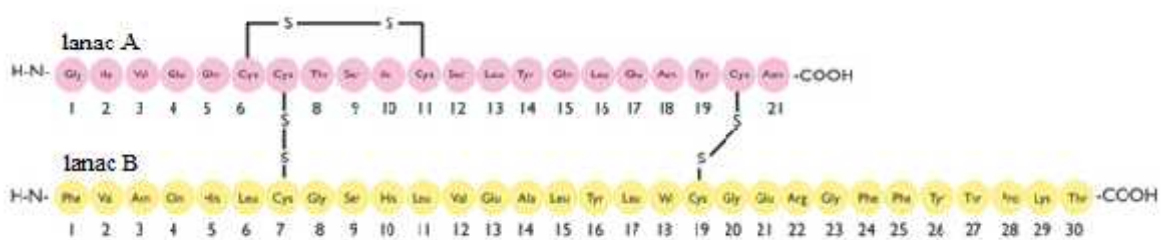
2. METABOLIZAM INZULINA

Inzulin je jedan od najutjecajnijih hormona u tijelu jer direktno utječe na metabolizam i unos glukoze u gotovo svim tjelesnim stanicama. Kada bi stanice istovremeno provodile sintezu glikogena i njegovu degradaciju stvorio bi se uzaludni ciklus, u kojem bi rezultati dobiveni akcijama jednog metaboličkog puta, glikogeneze bili poništeni drugim putem, glikogenolizom. Ovaj problem je izbjegnuto serijom hormonalnih kontrola koje aktiviraju enzime jednog puta, istovremeno inaktiviraju i enzime drugog. (Denniston i sur., 2001)

Inzulin utječe na nekoliko načina na sve aspekte staničnog metabolizma. U metabolizmu ugljikohidrata inzulin povećava brzinu unosa glukoze u stanice jetre, mišića i adipoznog tkiva, zatim stimulira sintezu glikogena i istovremeno inhibira glikogenolizu i glukoneogenezu. Rezultat ovih aktivnosti je pohrana viška glukoze. U metabolizmu proteina inzulin stimulira transport i unos aminokiselina u jetru, te ugradnju aminokiselina u proteine. Konačno, u metabolizmu lipida inzulin stimulira unos glukoze u adipozne stanice, kao i sintezu i pohranu triglicerida, te inhibira razgradnju pohranjenih lipida.

2.1. Struktura inzulina

Inzulin je mali peptidni hormon, kod ljudi molekularne težine 5808 Da. Građen je od dva aminokiselinska lanca, lanac A od 21 aminokiseline i lanac B od 30 aminokiselina, međusobno povezana disulfidnim mostovima (slika 1.).



Slika 1. Primarna struktura inzulina (Preuzeto i prilagođeno iz http://www.abpischools.org.uk/page/modules/diabetes_16plus/diabetes5.cfm?coSiteNavigation_allTopic=1)

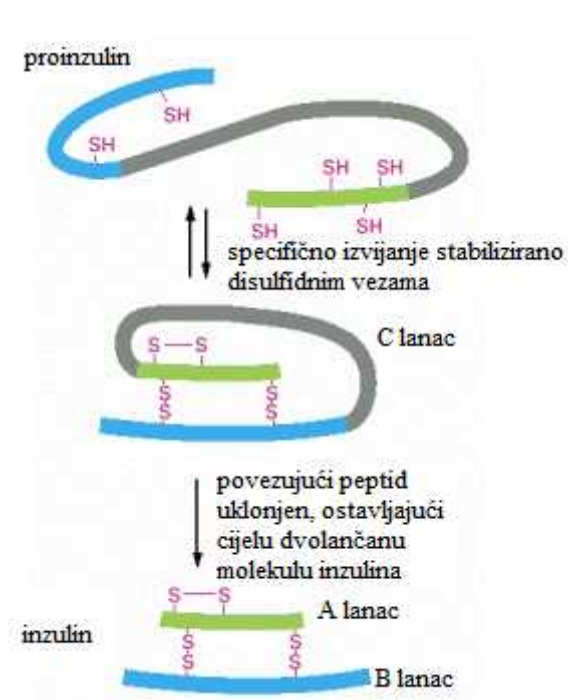
Iako sama aminokiselinska sekvenca inzulina varira između vrsta, određeni segmenti molekule su vrlo konzervirani, uključujući i položaje disulfidnih mostova, oba kraja A lanca i C-terminalni kraj B lanca. Ove sličnosti u slijedu aminokiselina vode do trodimenzionalne konformacije inzulina koja je vrlo slična u različitim životinjskim vrstama, te je vrlo

vjerojatno da je inzulin iz jedne vrste biološki aktivan u drugim vrstama. U stvari, inzulin izoliran iz svinja se dugo koristio u terapiji ljudskih pacijenata. Iako je aktivni oblik inzulina monomer, u otopini molekule inzulina imaju tendenciju stvaranja dimera zbog uspostavljanja vodikovih veza između C-terminalnih krajeva B lanaca. Nadalje, u tijelu, u prisustvu cinkovih iona, inzulinski se dimeri povezuju i pohranjuju u obliku heksamera.

