Diabetes mellitus i fiziološka prilagodba na visoke koncentracije glukoze u krvi kod životinja

Španić, Ena

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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/urn:nbn:hr:217:018205

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

DIABETES MELLITUS I FIZIOLOŠKA PRILAGODBA NA VISOKE KONCENTRACIJE GLUKOZE U KRVI KOD ŽIVOTINJA

DIABETES MELLITUS AND PHYSIOLOGICAL ADAPTATION TO HIGH BLOOD GLUCOSE LEVELS IN ANIMALS

SEMINARSKI RAD

Ena Španić

Preddiplomski studij znanosti o okolišu

(Undergraduate Study of Environmental sciences)

Mentor: doc. dr. sc. Duje Lisičić

Zagreb, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD ……...1

2. REGULACIJA GLUKOZE U ORGANIZMU…….....2

2.1. INZULIN I GLUKAGON…….....2

2.2.DIJABETES……..……..4

3. KONCENTRACIJE GLUKOZE U KRVI PTICA…..……..6

4. PTICE KAO MODELI U ISTRAŽIVANJIMA DIJABETESA TIPA2……..……...8

4.1. USPOREDBA PTICA S DOSADAŠNJIM MODELIMA……..…….....8

4.2. MEHANIZMI PTICA PROTIV ŠTETNOG UTJECAJA HIPERGLIKEMIJE…..9

5. BUDUĆNOST LIJEČENJA DIJABETESA…….……...11

6. ZAKLJUČAK…….……..12

7. LITERATURA…….13

8. SAŽETAK ……...….15

9. SUMMARY ……....15

1. UVOD

Diabetes mellitus je bolest široko rasprostranjena u svijetu. Broj oboljelih raste iz godine u godinu, a kako navodi Svjetska zdravstvena organizacija, sve više u srednje i slabije razvijenim zemljama (http://www.who.int/mediacentre). Bolest karakteriziraju povišene koncentracije glukoze u krvi kao posljedica nedostatka inzulina ili neosjetljivosti tkiva na njegovo djelovanje. Često se prve ozbiljnije posljedice javljaju tek uslijed dugogodišnjeg djelovanja ove podmukle bolesti. Dijabetes s vremenom dovodi do oštećenja stanica i organa (Guyton i Hall, 2012.). Prvi simptomi, kao što su, učestalo mokrenje, konstantna glad i žeđ, umor te problemi s vidom, vrlo se brzo konstatiraju i relativno lako reguliraju strogom kontrolom razine glukoze u krvi, uglavnom uzimanjem inzulina. Veći problem predstavljaju komplikacije koje se razvijaju dulji niz godina kao posljedica oštećenja tkiva. Iako se terapija inzulinom pokazala odličnom u prevenciji i usporavanju razvoja ozbiljnijih komplikacija, ne može u potpunosti isključiti njihov nastanak. Nastale komplikacije uspješno se saniraju lijekovima i raznim kiruškim zahvatima u svrhu produljenja i poboljšanja kvalitete života ali iziskuju puno napora i ne moraju uvijek rezultirati uspjehom. Iz tog razloga znanstvenici danas pokušavaju pronaći bolja rješenja kako do navedenih komplikacija ne bi niti došlo. Jer uvijek je bolje rješenje prevencija nego mukotrpno liječenje (Szwergold i Miller, 2014. a).

Najučinkovitija metoda istraživanja bolesti kod ljudi je uz pomoć životinjskih modela. Životinje se kao modeli koriste već dulji niz godina. One su zaslužne i za otkriće inzulina. Nakon dugotrajnih eksperimenata na životinjama znanstvenici su dobili pročišćeni inzulin koji se ubrzo počeo primjenjivati kao glavna supstanca u liječenju dijabetesa. Kontrolom razine glukoze u krvi, uzimanjem inzulina, uvelike se smanjila smrtnost uslijed dijabetesa tipa1, ali i dalje ostaje pitanje kako spriječiti nastanak kroničnih komplikacija koje donosi višegodišnje stanje poremećaja metabolizma glukoze. Zato se sve više istražuju neka nova saznanja koja imaju potencijal za promjenu perspektive u proučavanju ili liječenju dijabetesa i ne usmjeravaju se isključivo na kontrolu razine glukoze u krvi, već na druge probleme koje dijabetes sa sobom donosi. Daljnje istraživanje i unaprjeđenje novih saznanja, metoda i tehnika, u budućnosti bi moglo upotpuniti ili čak promijeniti načine liječenja dijabetesa kod ljudi (Szwergold i Miller, 2014. a).

