

Inzulin i dijabetes

Pavlinec, Željko

Undergraduate thesis / Završni rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:821808>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



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

Guštera a je jedan od nekoliko organa koji obavljaju i endokrinu i egzokrinu funkciju. Dok endokrine stanice sa injavaju 1-2% ukupne težine guštera e, ostatak organa se sastoji od egzokrinog tkiva koje proizvodi bikarbonatne ione i probavne enzime koji se odvode u tanko crijevo. Razasuti po tom egzokrinom tkivu su Langerhansovi oto i i, nakupine endokrinih stanica koje izlu uju dva vrlo bitna hormona direktno u krvotok. Svaki oto i sadrži populaciju alfa stanica, koje izlu uju hormon glukagon, te beta stanica koje izlu uju hormon inzulin.

Inzulin i glukagon su hormoni antagonisti koji reguliraju koncentraciju glukoze u krvi. To je vitalna bioenergetska i homeostatska funkcija jer je glukoza klju no gorivo za stani no disanje i glavni izvor ugljika za sintezu ostalih organskih spojeva. Metaboli ka ravnoteža ovisi o održavanju koncentracije glukoze u krvi blizu specifi no zadane vrijednosti, koja kod ovjeka iznosi oko 80 do 90 mg/100ml. Kada razina glukoze u krvi poraste iznad te vrijednosti osloba a se inzulin i djeluje tako da smanjuje njenu koncentraciju, a ako razina glukoze u krvi padne ispod te vrijednosti, glukagon djeluje da pove a njenu koncentraciju. Koriste i mehanizam negativne povratne sprege, koncentracija glukoze u krvi odre uje omjer koli ina inzulina i glukagona koje izlu uju stanice guštera e.

Kada ovaj mehanizam homeostaze glukoze zakaže nastupaju ozbiljne posljedice. Dijabetes melitus, vjerojatno najpoznatiji endokrini poreme aj, 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 dijabeti ari bubrežima odstranjuju glukozu, pa je i jedan od testova za diabetes prisustvo še era u urinu. Kako raste koncentracija glukoze u urinu, izlu uje se i sve više vode, što vodi do pretjeranog mokrenja i trajne ži. (Campbell i Reece, 2002) Naziv *diabetes* se koristio još u staroj Gr koj za bolesti ija posljedica je bila prekomjerna produkcija urina. Oko dvije tisu e godina kasnije, u 18. stolje u, u urinu nekih pacijenata je izmjerena velika koli ina še era, te je toj bolesti dan naziv *diabetes mellitus*, po latinskoj rije i *mellitus* koja zna i zasla en medom, upu uju i na prisustvo še era u urinu. (Denniston i sur., 2001) Zbog neraspoloživosti glukoze kao izvora energije u ve ini stanica, kod dijabeti ara masti služe kao glavni supstrat za stani no disanje. Tako, u ozbiljnim slu ajevima diabetesa, kiseli metaboliti, koji se formiraju tijekom katabolize masti, se nakupljaju u krvi ugrožavaju i život snižavanjem pH. (Campbell i Reece, 2002)

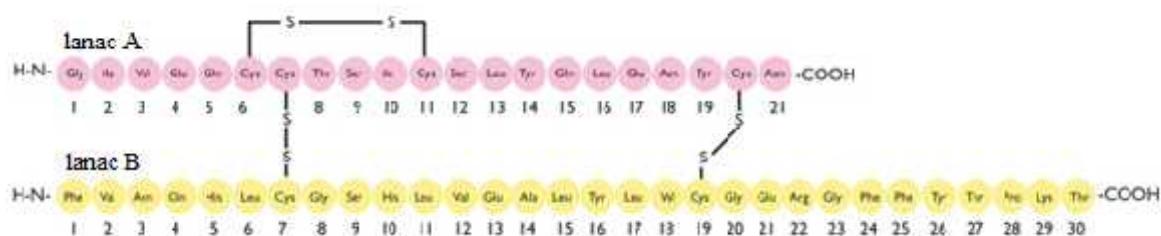
2. METABOLIZAM INZULINA

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 izbjegnut serijom hormonalnih kontrola koje aktiviraju enzime jednog puta, istovremeno inaktivirajući 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 pohranica viške 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)

