

VLOGA MIŠIČ PRI ZNIŽEVANJU KONCENTRACIJE GLUKOZE V KRVI

doc. dr. Lidija Križančič Bombek, univ. dipl. biol.

UVOD

Mišično tkivo pri odraslih ljudeh predstavlja 35 – 45 % celotne telesne mase. Pri zdravem posamezniku v mirovanju po obroku, ko je v krvi koncentracija inzulina zvišana, mišice privzamejo okoli 30 % vse glukoze iz krvi, v primeru intravenske infuzije glukoze pa tudi do 75 %. Glede na svojo veliko maso in porabo energije, so mišice najpomembnejše tkivo vključeno v uravnavanje stabilne koncentracije glukoze v krvi. Privzem glukoze v mišične celice je omejen z razpoložljivostjo prenašalnih beljakovin na celičnih membranah. Pri zdravih ljudeh se njihova gostota na membranah mišičnih celic v prisotnosti inzulina poveča in omogoči ustrezno znižanje koncentracije glukoze v krvi. Nasprotno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ravno mišično tkivo tisto, ki kritično prispeva k inzulinski odpornosti in predstavlja omejujoči dejavnik pri privzemu glukoze iz krvi.

Da bi lahko razumeli, kako nastane in se razvije inzulinska odpornost v mišičnih celicah, moramo najprej poznati in razumeti, kako v normalnih fizioloških pogojih poteka privzem glukoze vanje pri zdravem človeku. Prav tako je potrebno poznati osnovne celične signalne poti, ki v mišičnih celicah potečejo po vezavi inzulina na inzulinske receptorje na njihovi površini.

Vnos glukoze v mišične celice – kdaj, kako in koliko?

Po zaužitem obroku hrane se hranila iz prebavil najprej preko celic prebavnega trakta (v ustni votlini, želodcu, dvanajstniku, tankem in debelem črevesju) absorbirajo v kri, zato se v krvi zvišajo koncentracije glukoze, maščobnih kislin in beljakovin. Kri dostavi hranila do organov in tkiv, kjer poteka njihov privzem v celice. Privzeta hranila se v celicah bodisi presnovijo in sprostijo svojo kemijsko energijo ali pa se skladiščijo v različnih oblikah (glikogen, trigliceridi). Prevladujoča pot je odvisna od trenutnih metabolnih potreb telesa.

Glukoza, ki jo zaužijemo neposredno s hrano ali nastane z razgradnjo ogljikovih hidratov v prebavilih, iz krvi v telesne celice prehaja s pomočjo prenašalnih beljakovin imenovanih

glukozni transporterji ali prenašalci in jih označujemo s kratico GLUT (angl. GLUcose Transporter). V grobem jih razdelimo v tri razrede, pri čemer so v razredu I relativno dobro raziskani in opisani transporterji, v razreda II in III pa sodijo slabo raziskani transporterji, ki so bili odkriti v zadnjih obdobjih na podlagi sekveniranja genoma. Transporterji razreda I, ki so ves čas prisotni v celičnih membranah in omogočajo nenehen transport glukoze v celično notranjost tudi, kadar je koncentracija glukoze v krvi nizka, so GLUT1 (tkiva zarodka v maternici, rdeče krvničke, krvno-možganska pregrada), GLUT2 (celice beta trebušne slinavke, jetrne celce, tubulne celice ledvic) in GLUT3 (živčne celice, placenta) transporterji. Na drugi strani je za GLUT4 transporterje (mišične in maščobne celice) razreda I značilno, da se njihova gostota na celičnih membranah poveča, kadar se zviša koncentracija inzulina v krvi. Ravno ta lastnost prenašalcev GLUT4 na mišičnih celicah je ključna za razumevanje povezave med inulinom, celicami beta trebušne slinavke ter razvojem inzulinske odpornosti in sladkorne bolezni tipa II.

V mišicah so prenašalci GLUT4 nameščeni na membranah mešičkov (veziklih) v citoplazmi pod celično membrano (plazmalemo), kjer čakajo na ustrezen signal, da se bodo vgradili vanjo. V normalnih razmerah je ta signal inzulini, ki ga v kri izločajo celice beta trebušne slinavke kot odgovor na zvišano koncentracijo glukoze v krvi. Inzulini se veže na inzulinske receptorje na celičnih membranah mišičnih celic in sproži zaporedje biokemijskih reakcij, katerih končni rezultat je prenos transporterjev GLUT4 do celične membrane ter vstavljanje vanjo.