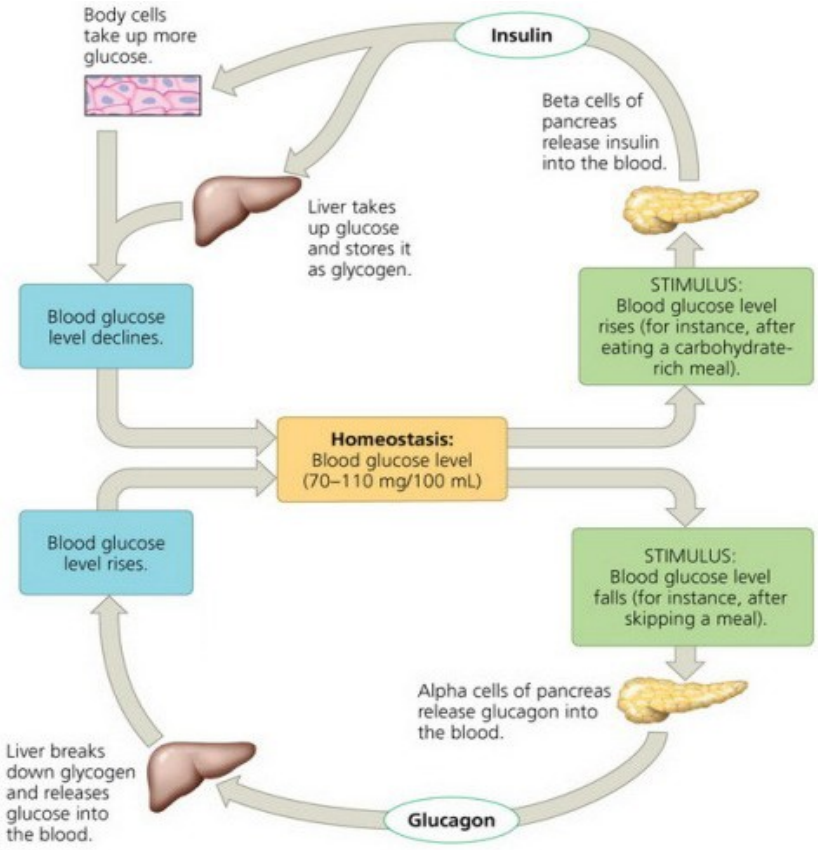
2. REGULACIJA GLUKOZE U ORGANIZMU

Ugljikohidrati su važan izvor energije za organizam. Probavom se u organizam unose u oblicima, od složenih polisaharida do jednostavnih monosaharida. Da bi se uopće mogli iskoristiti kao izvor energije, složeni ugljikohidrati moraju se probavom razložiti na monosaharide. Njih tada mogu apsorbirati epitelne stanice crijeva i oni se dalje transportiraju u tkiva kojima je potrebna energija. Najzastupljeniji monosaharid je glukoza. Osim što je važan izvor energije, glukoza je bitna jer zauzima središnju ulogu u cijelom metabolizmu. Međuprodukti metabolizma glukoze važne su preteče drugih metaboličkih puteva, npr. za sintezu aminokiselina, nukleotida, koenzima te masnih kiselina. Tako da kontrolom razine glukoze, zapravo kontroliramo niz drugih metaboličkih reakcija. Kada je u organizmu dovoljno energije, glukoza se može skladištiti u jetrima i skeletnim mišićima u obliku glikogena. Glikogen u jetrima vrlo je bitan za održavanje koncentracija glukoze, posebice između obroka, kada je ne uzimamo hranom. On opskrbljuje ostale organe i tkiva potrebnom energijom. Glikogen u skeletnim mišićima služi kao brzi izvor energije kod većih napora. Važnost glukoze kao goriva za naš organizam je i u tome što se ona, osim aerobno, može razgraditi i anaerobno, što se upravo događa pri većim fizičkim naporima (Lehninger, 2008.).

Iako je glukoza neophodna za normalno funkcioniranje organizma, poremećaji u njenom metabolizmu mogu imati teške posljedice. Neke od posljedica nekontroliranih razina glukoze u organizmu su dehidracija stanica, acidoza, povećani oksidativni stres, oštećenje krvnih žila što može dovesti do moždanih i srčanih udara te do ubrzanog propadanja organa i tkiva. Zato su živi organizmi morali razviti mehanizme kojima će se obraniti od štetnih utjecaja glukoze. Poznato je da glukoza nije jedni izvor energije, ukoliko je nema dovoljno, organizam može dobiti energiju i razgradnjom masti i proteina. Unatoč tome, važno je regulirati koncentracije glukoze jer je ona glavni izvor energije za mozak, mrežnicu i zametni epitel gonada, jer ostale supstrate vrlo slabo iskorištavaju. Preniske, ali i previsoke koncentracije glukoze mogu izazvati ozbiljna oštećenja mozga. Ako dotok glukoze nije dovoljan, mozgu manjka energije i to remeti njegovu funkciju (Guyton i Hall, 2012.).

2.1. INZULIN I GLUKAGON

Dva najvažnija hormona u regulaciji metabolizma glukoze su inzulin i glukagon. Njih luči gušterača i tako kontrolira, ne samo metabolizam glukoze, već i lipida i proteina (Guyton i Hall, 2012.). Djelovanje inzulina i glukagona prikazuje slika 1.



Slika 1. Djelovanje inzulina i glukagona na metabolizam glukoze

(Izvor:http://biology-forums.com/index.php?action=gallery;sa=view;id=16098)

Inzulin je hormon koji svojim vezanjem na receptore za inzulin pospješuje ulazak glukoze u stanice. Iz tog razloga on se pojačano luči nakon obroka koji obiluje ugljikohidratima. Glukoza koja dospije u krv pospješuje njegovo lučenje. Važnost inzulina je i u tome što omogućuje da se najveći dio glukoze, unesene hranom, sačuva u obliku glikogena. Inzulin omogućuje sintezu glikogena inaktivacijom enzima bitnih za njegovu razgradnju i aktivacijom enzima koji pospješuju njegovu sintezu. U periodima između obroka, koncentracija glukoze u krvi se smanjuje što stimulira gušteraču da luči manje inzulina i tada se mogu koristiti zalihe energije iz glikogena. Djelovanje inzulina također koči glukoneogenezu, proces nastajanja glukoze u jetrima (Guyton i Hall, 2012.).