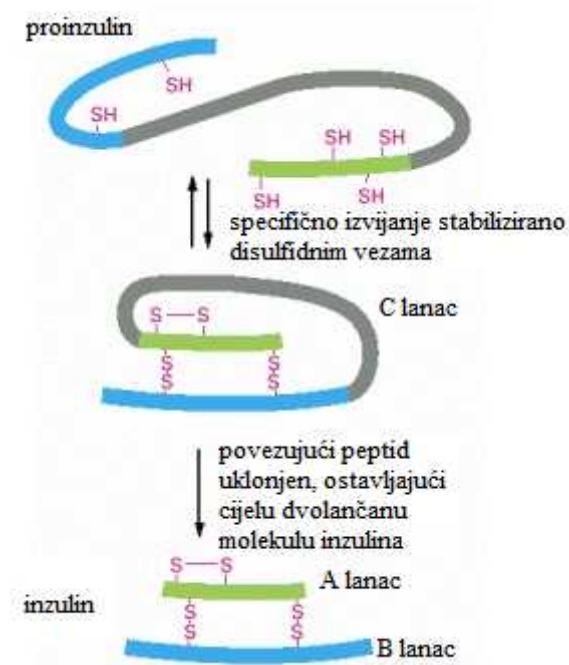
Iako sama aminokiselinska sekvenca inzulina varira između vrsta, određeni segmenti molekule su vrlo konzervirani, uključujući i položaje disulfidnih mostova, oba kraja A lanca i C-terminalni kraj B lanca. Ove slike nisu u skladu slijedu aminokiselina vode do trodimenzionalne konformacije inzulina koja 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 zamjenjena mesta lisina 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 otočaka i guštera. Proces započinje transkripcijom *INS* gena koji kodira za preproinzulin. Ovaj protein prehormon je neaktivni i ima molekularnu težinu oko 11.5 kDa, ali se odmah nakon translacije, na



endoplazmatskom retikulumu cijepa formirajući tako inaktivni proinsulin molekularne težine oko 9 kDa. U Golgijevom aparatu proinsulin se izlaže specifičnim endopeptidazama koje izrežuju 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 recikliraju u citoplazmi. Inzulin se takođe pakira u sekretorne vezikule i nakon odgovarajućeg podražaja β-stanica, izlazi 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. -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 -stanicama.

Nakon ulaska glukoze u stanice glukokinaza ju fosforilira u glukoza-6-fosfat. Ovaj korak odre uje brzinu metabolizma glukoze u -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 adenosin 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)