Inzulinski receptor – komunikacija med krvjo in mišičnimi celicami

Inzulinski receptor (IR) je zgrajen iz dveh podenot alfa in dveh podenot beta, ki so med seboj povezane z disulfidnimi vezmi. Inzulini se veže na podenoto alfa na zunanji strani celice in aktivira podenoto beta, ki sega preko celične membrane v njeno notranjost. Sočasno pride tudi do avtofosforilacije receptorja, kar aktivira podenoti beta, ti pa nadalje aktivirata

(fosforilirata) več ključnih celičnih beljakovin imenovanih substrati inzulinskih receptorjev (IRS; angl. *Insulin substrate receptors*). Izmed šestih poznanih molekul IRS je za mišične celice najpomembnejši IRS-1, čigar aktivnost ključno spremeni nekatere beljakovine, ki sodelujejo v vsaj treh različnih celičnih signalnih poteh (Slika 1).

Prva pot poteka preko aktivacije osrednjega encima fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) in omogoči metabolični odgovor celic na inzulin vključno s presnovo glukoze, maščob in beljakovin. PI3K sproži zaporedja biokemijskih reakcij, ki preprečijo razgradnjo obstoječih zalog glikogena⁶ (zaloga glukoze) in omogočijo sintezo novega ter povečajo sintezo maščobnih kislin in s tem tvorbo maščobnih zalog v telesu.

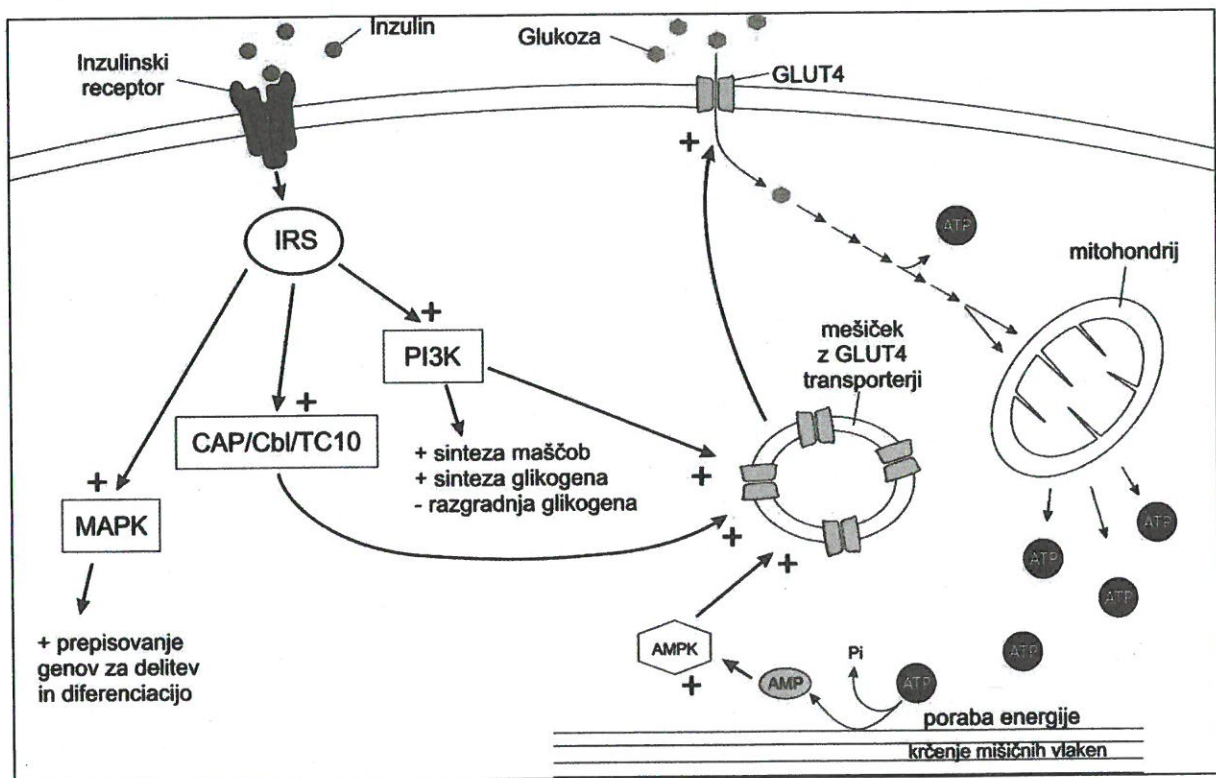
Zelo pomembna naloga PI3K je sodelovanje v procesu dodajanja glukoznih transporterjev GLUT4 v celično membrano, kar spodbudi privzemanje glukoze v celice in

posledično zniža njeno koncentracijo v krvi. Premeščanje (translokacija) GLUT4 transporterjev z membranskih mešičkov na plazemsko membrano je kompleksno večstopenjsko zaporedje natančno usklajenih biokemičnih reakcij, ki vodijo od sprostitve mešičkov iz znotrajceličnega prostora preko njihovega premika bližje k celični membrani do pritrjanja in zlivanja z njo.