Kada su količine glukoze koju unesemo prevelike da bi se iskoristile za metaboličke potrebe ili pohranile u glikogen, inzulin će potaknuti pretvorbu suviška glukoze u masne kiseline. Inzulin u konačnici pospješuje sintezu i pohranu masti. Osim masti, potiče i sintezu bjelančevina, inhibiranjem njihove razgradnje i unosom aminokiselina u stanice. Tako inzulin

osim metabolizma glukoze regulira i ostale metaboličke puteve. To je važno naglasiti jer će uvelike pomoći u razumijevanju nastajanja komplikacija dijabetesa (Guyton i Hall, 2012.).

Drugi hormon važan za normalno funkcioniranje metabolizma glukoze je glukagon. Za njegovo lučenje također je zaslužna gušterača. Suprotno inzulinu, glukagon se pojačano luči pri niskim koncentracijama glukoze u krvi, što ukazuje na činjenicu da su njegovi učinci na metabolizam suprotni učincima inzulina. Njegova najbitnija zadaća je povećati koncentracije glukoze u krvi. To čini tako što potiče razgradnju glikogena i proces glukoneogeneze u jetrima (Guyton i Hall, 2012.).

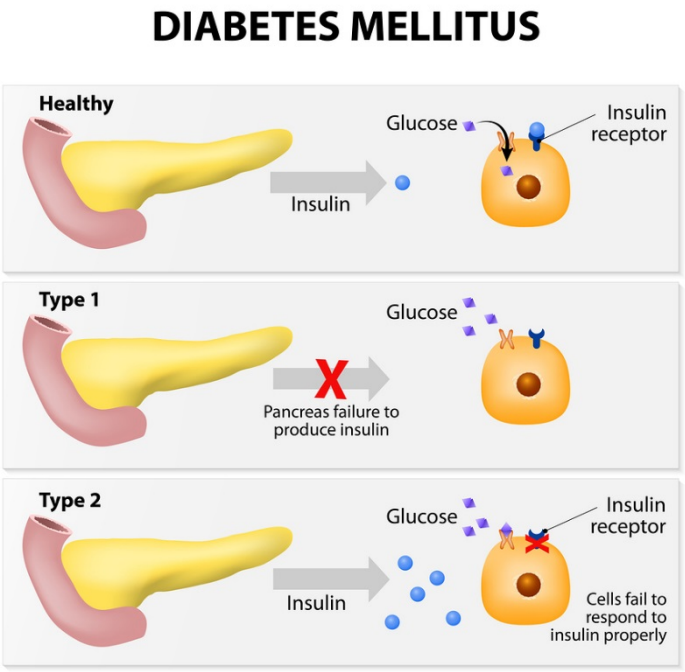
2.2.DIJABETES

Kada se neki od navedenih mehanizama poremete, dolazi do razvoja šećerne bolesti. Šećerna bolest ili dijabetes se razvija kao posljedica poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Prvi od znakova ove bolesti je povišena koncentracija glukoze u krvi. Koncentracija glukoze u zdravih osoba održava se u prosjeku oko 5,0 mmol/L. Koncentracije naravno tijekom dana variraju ovisno o konzumiranju hrane, ali ako mehanizmi kontrole metabolizma glukoze funkcioniraju, brzo se vrate u granice prosječnih vrijednosti. Kod oboljelih, koncentracije glukoze variraju od osobe do osobe, ali kod svih su one daleko izvan uobičajenih granica, kod težih oblika ih i višestruko prelaze (17 mmol/L-28mmol/L). Postoje dva oblika šećerne bolesti, to su dijabetes tipa 1 i tipa 2 (Guyton i Hall, 2012.).

Dijabetes tipa 1 često se naziva i dijabetesom ovisnim o inzulinu jer nastaje uslijed nedovoljnog lučenja inzulina. Uzrok mogu biti oštećenje β-stanica gušterače ili bolesti koje ometaju proizvodnju inzulina (Guyton i Hall, 2012.). Simptomi se mogu javiti vrlo brzo, a neki su: poliurija (prekomjereno mokrenje), stalna glad i žeđ, umor (www.who.int/mediacentre). Bolest se uspješno kontrolira usklađenim dozama inzulina i na taj način se sprječava ili ublažava razvoj ozbiljnijih problema.

Dijabetes tipa 2 ili dijabetes neovisan o inzulinu nastaje zbog smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin (slika 2.). Često se javlja kod pretilih osoba ali može biti uvjetovan i genetičkim poremećajima. Kako su tkiva slabije osjetljiva na inzulin, razina glukoze u krvi puno se teže kontrolira i zbog sporijeg unosa glukoze u stanice, gušterača luči sve više i više inzulina, pa je jedna od karakteristika dijabetesa tipa 2 hiperinzulinemija. Smatra se da gušterača s vremenom postaje iscrpljena zbog lučenja velikih količina inzulina ili oštećena zbog nakupljanja masti pa se zato ozbiljniji problemi javljaju nakon niza godina takvog stanja organizma. U ranijim stadijima bolest se može kontrolirati tjelovježbom i uravnoteženom

prehranom a kasnije se dodaju i lijekovi koji povećavaju osjetljivost na inzulin ili pak potiču gušteraču na lučenje većih količina inzulina. Također se i dodatno uzima inzulin kako bi se uspješnije regulirale koncentracije glukoze (Guyton i Hall, 2012.).