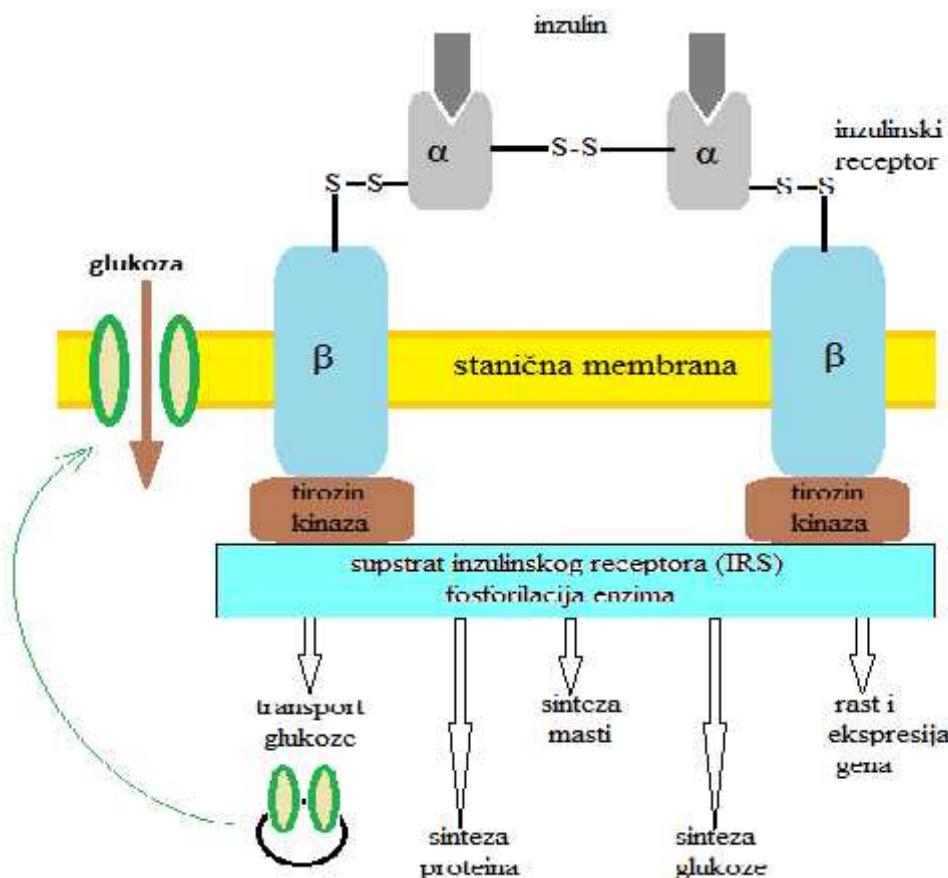
Otpuštanje inzulina stimuliraju i neki hormoni: glukagon, hormon rasta, acetilkolin, epinefrin i želu ani inhibitorni peptid (GIP). Oni pove avaju unutarstani nu koncentraciju kalcija razli itim signalnim putevima, no u nedostatku glukoze nemaju velik efekt na otpuštanje inzulina, ve samo poja avaju njezin utjecaj. Tako er, i pove ana koncentracija drugih nutrijenata u krvi, koji se mogu metabolizirati u -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 bubrežima 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 inzulin-osjetljive metaboličke enzime, pa i na jezgru stanica gdje stimulira transkripciju određenih gena. Na taj način inzulin regulira i metabolizam i ekspresiju gena. Aktivni inzulinski receptor (slika 3.) sadrži dva identična lanca izbočina na vanjskoj strani plazmatske membrane i dvije transmembranske podjedinice sa C-terminusima u citosolu. Na svakom lancu se nalazi aktivno mjesto za vezanje inzulina, a unutarstani ni dio lanaca sadrži aktivnost protein kinaze koja prenosi fosforilnu skupinu sa ATP-a na hidroksilnu skupinu tirozinskog oстатка u ciljnim proteinima. Signalni put kroz inzulinski receptor počinje kada vezanje inzulina na oba lanca aktivira tirozin kinazu lanaca, tako da svaki monomer fosforilira tri ključne tirozinske oстатke blizu kabroksilnog kraja drugog 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 nuklearne 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. Vezan 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 oстатку, te takva posreduje u nekim biološkim efektima inzulina ulaznjem 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 fosfoinozitid 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). Vezanjem 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 oстатак 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 sprečava zaustavljanje sinteze glikogena u jetri i mišiima. Na taj način, ova kaskada proteinskih fosforilacija, započeta inzulinom, stimulira sintezu glikogena. U mišiima, PKB dodatno aktivira premještanje transportera glukoze (GLUT4) sa unutarstanih 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 še erna bolest je danas etvrti uzrok smrtnosti u veini razvijenih zemalja i najviše 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 izljevit. (Cafuk, 2005) Dva su glavna tipa še erna bolesti: dijabetes melitus tip I, nazvan i še erna bolest ovisna o inzulinu, te dijabetes melitus tip II, odnosno še erna bolest neovisna o inzulinu.