Ove strukturalne interakcije imaju važne kliničke posljedice. Monomeri i dimeri vrlo lako difundiraju u krvi, dok se heksameri šire puno sporije. Zbog toga je apsorpcija preparata inzulina koji sadrže velik udio heksamera odgođena i spora, pa je ovaj fenomen potaknuo razvoj brojnih rekombinantnih analoga inzulina. Prva od takvih molekula koja se pojavila na tržištu, nazvana Inzulin Lispro, je napravljena tako da su zamijenjena mjesta lizina i prolina na C-terminalnom kraju B lanca. Takva modifikacija ne utječe na afinitet vezanja na inzulinske receptore, ali minimizira tendenciju stvaranja dimera i heksamera. (http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin_struct.html)

2.2. Sinteza, otpuštanje i razgradnja inzulina

Inzulin se sintetizira u β -stanicama Langerhansovih otočica gušterače. Proces započinje transkripcijom *INS* gena koji kodira za preproinzulin. Ovaj početni preprohormon je neaktivan i ima molekularnu težinu oko 11.5 kDa, ali se odmah nakon translacije, na



endoplazmatskom retikulumu cijepa formiraju i tako ostaju inaktivni proinsulin molekularne težine oko 9 kDa. U Golgijevom aparatu proinsulin se izlaže specifičnim endopeptidazama koje izrezuju C lanac (vidi sliku 2.), te se tako dobiva aktivni oblik inzulina. C lanac i peptid izrezan iz preproinzulina se akumuliraju u Golgijevom aparatu, pakiraju u sekretorne vezikule i konačno se recikliraju u citoplazmi. Inzulin se također pakira u sekretorne vezikule i nakon odgovarajućeg podražaja β -stanica, izlučuje u krvotok.

Slika 2. Proteolitičko cijepanje u nastanku inzulina (Preuzeto i prilagođeno iz Alberts, 2002)

Inzulin se u krvotok otpušta prvenstveno kao odgovor na povišenu koncentraciju glukoze u krvi. β -stanice guštera e sadrže velik broj transportera glukoze (GLUT-2), koji olakšanom difuzijom omogu avaju ulazak glukoze u stanice, brzinom proporcionalnom koncentraciji glukoze u izvanstani noj teku ini. Zbog toga, porast koncentracije glukoze u krvi, vodi do porasta koncentracije glukoze u β -stanicama.

Nakon ulaska glukoze u stanice glukokinaza ju fosforilira u glukoza-6-fosfat. Ovaj korak odre uje brzinu metabolizma glukoze u β -stanicama i smatra se glavnim mehanizmom o itavanja glukoze i prilago avanja koli ine otpuštanja inzulina prema razini glukoze u krvi. Glukoza-6-fosfat se zatim oksidira, pritom proizvode i adenzin trifosfat (ATP), koji inhibira ATP-osjetljive kalijeve kanale u stanici. Zatvaranje kalijevih kanala depolarizira stani nu membranu, tako otvaraju i kalcijeve kanale koji su osjetljivi na promjene napona membrane. Ovo uzrokuje priljev iona kalcija, koji poti u stapanje vezikula koje sadrže inzulin sa stani nom membranom i izlu ivanje inzulina u izvanstani nu teku inu egzocitozom. (Guyton i Hall, 2006)

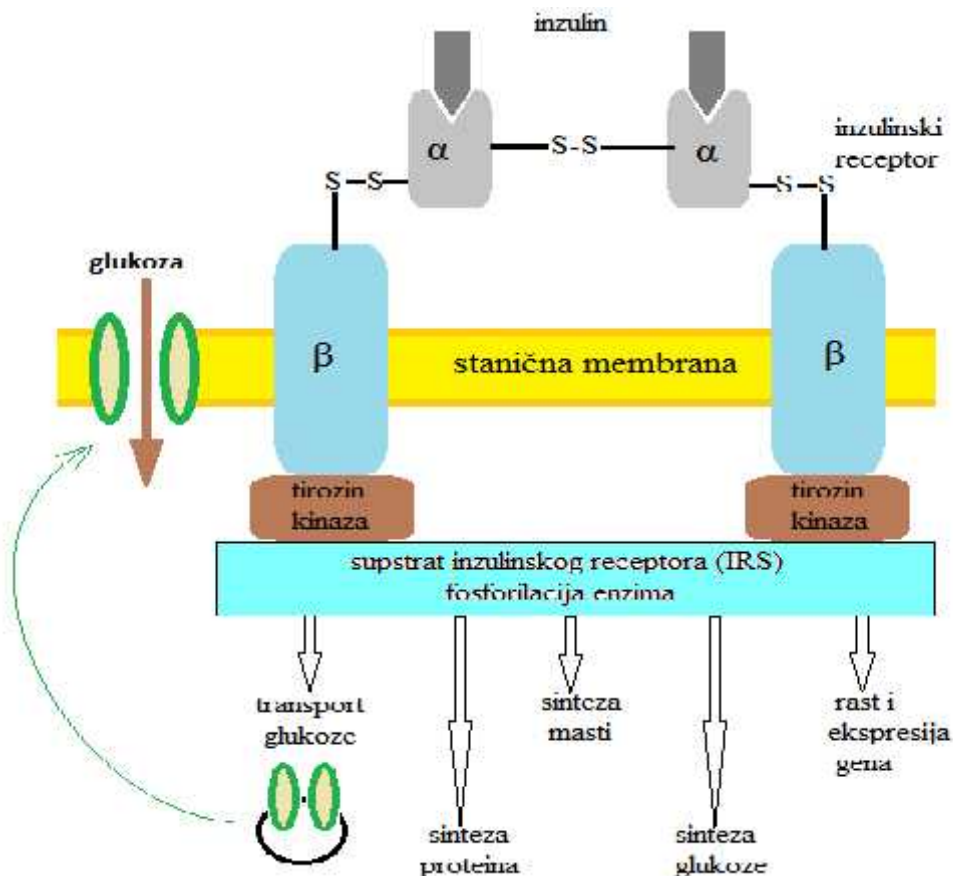
Otpuštanje inzulina stimuliraju i neki hormoni: glukagon, hormon rasta, acetilkolin, epinefrin i želu ani inhibitorni peptid (GIP). Oni pove avaju unutarstani nu koncentraciju kalcija razli itim signalnim putevima, no u nedostatku glukoze nemaju velik efekt na otpuštanje inzulina, ve samo poja avaju njezin utjecaj. Tako er, i pove ana koncentracija drugih nutrijenata u krvi, koji se mogu metabolizirati u β -stanicama doprinosi otpuštanju inzulina.