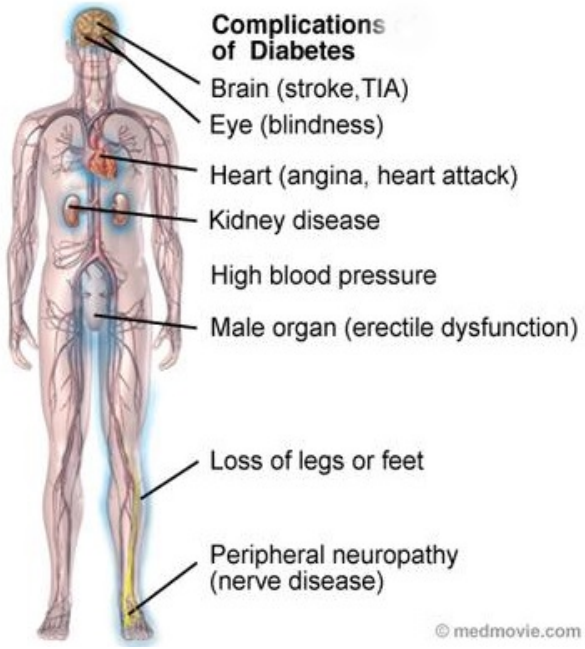


Slika 2. Usporedba uzroka nastanka dijabetesa tipa 1 i tipa2

(izvor:http://www.healthstyle.net.au/article/diabetes-the-tale-of-two-types/)

Kako se kod nekontroliranog dijabetesa glukoza minimalno iskorištava kao gorivo, organizam pronalazi alternativne izvore energije. Tako se pojačano troši masno tkivo ali i proteini u skeletnim mišićima. Pojačano korištenje masti za energetske potrebe dovodi do pretjeranog stvaranja ketonskih tijela (acetoacetat, β-hidroksibuirat i aceton) što je uzrok ketoze. Ona u konačnici vodi ka acidozi koja može uzrokovati dijabetičku komu pa čak i smrt. Povećane koncentracije glukoze uzrokuju i staničnu dehidraciju zbog poremećenih osmotskih tlakova. Kada se bolest dulje vrijeme ne kontrolira dolazi do zadebljanja krvnih žila. To dovodi do slabije prokrvljenosti tkiva a to pak povećava rizik od moždanih i srčanih udara, amputacije udova, uzrokuje retinopatiju, neuropatiju i nefropatiju (slika 3.). Mnoge od ovih komplikacija posljedica su i povećane koncentracije lipida, pa se često uzimaju i lijekovi koji smanjuju koncentracije lipida (Guyton i Hall, 2012.).

Bolest se identificira testovima razine glukoze u krvi i mokraći. Kontroliraju se i razine inzulina u krvi natašte kako bi se ustanovilo o kojem tipu dijabetesa je riječ. Dijabetes tipa 1 karakteriziraju niske koncentracije inzulina dok su kod dijabetesa tipa 2 one povišene (Guyton i Hall, 2012.). Novija istraživanja sve više pridaju važnost otkrivanju načina prevencije razvoja ozbiljnih komplikacija koji bi upotpunili dosadašnji način borbe protiv dijabetesa.

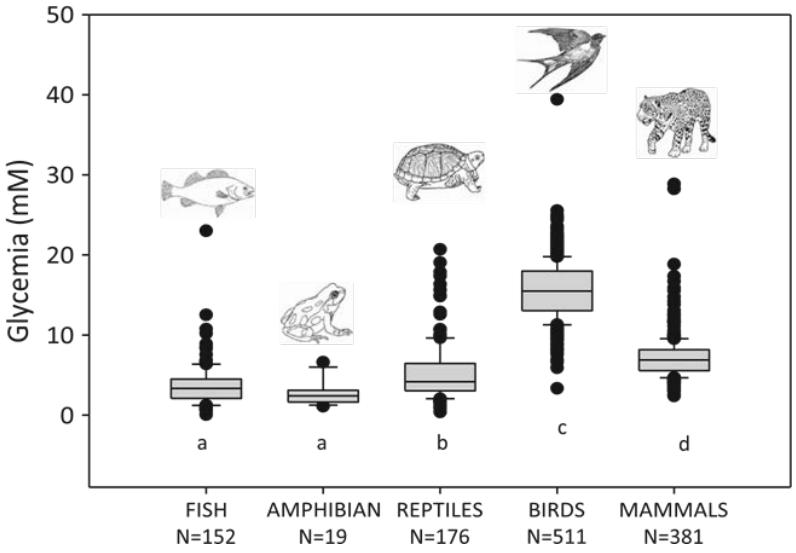


Slika3. Komplikacije dijabetesa

(izvor:https://diabetesarticle.wikispaces.com/)

3. KONCENTRACIJE GLUKOZE U KRVI PTICA

U usporedbi s ostalim kralježnjacima, ptice imaju najveće koncentracije glukoze u krvi (slika 4.). U prosjeku ptice u krvi sadrže 15,5 mmol/L glukoze, kod nekih i puno više, a to je 2 do 3 puta više nego u sisavaca. Unatoč visokim koncentracijama glukoze, koje kod ljudi izazivaju teška oštećenja, ptice ne pate od sličnih problema (Polakof, Mommsen i Soengas, 2011.). Iz tog razloga ptice su sve interesantnije znanstvenicima za proučavanje štetnih komplikacija dijabetesa.