V privzem glukoze iz krvi v celice je vključena tudi druga, od PI3K neodvisna pot (preko beljakovin CAP/Cbl/TC10), ki je odgovorna za aktivacijo znotrajceličnih membranskih mešičkov z GLUT4 transporterji in njihovo zlivanje s celično membrano.

Tretja inzulinska signalna pot poteka preko z mitogeni aktivirane kinaze (angl. mitogen activated protein kinase; MAPK) in je vpletena v procese celične delitve, diferenciacije in prepisovanja nekaterih genov.

Slika 1: Vezava inzulina na inzulinski receptor aktivira biokemične poti, ki vodijo do premeščanja transporterjev GLUT4 na celično membrano mišičnih celic in izboljšajo privzem glukoze iz krvi v celice.



⁶ Glikogen je polimer glukoze, ki ga jetrne in mišične celice skladiščijo, kadar je koncentracija glukoze v krvi visoka, in razgradijo na glukozne pudenote, ko koncentracija glukoze v krvi pade in naraste potreba po energiji. Glukozo pridobljeno iz

glikogena lahko za razliko od mišičnih celic jetrne celice izplavljajo v kri in je tako dostopna vsem celicam telesa, medtem ko se glukoza iz mišičnega glikogena porablja lokalno. Jetrne celice so poleg tega sposobne glukozo tvoriti iz neglukoznih virov kot je glicerol in nekatere aminokisliline.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko nastanejo okvare na domala kateremkoli koraku v signalnih poteh in ključno zmanjšajo transport glukoze v mišične celice. Nastanek okvar vodi v razvoj inzulinske odpornosti in posledično slabo uravnavane koncentracije glukoze v krvi.

Prenehanje inzulinskih učinkov - Ko količina inzulina pade in se deaktivirajo inzulinski receptorji...

Glavna organa, ki znižujeta koncentracijo prostega inzulina v krvi, sta jetra in ledvici. Pri zdravih posameznikih jetra presnovijo okoli 60% endogenega inzulina preko jetrne portalne vene in ledvici nadaljnjih 35-40%. Pri sladkornih bolnikih, ki so odvisni od zunanjega dodajanja inzulina, je to razmerje obrnjeno. Ledvici izločita okoli 60% inzulina, jetra pa ne več kot 30-40%. Koncentracija inzulina pade na polovico v približno 5-7 minutah. Ta relativno kratek razpolovni čas je ključen, da ne pride do prehitrega in prekomernega znižanja koncentracije glukoze v krvi, ki bi vodila v hipoglikemijo.

Inzulin, ki je vezan na inzulinske receptorje, preneha učinkovati po tem, ko se skupaj s svojimi receptorji zapakira v membranske vezikle in s celične membrane odstrani v notranjost celice, kar strokovno imenujemo internalizacija receptorjev. S pomočjo celičnih mehanizmov se nato inzulin odstrani z receptorjev in razgradi, večina inzulinskih receptorjev pa se z vezikularnim transportom vrne na celično membrano. V normalnih fizioloških pogojih se poškodovani in nefunkcionalni receptorji razgradijo, manjkajoči pa sintetizirajo na novo, kar njihovo število na membranah ohranja relativno konstantno.

Drugi celični način, ki omogoča celicam prekinitev inzulinske signalizacije, je deaktivacija inzulinskih receptorjev in beljakovin IRS s pomočjo specifičnih encimov imenovanih tirozinske fosfataze. Uravnavanje njihovega delovanja pri človeku je zelo kompleksno in do sedaj precej slabo raziskano, vemo pa, da v tem procesu sodelujeta vsaj še dve maščobni fosfatazi.

Razen internalizacije inzulinskih receptorjev in aktivacije fosfataz v končanju

inzulinskega odgovora sodelujejo tudi druge beljakovine (na primer GRB7, 10 in 14; interleukin-6; TNF- α ...), katerih vloge in signalne poti še niso dobro raziskane. Raziskave kažejo, da se količine nekaterih beljakovin v celicah sladkornih bolnikov močno razlikujejo od količin pri zdravih posameznikih. Te razlike opozarjajo na možnost, da igrajo regulatorne beljakovine ključno vlogo v razvoju sladkorne bolezni.

Privzem glukoze v mišične celice neodvisno od inzulina

Do sedaj poznamo dva mehanizma vnosa glukoze v celice skeletnih mišic. Poleg zgoraj opisanega primarnega mehanizma, ki ga sproži inzulin ali inzulinu podobni rastni dejavniki, obstaja tudi mehanizem, ki deluje od inzulina neodvisno. Aktivirajo ga krčenje mišičnih celic/fizična aktivnost (telesna vadba) ali pomanjkanje kisika v mišičnih celicah (hipoksija). Ta mehanizem je pri bolnikih s sladkorno boleznijo ključnega pomena, ker predstavlja pomembno komplementarno pot vnosa glukoze v celice in tako znatno zniža njeno koncentracijo v krvi.