Nakon otpuštanja u krvotok, gotovo sav inzulin cirkulira u nevezanoj formi. Njegovo vrijeme poluživota u plazmi traje otprilike samo 6 minuta, tako da se uklanja iz cirkulacije unutar 10 do 15 minuta nakon otpuštanja. Onaj dio koli ine inzulina koji se nije vezao na receptore ciljnih stanica razgra uje enzim inzulinaza, prvenstveno u jetri, manje u bubrezima i miši ima, a vrlo malo u ostalim tkivima. Ovaj mehanizam uklanjanja inzulina iz plazme postoji jer je ponekad vrlo bitno, ne samo brzo uklju iti, ve i brzo isklju iti kontrolne funkcije inzulina. (Guyton i Hall, 2006)

Molekule inzulina vezane na receptore ciljnih stanica mogu se ponovno otpustiti u izvanstani nu sredinu ili se mogu razgraditi u samoj stanici. Ovaj proces obi no uklju uje endocitozu itavog kompleksa inzulin-receptor, kojeg onda razgra uje IDE proteaza (insulin-degrading enzyme). (Duckworth i sur., 1998)

2.3. Inzulinski receptor i prijenos signala

Inzulinski receptor je tirozin-specifična protein kinaza preko koje inzulinski signal prelazi sa plazmatske membrane na inzulinske osjetljive metaboličke enzime, pa i na jezgru stanice gdje stimulira transkripciju određenih gena. Na taj način inzulinske regulira i metabolizam i ekspresiju gena. Aktivni inzulinski receptor (slika 3.) sadrži dva identična lanca izbojena na vanjskoj strani plazmatske membrane i dvije transmembranske podjedinice sa C-terminusima u citosolu. Na lancima se nalazi aktivno mjesto za vezanje inzulina, a unutarstanični dio lanaca sadrži aktivnost protein kinaze koja prenosi fosforilnu skupinu sa ATP-a na hidroksilnu skupinu tirozinskog ostatka u ciljnim proteinima. Signalni put kroz inzulinski receptor počinje kada vezanje inzulina na lance aktivira tirozin kinazu lanaca, tako da svaki monomer fosforilira tri ključna tirozinska ostatka blizu karboksilnog kraja lanca susjednog monomera. Ova autofosforilacija otvara aktivno mjesto receptora unutar stanice, pa se mogu fosforilirati tirozinski ostaci ciljnih proteina. (Nelson i Cox, 2008)



Slika 3. Shematski prikaz inzulinskog receptora (Prilagođeno prema Guyton i Hall, 2006)

Jedan primjer takvog ciljnog proteina je supstrat-1 inzulinskog receptora (IRS-1). Nakon fosforilacije IRS-1 postaje središte nukleacije kompleksa proteina koji nose poruku sa

inzulinskog receptora do njenih krajnjih ciljeva u citosolu i jezgri, putem serije posreduju ih proteina. Prvo se fosforilirani tirozinski ostatak IRS-1 proteina veže na SH2 domenu proteina Grb2, a zatim se Grb2, svojom SH3 domenom, veže na prolinom bogatu regiju Sos proteina. Vežan za Grb2, Sos protein katalizira zamjenu vezanog gvanozin difosfata na Ras proteinu gvanozin trifosfatom (GTP). Kada se GTP veže, Ras protein može aktivirati protein kinazu Raf-1, prvu od tri protein kinaze: Raf-1, MEK i ERK, koje tvore enzimsku kaskadu u kojoj svaka kinaza fosforilacijom aktivira sljedeću. Protein kinaza ERK je aktivirana dvostrukom fosforilacijom, na tirozinskom i treoninskom ostatku, te takva posreduje u nekim biološkim efektima inzulina ulaženjem u jezgru stanice i fosforiliranjem proteina Elk1 koji utječe na transkripciju oko 100 inzulinom reguliranih gena. Enzimske kaskade poput ove se danas nazivaju MAPK kaskade, a taj naziv dolazi od "mitogenom aktivirane protein kinaze" što je ime za porodicu proteina kojoj pripada ERK. (Nelson i Cox, 2008)

Grb2 nije jedini protein koji se povezuje sa fosforiliranim IRS-1. Enzim fosfoinozimid 3-kinaza (PI-3K) veže IRS-1 svojom SH2 domenom. Tako aktivirana, PI-3K pretvara membranski lipid fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP_2) u fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat (PIP_3). Vežanjem na PIP_3 , protein kinaza B (PKB) se fosforilira, te ju tada još dodatno aktivira protein kinaza PDK1. Tada, aktivirana PKB može fosforilirati serinski ili treoninski ostatak na ciljnim proteinima, jedan od kojih je kinaza 3 glikogen sintaze (GSK3). U svom aktivnom, nefosforiliranom obliku, GSK3 fosforilira glikogen sintazu, te ju na taj način inaktivira i doprinosi usporavanju sinteze glikogena. Kada PKB fosforilira GSK3, inaktivira ju i sprema zaustavljanje sinteze glikogena u jetri i miši. Na taj način, ova kaskada proteinskih fosforilacija, započeta inzulinom, stimulira sintezu glikogena. U miši ima, PKB dodatno aktivira premještanje transportera glukoze (GLUT4) sa unutarstaničnih vezikula na plazmatsku membranu, stimulirajući unos glukoze iz krvi u stanice. Mehanizam za prekidanje signala kroz PI-3K–PKB put uključuje PIP_3 -specifičnu fosfatazu koja uklanja fosfatnu skupinu sa pozicije trećeg C atoma u PIP_3 , proizvodeći tako PIP_2 , koji više ne služi kao vezno mjesto za PKB. (Nelson i Cox, 2008)

Ovaj sistem omogućuje jednom receptoru da aktivira više IRS-1 molekula, te tako pojačava signal inzulina, dok istovremeno osigurava integraciju signala iz nekoliko receptora, od kojih svaki može fosforilirati IRS-1. Nadalje, pošto IRS-1 može aktivirati različite proteine koji sadrže SH2 domenu, jedan receptor djelujući i kroz IRS-1 ima mogućnost aktivacije dvaju ili više signalnih puteva; inzulin utječe na ekspresiju gena kroz Grb2-Sos-Ras-MAPK put i na metabolizam glikogena kroz PI-3K–PKB put.