Slika4. Usporedba koncentracija glukoze u krvi kralježnjaka

Izvor:(Polakof, Mommsen i Soengas, 2011.)

Na pitanje zašto su ptice konstantno u stanju hiperglikemije, još se ne zna točan odgovor. Neki smatraju da je to jedna od prilagodbi na letenje, a to se odnosi na moment polijetanja kada je mišićima potreban brz izvor energije (Szwergold i Miller, 2014. a). Neki znanstvenici spominju da je prisutna glukoza važan izvor dodatne energije za energetski zahtjevan proces formiranja jajeta. Smatraju da je to prednost za nastanak kvalitetnije ljuske što povećava vjerojatnost preživljavanja mladih (Dunbar, Gregg, Crawford, Giordano i Tornquist, 2005.).

Zanimljivo je da ptice imaju niže koncentracije inzulina u krvi. Istraživanjima je utvrđeno da njihova jetra sadrži manje β-stanica, što je glavni uzrok tome. A čini se da su i manje osjetljive na inzulin nego sisavci. Smatra se i da je gušterača ptica slabije osjetljiva na stimulaciju glukozom. Za razliku od inzulina, ptice imaju veće koncentracije glukagona u usporedbi sa sisavcima. Osim toga, za razliku od sisavaca, ptice puno manje glukoze pohranjuju u obliku glikogena (Braun i Sweaze, 2008.). Iz omjera koncentracija inzulina i glukagona očito je da njihov učinak nije jednak na metabolizam ptica i sisavaca te ukazuje da su ptice u stanju katabolizma, koje odgovara metabolizmu oboljelih od dijabetesa ili pak stanju gladovanja i teškog fizičkog napora. Takvo djelovanje inzulina i glukagona na metabolizam ptica rezultira povišenim koncentracijama glukoze u krvi (Polakof, Mommsen i Soengas, 2011.).

4. PTICE KAO MODELI U ISTRAŽIVANJIMA DIJABETESA TIPA2

Iako je u istraživanja dijabetesa uloženo mnogo truda još uvijek nije pronađen konkretan način za sprječavanje nastanka ozbiljnih komplikacija dugogodišnjeg stanja bolesti. Dosadašnje metode borbe protiv dijabetesa usredotočene su uglavnom na kontrolu koncentracija glukoze u krvi. To je veliki napredak u suzbijanju bolesti, uzmemo li u obzir da su upravo visoke koncentracije glukoze glavni uzrok daljnjih komplikacija. Otkriće pročišćenog inzulina smanjilo je smrtnost uzorkovanu dijabetesom tipa1 koja se uglavnom javljala kao posljedica razvoja teške acidoze. Problem nastaje kod suzbijanja komplikacija dijabetesa tipa2 koje se razvijaju postupno, niz godina (Szwergold i Miller, 2014. a).

U tu svrhu znanstvenici predlažu ptice kao modelne organizme. Smatra se da bi one bile dobra nadopuna dosadašnjim modelima u istraživanju dijabetesa, kao što su na primjer genetički modificirani glodavci koji spontano razvijaju bolest. Unatoč njihovom velikom potencijalu za proučavanja u ovom području, nije puno istraživanja napravljeno u tom smjeru. Uglavnom su se ptice koristile za istraživanja starenja. Također, u većini dosadašnjih istraživanja koja su obuhvatila rezistenciju ptica na hiperglikemiju korištene su ptice iz uzgoja. To automatski smanjuje vjerodostojnost rezultata jer se one uzgajaju za potrebe proizvodnje mesa i jaja ali na štetu općeg zdravlja, što ne predstavlja model zdravog organizma. Zato znanstvenici predlažu da se za buduća istraživanja ne koriste takvi modeli, već kao dobar primjer služi način koji je osmislio Dr. Prinizinger na Sveučilištu u Frankfurtu. To je tip otvorenog kaveza za golubove. Ptice su slobodne ali se uvijek vraćaju, zbog hrane i nastambi, te se mladi odmah obilježavaju da bi se mogli što bolje pratiti (Szwergold i Miller, 2014. a).

4.1. USPOREDBA PTICA S DOSADAŠNJIM MODELIMA

Modeli koji se najčešće koriste za istraživanja dijabetesa uglavnom su osmišljeni tako da se izazove bolest a zatim se na njima dalje istražuju posljedice. Najveći broj istraživanja provodi se na glodavcima. Postoje različiti farmakološki pripravci čija prisutnost u modelnom organizmu izaziva simptome dijabetesa. Najviše se koriste streptozotocin i aloksan. Oni štetno djeluju na β-stanice gušterače i tako uzrokuju smanjeno lučenje inzulina. Drugi način izazivanja simptoma bolesti je uklanjanje dijela ili čak cijele gušterače. Kod takvi organizama prati se koliko se brzo simptomi razvijaju. Postoji i niz genetički modificiranih i srođenih sojeva glodavaca (Etuk, 2010.). Uglavnom su svi konstruirani tako da imaju predispozicije za

razvoj bolesti. Koji god od ovih načina odabrali, očito je da se bolest prvo mora izazvati a tek onda istraživati, što često može biti otežavajuća okolnost tijekom provođenja eksperimenta (Szwergold i Miller, 2014. a).