Dijabetes melitus tip I je najviše 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 še ernoj bolesti ovisnoj o inzulinu citotoksični limfociti T mogu izravno razoriti β-stanice, te da je autoantigen bijelan evina specifičan 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 genetičkih nasljednih tendencija degeneracije β-stanica. Ovaj tip dijabetesa se obično pojavljuje rano u djetinjstvu, pa se tako 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 dijabetera. On je uzrokovani smanjenom osjetljivošću u ciljnih tkiva na metabolike u inzulina, što se tako naziva rezistencijom na inzulin. Kod ljudi, u veini služi ajeva dijabetes tipa II se javlja nakon tridesete godine života, tako između pedesete i šezdesete godine, te napreduje postepeno. Ipak, u zadnje vrijeme se polako povećava broj mladih osoba, mlađih 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 službi ajeva, še erna bolest neovisna o inzulinu može nastati kao rezultat nekih steničnih 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 obično 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 dijabetičara 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 izlivanje inzulina iz guštera ili da je u organizmu smanjena osjetljivost na inzulin. Za konačno razlikovanje o kojem se tipu dijabetesa radi mjeri se koncentracija inzulina u plazmi. Ako inzulina ima vrlo malo ili ga nema uopće 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 diabetes uvijek vodi do porasta koncentracije šećera u krvi, zatim do izlivanja suvišne glukoze urinom i do smanjene sinteze lipida i proteina koji se razgrađuju da bi proizveli energiju jer stanice nemaju dovoljno glukoze. Ovi poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, lipida i proteina uzrokuju brojne komplikacije u razliitim organima. (Randall i sur., 1997)

Bez inzulina adipozne stanice ne dobivaju potrebnu koliku glukoze za sintezu triglicerida. Kao rezultat toga, hidroliza masti se odvija u puno većoj mjeri nego sinteza novih masti i velike mjeri ine slobodnih masnih kiselina se oslobađaju u krvotok. Pošto unos glukoze u stanice nije efikasan usporava se metabolizam ugljikohidrata, a raste brzina razgradnje lipida. Ujetri ovaj katabolizam rezultira proizvodnjom ketonskih tijela: acetona, acetoacetata i -hidroksibutirata. Ova ketonska tijela se ne mogu sva oksidirati u ciklusu limunske kiseline koji ima ograničenu opskrbu oksaloacetatom. Zbog toga razina acetona u krvi takođe 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 sluaju 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 izlučivanje 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 odrediti razinu elektrolita, što otvara mogućnost bržeg postavljanja dijagnoze dijabeti ke ketoacidoze analizom venske krvi. (Iveković, 2011)

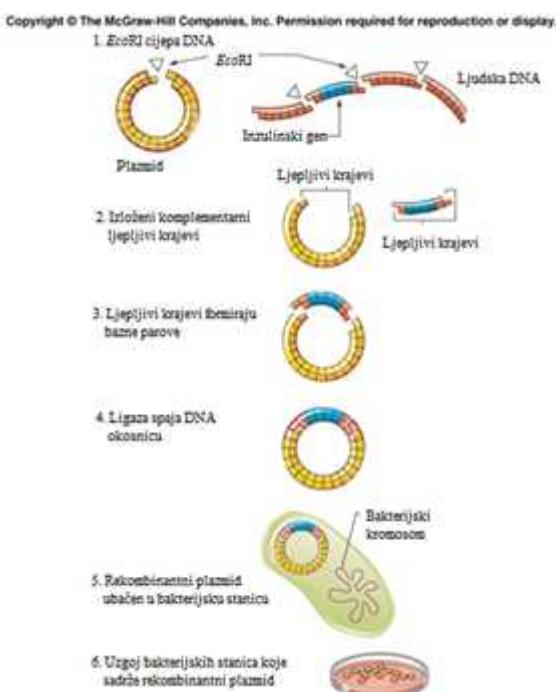
Dijabeti su pate od progresivne degeneracije tkiva koja vodi u ranu smrt. Jedan od primarnih razloga ove degeneracije je ateroskleroza, nakupljanje plakova na stijenkama krvnih žila. Zbog toga dijabeti koji bolesnici imaju dva do pet puta veći rizik da obolje od neke kardiovaskularne bolesti, primjerice moždanog udara, koronarne bolesti, te akutnog infarkta miokarda i dvije trećine ih umre od posljedica kardiovaskularnih bolesti. Dijabetes je u zemljama zapadne Europe vode i uzrok sljepote i odraslih i terminalnog zatajenja bubrega, te uzrok polovine svih netraumatskih amputacija. Dijabeti koji 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 uključuje trećinu hospitaliziranih bolesnika tog odjela, a uzrok amputacijama u 70% slučaju je dijabetes. (Lechner, 2011) U SAD-u ulceracije stopala, kao jedna od najzbiljnijih komplikacija dijabetesa, svake godine uzrokuje više od 80 tisuća amputacija potkoljenice (Protulipac, 2005), dok zatajenje bubrega uzrokuje smrt oko 20% dijabeti u mlađim od 40 godina, a retinopatija uzrokovana dijabetesom je četvrti vodeći uzrok sljepote. (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 sa 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 imbenik za pojavu hepatocelularnog karcinoma (HCC). U najnovijem istraživanju dr. Katherine McGlynn sa National Cancer Institute u SAD-u je uočeno da je dijabetes povezan s najvećim postotkom slučaju HCC-a (33,5%), a tek onda slijede alkoholna bolest jetre (23,9%) i hepatitis C (20,7%). (Jukić, 2010)