3. DIJABETES

Dijabetes ili šećerna bolest je danas četvrti uzrok smrtnosti u većini razvijenih zemalja i najčešća endokrina bolest. Postoji nekoliko različitih oblika dijabetesa, a svima je zajednički simptom hiperglikemija koja vodi ka oštećenju krvnih žila. Oštećenja se događaju tijekom niza godina i mogu ozbiljno narušiti zdravlje, a ne mogu se uspješno izliječiti. (Cafuk, 2005) Dva su glavna tipa šećerne bolesti: dijabetes melitus tip I, nazvan i šećerna bolest ovisna o inzulinu, te dijabetes melitus tip II, odnosno šećerna bolest neovisna o inzulinu.

Dijabetes melitus tip I je najčešće posljedica autoimune bolesti, okarakterizirana potpunim ili gotovo potpunim izostankom proizvodnje inzulina u tijelu. Ova autoimunost spada u reakcije IV. oblika preosjetljivosti kod kojeg citotoksični limfociti T (CD8+) izravno oštećuju vlastita tkiva prepoznavanjem ciljnih autoantigena u kontekstu vlastitih molekula MHC-I. Smatra se da u šećernoj bolesti ovisnoj o inzulinu citotoksični limfociti T mogu izravno razoriti β -stanice, te da je autoantigen bjelanjčevina specifična za te stanice, najvjerojatnije sam inzulin ili njegovi razgradni produkti. (Andreis i sur., 2010) Rjeđe, dijabetes tip I može nastati kao rezultat virusne infekcije koja uništava β -stanice ili kao rezultat genetički nasljedne tendencije degeneracije β -stanica. Ovaj tip dijabetesa se obično pojavljuje rano u djetinjstvu, pa se često naziva i juvenilni dijabetes. Može se razviti vrlo naglo, kroz nekoliko dana ili tjedana, uz tri glavne posljedice: porast koncentracije glukoze u krvi, povećana mobilizacija masti za energiju i proizvodnju kolesterola u jetri i trošenje tjelesnih proteina. (Guyton i Hall, 2006)

Dijabetes melitus tip II je mnogo učestaliji od tipa I, te broji preko 90% ukupnog broja dijabetičara. On je uzrokovan smanjenom osjetljivošću u ciljnim tkivima na metaboliziranje inzulina, što se često naziva rezistencijom na inzulin. Kod ljudi, u većini slučajeva dijabetes tipa II se javlja nakon tridesete godine života, često između pedesete i šezdesete godine, te napreduje postepeno. Ipak, u zadnje vrijeme se polako povećava broj mladih osoba, mladih i od dvadeset godina, sa tip II dijabetesom. Ovaj trend je direktno povezan sa porastom pretilosti u ljudskoj populaciji, što je i glavni faktor rizika za razvoj tip II dijabetesa, kod djece kao i kod odraslih. U manjem broju slučajeva, šećerna bolest neovisna o inzulinu može nastati kao rezultat nekih stečenih ili nasljednih stanja koja umanjuju inzulinski signal u perifernim tkivima poput: autoimunosti na inzulinski receptor, mutacija u inzulinskom

receptoru, lipodistrofije, sindroma policisti nih jajnika, prekomjerne proizvodnje hormona rasta ili prekomjerne proizvodnje glukokortikoida. (Guyton i Hall, 2006)

3.1. Dijagnoza i komplikacije

Dijagnoza dijabetesa melitusa se obi no može postaviti na temelju oralnog glukoza tolerans testa (OGTT). Kada zdrava osoba natašte pojede 1 gram glukoze po jednom kilogramu tjelesne težine, koncentracija glukoze u krvi poraste sa otprilike 90 mg/100ml na 120 do 140 mg/100ml i kroz dva sata padne ispod normalne razine. Kod osoba sa dijabetesom, koncentracija glukoze u krvi prije jela uvijek iznosi iznad 110 mg/100ml, a esto i iznad 140 mg/100ml, uz to njihova OGTT krivulja je uvijek nenormalnog oblika. Nakon uzimanja glukoze, kod dijabeti ara koncentracija glukoze u krvi poraste daleko više od normalnog, o ekivanog porasta i smanji se na kontrolnu vrijednost tek nakon 4 do 6 sati, s time da nikada ne padne ispod kontrolne razine. Ovaj spori pad ukazuje na to da se nakon uzimanja glukoze nije desilo normalno izlu ivanje inzulina iz guštera e ili da je u organizmu smanjena osjetljivost na inzulin. Za kona no razlikovanje o kojem se tipu dijabetesa radi mjeri se koncentracija inzulina u plazmi. Ako inzulina ima vrlo malo ili ga nema uop e radi se o dijabetesu tipa I, dok ako je koncentracija inzulina u plazmi povišena radi se o dijabetesu tipa II. (Guyton i Hall, 2006)

Bez obzira na uzrok dijabetes uvijek vodi do porasta koncentracije še era u krvi, zatim do izlu ivanja suviše glukoze urinom i do smanjene sinteze lipida i proteina koji se razgra uju da bi proizveli energiju jer stanice nemaju dovoljno glukoze. Ovi poreme aji u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina uzrokuju brojne komplikacije u razli itim organima. (Randall i sur., 1997)