Bolesne životinje zahtijevaju puno više brige a sa sobom nose i rizik od smrti. Kako ptice normalno žive s hiperglikemijom, nije ju potrebno izazivati, a osim toga nemaju nikakvih posljedica. Još jedan problem koji se javlja kod uobičajenih modela je životni vijek. Iako korisni za druge aspekte istraživanja dijabetesa, glodavci prekratko žive da bi se na njima uočile komplikacije dijabetesa koje se kod ljudi razvijaju dulji niz godina. Mogle bi se koristiti neke dulje živuće vrste sisavaca, kao na primjer svinje ili primati, ali one zahtijevaju puno napora i velike troškove. Priroda je pticama i tu dala prednost. Poznato je da je njihov životni vijek puno dulji (Szwergold i Miller, 2014. a). Najveći zabilježeni životni vijek nekih ptica: lastavica (*Hirundo rustica*): 16 godina, kanarinac (*Serinus canaria*): 24 godine, tigrica (*Melopsittacus undulatus*): 20 godina, češljugar (*Carduelis carduelis*): 27 godina (Holmes, Flückiger i Austad, 2001.).

Prednost ptica je i u tome što tijekom izvođenja eksperimenta nisu ograničene na prisutnost istog osoblja koje njima rukuje. Za glodavce je važno da ista osoba u isto vrijeme obavlja određenje radnje. Kod njih to uvelike smanjuje stres koji se može negativno odraziti na rezultate pokusa (Szwergold i Miller, 2014. a).

4.2. MEHANIZMI PTICA PROTIV ŠTETNOG UTJECAJA HIPERGLIKEMIJE

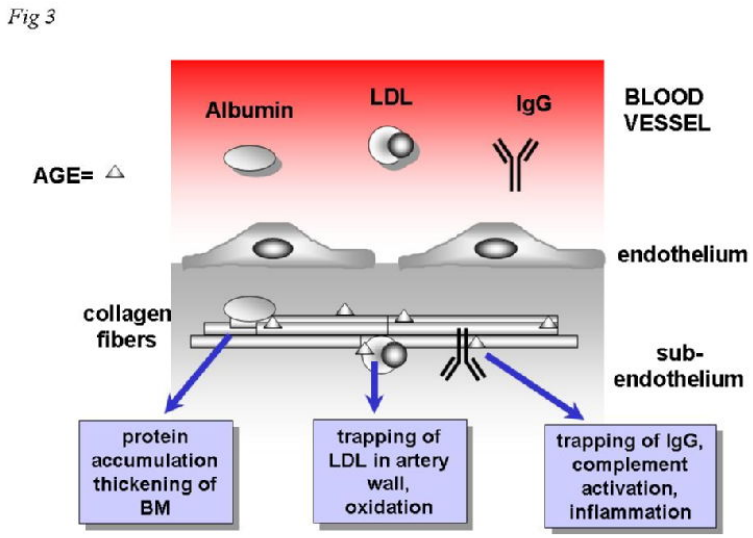
Razvoj ptica kao jedinih kralježnjaka koji imaju mogućnost letenja, rezultirao je posebnim fiziološkim prilagodbama. Letenje bi moglo biti odgovor na pitanje zašto ptice imaju visoke koncentracije glukoze u krvi. Koji god razlog za to bio, činjenica je da ptice nemaju nikakvih posljedica. Očito je da su razvile posebne mehanizme za suzbijanje štetnih utjecaja glukoze na organizam. Iako se fiziološki dosta razlikuju od ljudi, znanstvenici polažu nade u istraživanja tih mehanizama i moguću primjenu na liječenje dijabetesa kod ljudi.

Veliku opasnost za organizam predstavljaju reaktivni kisikovi spojevi (ROS, engl. reactive oxygen species). Oni u organizmu nastaju kao produkti metabolizma kisika, što je uobičajen proces. Problem nastaje kada se poremeti ravnoteža antioksidansa i ROS-a pa njihova koncentracija poraste. U prevelikim koncentracijama postaju štetni za stanicu i uzrokuju oštećenja DNA, RNA i proteina što može dovesti i do apoptoze. Takvo stanje naziva se oksidativni stres.

Povećane koncentracije ROS-a stvaraju se u osoba s dijabetesom. Visoke koncentracije glukoze potiču stvaranje suviška ROS-a, posebno u tkivima koja ne trebaju inzulin za njen unos. Osim što direktno oštećuju stanice, njihova akumulacija dovodi i do nastanka krajnjih produkata glikacije (AGE, engl. advanced glycation endproducts) (Agrawal, Singh, Singh, Kalra, Srivastava, 2009.).

Ptice su razvile fiziološke prilagodbe na hiperglikemiju djelovanjem upravo protiv tih štetnih spojeva (ROS i AGE). Ptice stvaraju puno manje ROS-a u usporedbi sa sisavcima. Pretpostavka je da su tome uzrok veće koncentracije antioksidativnih enzima, ostalih antioksidansa (α-tokoferol, vitamin A) ali i formiranje više mokraćne kiseline koja ima potencijalno antioksidativno djelovanje(Klandorf et al., 1999.).