Dijabeti ari se nerijetko susre u i s psihi kim problemima, a naj eš e su to teško e suo avanja s bolesti, depresija, anksioznost, poreme aj prehrane (dijabulimija), seksualna disfunkcija i problemi u odnosima s bliskim osobama i okolinom. Osoba sa še ernom boleš u ima dva puta ve u vjerojatnost da e oboljeti od depresije nego osoba koja nema dijabetes. Prisutnost depresije pove ava rizik za razvoj dijabetesa tipa II, a depresija kod osoba s dijagnosticiranom še ernom bolesti pove ava rizik za razvoj koronarne bolesti. Depresija kod dijabeti ara izaziva metaboli ku disregulaciju i posljedi no raniji razvoj i ve i stupanj komplikacija. (Juri , 2011)

3.2. Lije enje dijabetesa

Ne postoji lijek 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 pomo u 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 tisu e 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 e spojiti te fragmente formiraju i pravilne fosfodiesterske veze. Jedan mogu i ishod tog procesa je stvaranje rekombinantne DNA molekule u kojoj je ljudski inzulinski gen uba en u plazmid i svaka *E. coli* bakterija transformirana pomo u takvog rekombinantnog plazmida postaje minijatura tvornica za sintezu inzulina.

(Hartwell i sur., 2000)

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

Nažalost, jedna ili ak nekoliko injekcija inzulina dnevno ne može oponašati preciznu kontrolu glukoze u krvi koju obavlja guštera a. Dok nema sumnje da inzulinske injekcije produžuju život dijabeti aru, jedino posjedovanje potpuno funkcionalne guštera e omogu ava dijabeti aru da živi bez prethodno navedenih komplikacija. Trenutno, transplantacija guštera e nije dovoljno uspješna, samo 50% transplantata je funkcionalno godinu dana nakon operacije. (Denniston i sur., 2001) Pošto je inzulin-ovisni dijabetes melitus obi no autoimune prirode, histološka slika odbacivanja presatka je vrlo sli na histološkoj slici autoimune bolesti. Zbog toga je vrlo teško razlikovati odbacivanje od autoimune patologije pacijenata. Uz to i tretman za prevenciju odbacivanja ima malu u inkovitost. Primjena ciklosporina i kortikosteroida je djelomi no uspješna, dok se kod nekih pacijenata primjenjuje potentniji protokol, koji uklju uje ciklosporin, azatioprin i prednizolon. Kada su uo eni 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 e proizvoditi inzulin i biti biološki osjetljivo, može se provesti sa itavim organom, segmentalnim presadkom ili disperziranim Langerhansovim oto i ima. Preživljenje izoliranih stanica Langerhansovih oto i a je kra e 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 spre avaju hiperglikemiju, tako da se fokus dalnjih studija usmjerava u usavršavanje tehnika transplantacije nakupina oto i a. Problem predstavlja i to što oto i i sadrže i dendriti ke stanice i druge antigen prezentiraju e stanice, zbog kojih je tkivo imunogeni no. Pokušaji da se smanji taj efekt uklju uju tretiranje sa antitijelima na MHC II antigene, radijaciju i kultiviranje pro iš enih oto i a atmosferi bogatoj kisikom. (Eales, 2003)