Bez inzulina adipozne stanice ne dobivaju potrebnu koli inu glukoze za sintezu triglicerida. Kao rezultat toga, hidroliza masti se odvija u puno ve oj koli ini nego sinteza novih masti i velike koli ine slobodnih masnih kiselina se osloba aju u krvotok. Pošto unos glukoze u stanice nije efikasan usporava se metabolizam ugljikohidrata, a raste brzina razgradnje lipida. U jetri ovaj katabolizam rezultira proizvodnjom ketonskih tijela: acetona, acetoacetata i -hidroksibutirata. Ova ketonska tijela se ne mogu sva oksidirati u ciklusu limunske kiseline koji ima ograni enu opskrbu oksaloacetatom. Zbog toga razina acetona u krvi toliko poraste da se može osjetiti u dahu osoba oboljelih od dijabetesa. Povišena

koncentracija ketonskih tijela u krvi može nadvladati puferski kapacitet krvi, što rezultira ketoacidozom. Ketonska tijela se iz krvotoka odstranjuju bubrezima, te u slučaju povišene količine ketona u krvi, dolazi do porasta koncentracije ketona u urinu, što može povećati osmotsku koncentraciju urina tako da se ponaša kao "osmotski diuretik", uzrokujući i izlivanje ogromnih količina vode. Rezultat ovoga može biti teška dehidracija, a u ekstremnim slučajevima, kombinacija dehidracije i ketoacidoze može dovesti do kome i smrti. (Denniston i sur., 2001) Brojni novi uređaji za analizu plinova u krvi mogu određivati i razinu elektrolita, što otvara mogućnost bržeg postavljanja dijagnoze dijabetičke ketoacidoze analizom venske krvi. (Iveković, 2011)

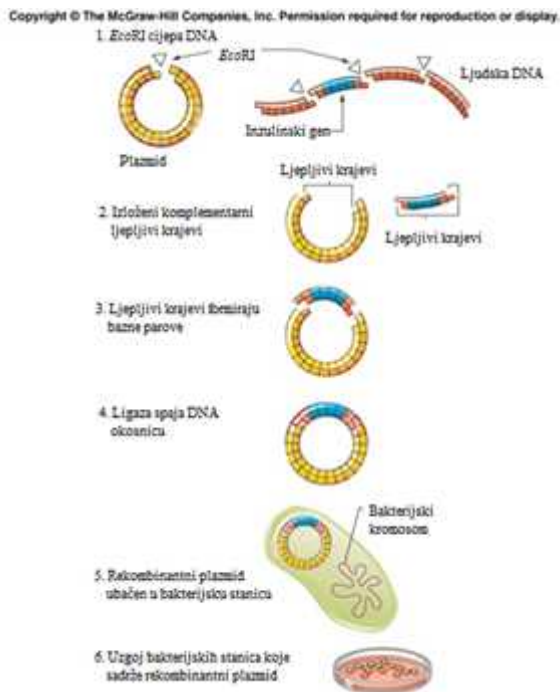
Dijabetičari pate od progresivne degeneracije tkiva koja vodi u ranu smrt. Jedan od primarnih razloga ove degeneracije je ateroskleroza, nakupljanje plakova na stijenkama krvnih žila. Zbog toga dijabetički bolesnici imaju dva do pet puta veći rizik da obole od neke kardiovaskularne bolesti, primjerice moždanog udara, koronarne bolesti, te akutnog infarkta miokarda i dvije trećine ih umre od posljedica kardiovaskularnih bolesti. Dijabetes je u zemljama zapadne Europe vodeći uzrok sljepoće odraslih i terminalnog zatajenja bubrega, te uzrok polovine svih netraumatskih amputacija. Dijabetičko stopalo najčešće je uzrok hospitalizacija, što uključuje vrlo skupe preglede i najčešće završava amputacijama. (Jurić, 2011) Na odjelu vaskularne kirurgije KBC-a Osijek godišnje se obavi oko 100 većih i 150 manjih amputacija, što čini trećinu hospitaliziranih bolesnika tog odjela, a uzrok amputacijama u 70% slučajeva je dijabetes. (Lehner, 2011) U SAD-u ulceracije stopala, kao jedna od najozbiljnijih komplikacija dijabetesa, svake godine uzrokuje više od 80 tisuća amputacija potkoljenice (Protulipac, 2005), dok zatajenje bubrega uzrokuje smrt oko 20% dijabetičara mlađih od 40 godina, a retinopatija uzrokovana dijabetesom je četvrti vodeći uzrok sljepoće. (Denniston i sur., 2001)

Dijabetes melitus povezan je s povećanom smrtnošću u svih tipova karcinoma. Barone i suradnici su proveli meta-analizu 15 studija koje su uključivale od 70 do 32621 bolesnika i rezultati objavljeni u *Diabetes Care* pokazuju da bolesnici s novodijagnosticiranim karcinomom imaju 50% veću šansu ranog postoperativnog mortaliteta ako boluju od dijabetesa melitusa tipa II. (Augustin, 2010) Istraživanja pokazuju i da je dijabetes najčešći rizik za pojavu hepatocelularnog karcinoma (HCC). U najnovijem istraživanju dr. Katherine McGlynn s National Cancer Institute u SAD-u je utvrdila da je dijabetes povezan s najvećim postotkom slučajeva HCC-a (33,5%), a tek onda slijede alkoholna bolest jetre (23,9%) i hepatitis C (20,7%). (Jukić, 2010)

Dijabeti ari se nerijetko susreću i s psihičkim problemima, a najčešće su to teško suočavanje s bolešću, depresija, anksioznost, poremećaj prehrane (dijabulimija), seksualna disfunkcija i problemi u odnosima s bliskim osobama i okolinom. Osoba sa šećernom bolešću ima dva puta veću vjerojatnost da će oboljeti od depresije nego osoba koja nema dijabetes. Prisutnost depresije povećava rizik za razvoj dijabetesa tipa II, a depresija kod osoba s dijagnostičiranom šećernom bolešću povećava rizik za razvoj koronarne bolesti. Depresija kod dijabetičara izaziva metaboličku disregulaciju i posljedično raniji razvoj i veći stupanj komplikacija. (Jurić, 2011)