Glikacija je reakcija koja se događa između reducirajućih šećera i drugih biomolekula bez djelovanja enzima. Učestalost glikacije proporcionalna je koncentracijama glukoze u krvi pa bi se mogla koristiti za dokazivanje prosječnih koncentracija glukoze. Nizom reakcija oksidacije i dehidrogenacije nastaju heterogeni AGE (Lehninger, 2008.). To su stabilni spojevi, otporni na visoke temperature i enzimsku razgradnju. Opasni su jer njihovo nakupljanje uzrokuje zadebljanje i očvršćivanje stjenke krvnih žila a to u konačnici dovodi do najtežih komplikacija dijabetesa (Klandorf, 1999.). Njihova prisutnost je štetna jer stvaraju unakrsne kovalentne veze u proteinima i time ih oštećuju. To se prvenstveno odnosi na subendotelne strukturne proteine laminin i kolagen (Szwergold i Miller, 2014. b) (slika 5.).



Slika 5. Štetan utjecaj AGE-sa

(Izvor:http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/tsm/mvhealth/proteindamage/physiology/diabetes/)

Glavni šećeri koji uzrokuju ovu reakciju su glukoza i metilglioksal. On nastaje kao međuprodukt različitih metaboličkh puteva, a najviše anaerobnom glikolizom. Velik dio metilglioksala kod ljudi koji boluju od dijabetesa proizvodi se u eritrocitima koji za energiju ubrzano koriste anaerobnu razgradnju glukoze. Metilglioksal je vrlo reaktivan a stoga i štetan spoj jer puno lakše stvara kovalentne veze s ostalim biomolekulama i tako dovodi do nastajanja AGE-sa (Szwergold i Miller, 2014. b). Eritrociti ptica, za razliku od sisavaca, sadrže jezgre. Pretpostavlja se da su ih zadržali zbog efikasnijeg dišnog sustava. Prisutnost zračnih vrećica osigurava jednosmjerni protok zraka kroz pluća. Takva građa dišnog sustava pticama omogućava bolje iskorištenje kisika iz zraka, pa manje efikasni eritrociti (oni s jezgrama) nisu prepreka (http://birdrespiration.html.). Prisutnost jezgri smanjuje permeabilnost eritrocita za glukozu, što automatski znači da stvaraju puno manje metilglioksala a s time i AGE-sa. Osim toga, eritrociti ptica imaju puno kraće vrijeme polu života (50% - 70% pulu života eritrocita sisavaca), što dodatno ograničava nastajanje AGE-sa (Holmes, Flückiger i Austad, 2001.).

AGE postaju štetni kada se vežu na specifične receptore za krajnje produkte glikacije (RAGE, engl. receptors for advanced glycation endproducts). Vezanjem za RAGE, potiču povećanu produkciju ROS-a. Kod oboljelih od dijabetesa povećana je ekspresija RAGE (Singh, Barden, Mori i Beilin, 2001.). Neka istraživanja navode da ptice ne posjeduju gene za RAGE. Pretraživanjem genoma, utvrđeno je da svi istraživani sisavci, za razliku od ptica, posjeduju gene za RAGE. Nedostatak gena za RAGE smanjuje mogućnost nastanka oštećenja uzrokovanih AGE-sima (Szwergold i Miller, 2014. a).

Znanstvenici smatraju da neke slobodne aminokiseline u krvnoj plazmi mogu djelovati tako da uklanjaju reaktivne karbonile i tako sprječavaju nastanak AGE-sa. Hoće li moći uklanjati karbonile, ovisi o reaktivnosti aminokiseline. Najreaktivnije su asparagin, arginin, glutamin, serin, lizin, treonin i taurin. Koncentracije tih aminokiselina mnogo su veće kod ptica nego kod ljudi (ljudi: 1000μmol/L, ptice: 4000μmol/L). To je važna fiziološka prilagodba koja sprječava nastanka štetnih produkata metabolizma (Szwergold i Miller, 2014. b).

5. BUDUĆNOST LIJEČENJA DIJABETESA

Temeljem ovih saznanja dosadašnje metode liječenja dijabetesa mogle bi se kvalitetno nadopuniti. Naglasak sa isključive kontrole razina glukoze mogao bi se premjestiti na djelovanje protiv formiranja štetnih produkata (ROS i AGE). Odsutnost RAGE gena kod ptica

očito smanjuje oštećenja nastala AGE-sima, pa bi se u liječenju mogli usmjeriti na eventualno blokiranje receptora. Već su provedena neka istraživanja u tom smjeru, ali još uvijek nisu primijenjena na ljude (Singh, Barden, Mori i Beilin, 2001.).

Otkrivene su i dvije vrste topivih RAGE. Oni se ne nalaze usidreni u membrane, a znanstvenici navode da bi se mogli koristiti kao inhibitori membranskih RAGE-sa. U budućnosti bi se inhibitori mogli proizvoditi u laboratorijima, iako raznolikost AGE molekula je velika što otežava taj pothvat. Osim toga mogli bi se kao lijekovi uzimati spojevi koji uništavaju unakrsne veze u proteinima. Do sada su provedena istraživanja s aminogvanidinom, koji je pokazao potencijalno djelovanje protiv unakrsnih veza u proteinima ali i kao antioksidans (Singh, Barden, Mori i Beilin, 2001.).

Kako ptice imaju veće koncentracije slobodnih aminokiselina nego ljudi, pretpostavlja se da one neutraliziraju karbonile koji su preteče AGE-sa. Liječenje dijabetesa moglo bi se usmjeriti i na uzimanje dodatnih aminokiselina hranom ili lijekovima. Kao potencijalno učinkovita pokazala se aminokiselina taurin. Osim aminokiselina, mogao bi se povećati i unos antioksidana (Szwergold i Miller, 2014. b).