Kad govorimo o dijabetesu tipa II, pod pojmom lije enja uobi ajeno se podrazumijevaju postupci kojima je cilj snižavanje razine glukoze u krvi. Lijekovi u tom sklopu imaju važno mjesto. U slu aju visokih vrijednosti še era, rije je o simptomatskoj terapiji koja uklanja smetnje vezane uz hiperglikemiju i akutne komplikacije, a ako se radi o srednje ili blaže povišenoj, asimptomatskoj glikemiji, hipoglikemike smatramo preventivnim preparatima kojima je svrha sprije iti kroni ne komplikacije dijabetesa. (Gajski, 2010)

Primjer takvih lijekova su sulfonamidi i glinidi, koji poti u -stanice guštera e na inzulinsku sekreciju i rasprostranjena je njihova uporaba u lije enju dijabetesa tipa II. Ciljno mjesto djelovanja sulfonamida i glinida su membranski kalijevi kanali osjetljivi na unutarstani nu koncentraciju ATP-a, koje blokiraju. Posljedi no dolazi do membranske depolarizacije, ulaska kalcija u stanicu i poja ane egzocitoze sekretornih mjehuri a s

inzulinom. Ipak, tijekom redovitog korištenja sulfonilureje u dijabeti ar a 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 ar, 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 Međunarodne federacije za šećerunu bolest iz 2007. godine, svake se godine dijabetes tipa I dijagnosticira u oko 70 tisuća djece mlađe od 15 godina. Federacija takođe 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 finansijskih 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 više 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 mlađih 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 udruženja 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 ketoacidozna, Ujedinjeni narodi su pokrenuli program podizanja općeg svjesnosti, u sklopu kojeg se 14. studenog održava i Svjetski dan šećerne bolesti. (Obavještina, 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 njene rezultate reagiraju, te uz to poraditi na promociji pravilne prehrane i redovitih tjelesnih aktivnosti.

4. LITERATURA

- Ajduković J., 2007. Sulfonilureja i glinid smanjuju sadržaj inzulina i funkcionalnu ekspresiju ATP osjetljivih K kanala te ubrzavaju apoptozu -stanica u kroni noj fazi lije enja. *Lje ni ke Novine* **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., Batinić 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. *Lje ni ke Novine* **90**, 47.
- Augustin G., 2009. Barijatrijska kirurgija isplativija je za liječenje dijabetesa tipa 2 od medikamentne terapije pretilih osoba. *Lje ni ke Novine* **80**, 46-47.
- Cafuk B., 2011. Dječji dijabetes u porastu – godišnje 120 novih slučajeva. *Lje ni ke Novine* **105**, 20.
- Cafuk B., 2007. Prvi Svjetski dan dijabetesa posvećen je djeci i adolescentima. *Lje ni ke Novine* **65**, 61.
- Cafuk B., 2005. Svaki šesnaesti građanin Hrvatske dijabetičar. *Lje ni ke Novine* **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 dijabeti ke industrije. *Lje ni ke Novine* **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 točne su za postavljanje dijagnoze dijabeti ke ketoacidoze. *Lje ni ke Novine* **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.abpischools.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 -stanice Langerhansovih otočaka i guštera, 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. Vezanje 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 inzulin-ovisni dijabetes, je autoimuni poremećaj, u kojem vlastiti imunološki sustav napada stanice guštera. 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 genetički nasljedstvo i pretilost oboje imaju vrlo važnu ulogu u njegovom razvoju. Preko 90% dijabetika su 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.