3.2. Liječenje dijabetesa

Nema lijeka za dijabetes. Ipak, kada je bolest rezultat nesposobnosti organizma da proizvede dovoljno aktivnog inzulina, razina glukoze u krvi se može kontrolirati injekcijama životinjskog ili ljudskog inzulina. Danas se ljudski inzulin proizvodi rekombinantnom DNA tehnologijom, odnosno kloniranjem inzulinskog gena. Slika 4. ukratko prikazuje shemu tog procesa. Prvo se pomoću restrikcijskog enzima *EcoRI* pocijepaju plazmidi i ljudska DNA. Ovim cijepanjem plazmidi postaju linearne DNA molekule sa *EcoRI* ljepljivim krajevima,



dok se ljudska DNA pocijepa u tisuće fragmenata sa *EcoRI* ljepljivim krajevima, te jedan od tih fragmenata nosi inzulinski gen. Kada se tako pocijepane DNA molekule pomiješaju mogu se spajati u raznim kombinacijama zbog komplementarnosti ljepljivih krajeva, a DNA ligaza će spojiti te fragmente formirajući i pravilne fosfodiesterske veze. Jedan od ishoda tog procesa je stvaranje rekombinantne DNA molekule u kojoj je ljudski inzulinski gen ubačen u plazmid i svaka *E. coli* bakterija transformirana pomoću takvog rekombinantnog plazmida postaje minijaturna tvornica za sintezu inzulina.

(Hartwell i sur., 2000)

Slika 4. Upotreba rekombinantne DNA tehnologije: korištenje bakterija za kopiranje ljudskog inzulinskog gena (Preuzeto i prilagođeno iz Hartwell i sur., 2000)

Nažalost, jedna ili čak nekoliko injekcija inzulina dnevno ne može oponašati preciznu kontrolu glukoze u krvi koju obavlja gušterača. Dok nema sumnje da inzulinske injekcije produžuju život dijabetičarima, jedino posjedovanje potpuno funkcionalne gušterače omogućava dijabetičarima da žive bez prethodno navedenih komplikacija. Trenutno, transplantacija gušterače nije dovoljno uspješna, samo 50% transplantata je funkcionalno godinu dana nakon operacije. (Denniston i sur., 2001) Pošto je inzulino-zavisni dijabetes melitus obično autoimune prirode, histološka slika odbacivanja presatka je vrlo slična histološkoj slici autoimune bolesti. Zbog toga je vrlo teško razlikovati odbacivanje od autoimune patologije pacijenata. Uz to i tretman za prevenciju odbacivanja ima malu učinkovitost. Primjena ciklosporina i kortikosteroida je djelomično uspješna, dok se kod nekih pacijenata primjenjuje potentniji protokol, koji uključuje ciklosporin, azatioprin i prednizolon. Kada su uočeni jasni dokazi odbacivanja pacijenti se tretiraju sa velikim, intravenoznim dozama kortikosteroida, povisuje im se oralna primjena prednizolona ili se privremeno tretiraju anti-limfocitnim globulinom.

Pošto je svrha transplantacije osigurati tkivo koje će proizvoditi inzulin i biti biološki osjetljivo, može se provesti sa živim organom, segmentalnim presadkom ili disperziranim Langerhansovim otočicima. Preživljenje izoliranih stanica Langerhansovih otočica je kraće nego u bilo kojem drugom alograftu. Ipak, istraživanja na životinjama pokazuju da singeni ni implantati u jetri ili ispod kapsule bubrega mogu proizvoditi inzulin i sprečavaju hiperglikemiju, tako da se fokus daljnjih studija usmjerava u usavršavanje tehnika transplantacije nakupina otočica. Problem predstavlja i to što otočice sadrže i dendritičke stanice i druge antigen prezentirajuće stanice, zbog kojih je tkivo imunogeno. Pokušaji da se smanji taj efekt uključuju tretiranje sa antitijelima na MHC II antigene, radijaciju i kultiviranje pročišćenih otočica u atmosferi bogatoj kisikom. (Eales, 2003)

Kad govorimo o dijabetesu tipa II, pod pojmom liječenja uobičajeno se podrazumijevaju postupci kojima je cilj snižavanje razine glukoze u krvi. Lijekovi u tom sklopu imaju važno mjesto. U slučaju visokih vrijednosti šećera, riječ je o simptomatskoj terapiji koja uklanja smetnje vezane uz hiperglikemiju i akutne komplikacije, a ako se radi o srednje ili blaže povišenoj, asimptomatskoj glikemiji, hipoglikemije smatramo preventivnim preparatima kojima je svrha spriječiti kronične komplikacije dijabetesa. (Gajski, 2010)

Primjer takvih lijekova su sulfonamidi i glinidi, koji potiču iz β -stanica gušterače i na inzulinsku sekreciju i rasprostranjena je njihova uporaba u liječenju dijabetesa tipa II. Ciljno mjesto djelovanja sulfonamida i glinida su membranski kalijevi kanali osjetljivi na unutarstaničnu koncentraciju ATP-a, koje blokiraju. Posljedično dolazi do membranske depolarizacije, ulaska kalcija u stanicu i pojačane egzocitoze sekretornih mjehurića s

inzulinom. Ipak, tijekom redovitog korištenja sulfonilureje u dijabeti ara esto dolazi do pogoršanja regulacije glukoze u odnosu na po etke peroralne terapije što se povezuje bilo s napredovanjem same bolesti ili s u inkom lijekova. Iako je kratkotrajni u inak preparata sulfonilureje i glinida na inzulinsku sekreciju istražen, razlog zašto je nakon akutnoga podražaja inzulinska sekrecija beta stanica kroni no izloženih tim lijekovima puno niža nije potpuno razjašnjen. U jednom istraživanju Takahashija i suradnika ispitivan je stani ni mehanizam inhibicije akutne inzulinske sekrecije, potaknute sulfonilurejom i glinidom, u pankreati kih -stanica kroni no izloženih djelovanju tih lijekova in vitro. Oni su otkrili da kroni ni tretman -stanica in vitro glibenklamidom, tolbutamidom i nateglindom posljedi no dovodi do statisti ki zna ajno manje akutne sekrecije inzulina potaknute tim lijekovima u odnosu na sekreciju potaknutu istim lijekovima ali u -stanica koje nisu bile izložene kroni nom tretmanu. Nakon kroni nog izlaganja svim navedenim antidijabeticima dokazan je podjednako manji broj funkcionalnih ATP osjetljivih K kanala na plazmatskoj membrani, smanjena inzulinska sekrecija, smanjena koli ina inzulina u stanicama i ubrzana apoptoza u odnosu na kontrolne kroni no netretirane -stanice. (Ajdukovi , 2007)