Što se dijagnostike bolesti tiče, trebalo bi razviti nove metode mjerenja razine AGE-sa u urinu. Takvi testovi bili bi dobar pokazatelj intenziteta odvijanja reakcije glikacije ali i djelovanja nekih od potencijalnih novih metoda liječenja (Szwergold i Miller, 2014. b).

6. ZAKLJUČAK

Dosadašnje liječenje dijabetesa inzulinom pokazalo se uspješnim u kontroli razina glukoze u krvi pa s time i suzbijanju prvih simptoma, ali je nedovoljno za sprječavanje niza teških komplikacija za čiji je razvoj potreban dugi niz godina. Ptice su se pokazale kao potencijalno dobri modeli za istraživanja dugogodišnjih komplikacija, s obzirom da žive dugo i zdravo unatoč hiperglikemiji. Trebalo bi se više pažnje posvetiti istraživanju mehanizama koji sprječavaju nastanak štetnih produkata hiperglikemije kod ptica. Oni omogućuju bolje razumijevanje prirode dijabetesa i nastanka dugogodišnjih komplikacija. Iako je do sada napravljeno nedovoljno istraživanja da bi se sa sigurnošću mogla potvrditi uspješnost neke od novih metoda liječenja, ona su dobar korak za promjenu perspektive liječenja dijabetesa.

7. LITERATURA

Agrawal, S. Singh, N. Singh, Kalra, Srivastava (2009.) Oxidative stress and diabetes, The Internet Journal of Geriatrics and Gerontology, Volume 6 Number 1.

Braun i Sweaze (2008.) Glucose regulation in birds; Comparative Biochemistry and Physiology, Part B 151 1–9

Dunbar, Gregg, Crawford, Giordano i Tornquist (2005.) Normal hematologic and biochemical values for prelaying greater sage grouse (Centrocercus urophasianus) and their influence on chick survival; USDA National Wildlife Research Center - Staff Publications. Paper 10

Etuk (2010.) Animals models for studying diabetes mellitus; Department of Pharmacology, College of Health Sciences, Usmanu Danfodiyo University, Sokoto, Nigera. Agriculture and biology journal of North America

Guyton i Hall (2012.) Medicinska fiziologija, dvanaesto izdanje, Medicinska naklada, Zagreb

Holmes, Flückiger i Austad (2001.) Comparative biology of aging in birds: an update; Experimental Gerontology 36 869-883

Klandorf et al. (1999.) In the defence against hyperglycaemia: an avian strategy; Division of Animal and Veterinary Sciences, West Virginia University, P.O. Box 6108, Morgantown, WV 26506-6108, USA

Lehninger (2008.) Principles of biochemistry, 5th edition. W.H. Freeman and company, New York

Polakof, Mommsen i Soengas (2011.) Glucosensing and glucose homeostasis: From fish to mammals; Comparative Biochemistry and Physiology, Part B 160 (2011) 123-149

Singh, Barden, Mori i Beilin (2001.) Advanced glycation end-products: a review; Dept of Medicine, University of Western Australia and West Australian Heart Research Institute, Perth, Australia; Diabetologia (2001) 44: 129-146

Szwergold i Miller (2014. a) Potential of Birds to Serve as a Pathology-Free Model of Type 2 Diabetes, Part 1: Is the Apparent Absence of the RAGE Gene a Factor in the

Resistance of Avian Organisms to Chronic Hyperglycemia?; Rejuvenation Reseach Volume 17, Number 1, 2014

Szwergold i Miller (2014. b): Potential of Birds to Serve as Pathology-Free Models of Type 2 Diabetes, Part 2: Do High Levels of Carbonyl-Scavenging Amino Acids (e.g., Taurine) and Low Concentrations of Methylglyoxal Limit the Production of Advanced GlycationEnd-Products?; Rejuvenation Reseach Volume 17, Number 4, 2014

http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en

8. SAŽETAK

Dijabetes je bolest koja se razvija uslijed poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Bolest karakteriziraju povišene koncentracije glukoze u krvi koje dovode do ozbiljnih komplikacija u organizmu. Upotrebom inzulina uspješno se kontroliraju razine glukoze ali nije u potpunosti riješen problem nastanka komplikacija za čiji je razvoj potreban dugi niz godina.

U tu svrhu znanstvenici predlažu ptice kao modelne organizme za istraživanje bolesti. Među kralježnjacima, ptice imaju najveće razine glukoze u krvi i unatoč tome nemaju nikakvih posljedica. Posjeduju mehanizme kojima se uspješno bore protiv štetnih utjecaja hiperglikemije. Daljnje istraživanje tih mehanizama moglo bi promijeniti perspektivu liječenja dijabetesa.

9. SUMMARY

Diabetes is a disease that develops as a result of disorders in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. Hyperglycaemia, or raised blood sugar, is a common effect of uncontrolled diabetes and over time leads to serious damage of many organ systems. Allthough insulin is quite effective in controling blood glucose levels, serious complications can still occurre.

Scientists propose birds as animal models for diabetes research. Birds have the highest blood glucose levels among the vertebrates, but without any consequences. They possess mechanisms that prevent development of complications caused by hyperglycemia. Further study of these mechanisms could change the perspective of diabetes treatment.