Iz tih podataka je jasno da primjena terapije ovim lijekovima nije dugoro no rješenje za borbu protiv dijabetesa, te da se prvenstveno treba posvetiti reguliranju tjelesne težine, pravilnoj dijeti i redovitoj tjelovježbi. Tome u prilog idu i rezultati dvogodišnje randomizirane, kontrolirane studije Keatinga i suradnika, objavljene u *Diabetes Care* koji pokazuju da kirurški izazvan gubitak težine ima za posljedicu remisiju dijabetesa tipa II kod ve ine pretilih bolesnika, te da je barijatrijska kirurgija isplativija za lije enje dijabetesa tipa II od konvencionalne medikamentne terapije pretilih osoba. (Augustin, 2009)

3.3. Dijabetes kao socijalni problem

Prema podacima iz 2011.godine od dijabetesa u svijetu boluje 285 milijuna osoba, a Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) procjenjuje da e taj broj u narednih 20 godina porasti na 440 milijuna i to najviše u nerazvijenim zemljama koje preuzimaju zapadnja ki, sjedila ki na in života, jer usporedno s pove anjem tjelesne težine svjetske populacije raste i problem še erne bolesti. U Europi je najve a prevalencija dijabeti ara, oko 8,5% populacije ili više od 55 milijuna osoba boluje od še erne bolesti. Trenutno, svaka deveta smrt u Europi može se pripisati dijabetesu, a prema prognozama, od njega e u narednih 20 godina oboljeti svaki deseti bolesnik. Tako er, u porastu je i trend obolijevanja mladih od dijabetesa tipa II, što je prije nekoliko desetlje a bilo izuzetno rijetko. (Juri , 2011)

Prema podacima Meunarodne federacije za šećernu bolest iz 2007. godine, svake se godine dijabetes tipa I dijagnosticira u oko 70 tisuća djece mlađe od 15 godina. Federacija također ističe da dijabetes godišnje odnosi gotovo isti broj života kao HIV i malarija zajedno. No usprkos tome, za borbu s dijabetesom izdvaja se tek mali dio financijskih sredstava za razliku od izdvajanja za borbu protiv malarije i HIV-a. (Cafuk, 2007) Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2011. godine broj umrlih od šećerne bolesti je prešao 3,9 milijuna, a od HIV-a dva milijuna. (Jurić, 2011)

U Hrvatskoj ima oko 300 tisuća oboljelih, a kao što smo vidjeli, to su ljudi kojima je smanjena kvaliteta života i kojima se komplikacije vezane uz bolest sve više razvijaju, pa su stoga i mnogo češće na bolovanju, dok ih godišnje umre oko 3700. Gotovo deset posto zdravstvenog proračuna otpada na liječenje dijabetičara, a prosječni troškovi godišnje po bolesniku iznose oko 14 tisuća kuna. (Jurić, 2011) U Hrvatskoj 800 djece i mladih od 18 godina boluje od šećerne bolesti a svake godine taj se broj povećava. Ne tako davno na godišnjoj razini se otkrivalo oko 70 djece s dijabetesom, od kojih je 10% bilo mlađe od pet godina. Danas se godišnje otkriva 120 oboljele djece, od čega je njih 20-30% mlađe od pet godina. (Cafuk, 2011) Zato je Hrvatski savez dijabetičkih udruga pokrenuo projekt upoznavanja djece s dijabetesom koji će upozoriti prije svega na pravilniju prehranu i tjelesnu aktivnost. Kako se bolest kod djece često kasno dijagnosticira, odnosno kada se već javila dijabetička ketoacidoza, Ujedinjeni narodi su pokrenuli program podizanja opće svjesnosti, u sklopu kojeg se 14. studenog održava i Svjetski dan šećerne bolesti. (Obućina, 2007)

Iz svega navedenog jasno je zašto veliku pažnju treba pridati dijabetesu, kako bi se držao pod kontrolom, a posebice edukaciji, kako liječnika, tako i bolesnika. Neophodno je naučiti dijabetičare kako da obavljaju samokontrolu i kako da na njihove rezultate reagiraju, te uz to poraditi na promociji pravilne prehrane i redovitih tjelesnih aktivnosti.

4. LITERATURA

- Ajdukovi J., 2007. Sulfonilureja i glinid smanjuju sadržaj inzulina i funkcionalnu ekspresiju ATP osjetljivih K kanala te ubrzavaju apoptozu β -stanica u kroničnoj fazi liječenja. *Liječništvo* **58**, 48-49.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. (2002): *Molecular Biology of the Cell*, fourth edition, Garland Science, New York, str. 129-188, 831-906
- Andreis I., Batini D., Čulo F., Grčević D., Lukinović-Škudar V., Marušić M., Taradi M., Višnjić D. (2010.): *Imunologija*, sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada, Zagreb, str. 324-339
- Augustin G., 2010. Dijabetes melitus povećava mortalitet nakon operacije karcinoma. *Liječništvo* **90**, 47.
- Augustin G., 2009. Barijatrijska kirurgija isplativija je za liječenje dijabetesa tipa 2 od medikamentne terapije pretilih osoba. *Liječništvo* **80**, 46-47.
- Cafuk B., 2011. Dječji dijabetes u porastu – godišnje 120 novih slučajeva. *Liječništvo* **105**, 20.
- Cafuk B., 2007. Prvi Svjetski dan dijabetesa posvećen je djeci i adolescentima. *Liječništvo* **65**, 61.
- Cafuk B., 2005. Svaki šesnaesti građanin Hrvatske dijabetičar. *Liječništvo* **45**, 25.
- Campbell N. A., Reece J. B. (2002.): *Biology*, sixth edition. Benjamin Cummings, San Francisco, str. 850-870, 955-974
- Denniston K. J., Topping J. J., Caret R. L. (2001): *General, Organic, and Biochemistry*, third edition. McGraw-Hill, New York, str. 599-633, 665-690
- Eales L.-J. (2003): *Immunology for Life Scientists*, second edition. Wiley, West Sussex, str. 243-271
- Gajski L., 2010. Liječenje šećerne bolesti – u službi dijabetičke industrije. *Liječništvo* **86**, 60-62.
- Guyton A. C., Hall J. E. (2006): *Textbook of Medical Physiology*, eleventh edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, str. 961-977
- Hartwell L., Hood L., Goldberg M. L., Reynolds A. E., Silver L. M., Veres R. C. (2000.): *Genetics From Genes to Genomes*. McGraw-Hill, New York, str. 144-178
- Iveković M., 2011. Razine elektrolita iz plinske analize venske krvi to ne su za postavljanje dijagnoze dijabetičke ketoacidoze. *Liječništvo* **105**, 50.

- Juki I., 2010. Dijabetes – važan rizi ni imbenik za hepatocelulerni karcinom. *Lje ni ke Novine* **90**, 49.
- Juri G., 2011. AMZH obilježila 50. Obljetnicu simpozijem o dijabetesu. *Lje ni ke Novine* **99**, 29.
- Lehner V., 2011. O dijabeti kom stopalu kod nas. *Lje ni ke Novine* **98**, 67.
- Liberati- izmek A., 2009. Dijabulimija. *Lje ni ke Novine* **78**, 33-35.
- Nelson D. L. (2008): Lehninger Principles of Biochemistry, fourth edition. W. H. Freeman, New York, str. 421-480, 560-600
- Obu ina V., 2007. Obilježen Svjetski dan še erne bolesti. *Lje ni ke Novine* **65**, 27.
- Protulipac J., 2005. Prona eni prekursori bolesti stopala kod dijabeti ara. *Lje ni ke Novine* **45**, 37.
- Randall D., Burggren W., French K., Fernald R. (1997): Eckert Animal Physiology Mechanisms and Adaptations, fourth edition, W. H. Freeman, New York, str. 301-349
- http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin_struct.html
- <http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin.html>
- <http://edrv.endojournals.org/content/19/5/608.full#F1>
- <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi9631069>
- http://www.abpishools.org.uk/page/modules/diabetes_16plus/diabetes5.cfm?coSiteNavigation_allTopic=1
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=3630>
- http://www.redorbit.com/education/reference_library/technology_1/inventions/2583810/insulin/

5. SAŽETAK

U ovom radu izložen je kratki pregled metabolizma hormona inzulina i najraširenijeg i najpoznatijeg poremećaja tog metabolizma, dijabetesa. Inzulin proizvode β -stanice Langerhansovih otočica gušterače, te se iz ovih stanica izlučuje kao odgovor na povišenu razinu glukoze u krvi. On smanjuje koncentraciju glukoze u krvi aktiviranjem biosintetskih i inhibiranjem kataboličkih procesa. Inzulin može djelovati samo na one stanice koje posjeduju specifični inzulinski receptor protein na plazmatskoj membrani. Vežanje inzulina na takav receptor povećava brzinu transporta glukoze kroz membranu u stanice.

Postoje dva glavna oblika dijabetesa sa različitim uzrocima. Dijabetes melitus tip I, nazvan i inzulino-zavisni dijabetes, je autoimuni poremećaj, u kojem vlastiti imunološki sustav napada stanice gušterače. Ovaj se poremećaj obično javlja prilično naglo tijekom djetinjstva, uništavajući sposobnost organizma da proizvodi inzulin. Terapija se sastoji od inzulinskih injekcija, koje se obično uzimaju nekoliko puta na dan. Dijabetes melitus tip II je okarakteriziran umanjenim odgovorom ciljnih stanica zbog promjene u inzulinskim receptorima. Kod ljudi se obično pojavljuje nakon tridesete godine, te njegova vjerojatnost raste sa starošću osobe, a genetičko nasljeđe i pretilost oboje imaju vrlo važnu ulogu u njegovom razvoju. Preko 90% dijabetičara pati od dijabetesa tipa II i mnogi od njih mogu kontrolirati svoju razinu krvne glukoze isključivo vježbanjem i prehranom, ali dostupni su i lijekovi koji im pomažu u tome.

5. SUMMARY

In this work, a short review of hormone insulin metabolism, and its most widespread and most famous disorder diabetes, has been presented. β -cells in Langerhans islets of the pancreas produce insulin, and excrete it as response to an increased level of blood glucose. Its function is to decrease the blood glucose level by activating biosynthetic and inhibiting catabolic processes. Insulin can act only on cells with a specific insulin receptor protein on their plasma membrane. Binding of insulin to specific receptors increases the rate of glucose transport through the membrane into the cells.

There are two main forms of diabetes with different causes. Type I diabetes mellitus, also known as insulin-dependent diabetes, is an autoimmune disorder, in which the immune system mounts an attack on the cells of the pancreas. This disorder usually occurs suddenly during childhood, destroying the organism's ability to produce insulin. Treatment consists of insulin injections, which are usually taken several times per day. More than 90% of diabetics are type II which is characterized by reduced responsiveness in target cells due to a change in insulin receptors. It usually occurs after the age 30, becoming more likely with increasing age, and both heredity and obesity are major factors in its development. Therefore many control their blood glucose solely by exercise and proper diet, although helpful drugs are also available.