Ključni encim pri od inzulina neodvisnem transportu glukoze v celice je z adenzin monofosfatom (AMP) aktivirana kinaza (AMPK). Njena aktivnost je povečana, kadar (a) je poraba energije v celicah zvišana in se posledično povečata razmerji AMP/ATP⁷ ali fosfokreatin/kreatin⁸, kot se zgodi na primer med krčenjem mišičnih celic/vadbo, ali (b) kadar so celice v metabolnem stresu kot je na primer hipoksija. AMPK deluje kot metabolno stikalo. Fosforilira in s tem aktivira ključne tarčne beljakovine v različnih celičnih metabolnih poteh vključno z jetrnim metabolizmom maščob, razgradnjo maščob v maščobnem tkivu ter razgradnjo maščobnih kislin in transport glukoze v mišičnih celicah. Njegova aktivacija med drugim pospeši transport veziklov z glukoznimi prenašalci GLUT4 na celične membrane in posledično poveča privzem glukoze.

Aktivacija AMPK zaradi mišičnega krčenja je smiselna, saj se ob krčenju mišic porablja mnogo energije. Glavni viri energije za mišično

⁷ Adenzin trifosfat.

⁸ Fosfokreatin je molekula, ki v celicah predstavlja hitro dostopno kratkotrajno zalogo energije (za nekaj sekund anaerobnega mišičnega krčenja).

krčenje so fosfokreatin, glukoza iz krvi in glukoza, ki s seprošča iz zaloga glikogena v mišičnih celicah. Vsaka povečana poraba energije zahteva tudi obnovo zaloga. Ta poteka še nekaj časa po končani vadbi, ko je privzem glukoze iz krvi povečan. Iz nje mišične celice sintetizirajo glikogen (polimer glukoze) in ga »uskладиščijo«. Mišično krčenje torej s porabljanjem energije ustvarja ugodno znotrajcelično okolje, ki poveča vnos glukoze iz krvi v celice in s tem učinkovito znižuje njeno koncentracijo v krvi.

Zaključek

Med aktivnostjo so mišične celice brez dvoma največji porabnik energije v telesu. Da je zagotovljeno njihovo optimalno delovanje, mora biti vnos glukoze vanje dovolj hiter ter celične signalne poti, ki ga omogočajo, neprizadete. Od inzulina odvisni vnos glukoze v celice zahteva sintezo in sproščanje inzulina iz celic beta trebušne slinavke, njegov transport s krvjo do celic in vezavo na inzulinske receptorje. Ker v tem zaporedju signalizacije sodelujejo mnogi mehanizmi, je prepočasn, da bi lahko zagotovil dovolj hiter privzem glukoze v mišice takoj, ko se pojavi potreba po tem (na primer ko začnemo vaditi, fizično delati, itd.). Prav tukaj se skriva izjemen pomen od inzulina neodvisne poti vnosa glukoze v mišice, ki je skoraj takojšen. Zavedanje o obstoju te dodatne poti in pomenu redne fizične aktivnosti je pomembno za bolnike s sladkorno boleznijo, ker lahko s pomočjo telesne vadbe dodatno aktivno pomagajo pri uravnavanju svoje glikemije.

LITERATURA:

1. DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985; 76: 149-55
2. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*. 2000 Jul;43(7):821-35.
3. Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Jul;36(7):1212-7.
4. Kasuga M, Heddo JA, Yamada KM, Kahn CR. The structure of insulin receptor and its subunits. Evidence for multiple nonreduced forms and a 210,000 possible proreceptor. *J Biol Chem* 1982; 257: 10392-9.
5. Previs SF, Withers DJ, Ren J-M, White MF, Shulman GI. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vivo. *J Biol Chem* 2000; 275: 38990-4.
6. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333:471-90.
7. Gumà A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H, Klip A (1995) Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 268: E613-E622
8. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
9. Nolte Kennedy M.S. Chapter 41: Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs. In B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor (Eds), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12e
10. Fagerholm S, Ortegren U, Karlsson M, Ruishalme I, Strålfors P. Rapid insulin-dependent endocytosis of the insulin receptor by caveolae in primary adipocytes. *PLoS One*. 2009;4(6):e5985. doi:10.1371/journal.pone.0005985
11. Shi K, Egawa K, Maegawa H, et al. Protein-tyrosine phosphatase 1b associates with insulin receptor and negatively regulates insulin signaling without receptor internalization. *J Biochem (Tokyo)* 2004; 136: 89-96
12. Mu J., Brozinick JTJ, Valladares O, Bucan M and Birnbaum MJ. A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol.Cell*. 7:1085-1094, 2001
13. KOISTINEN, H. A., D. GALUSKA, A. V. CHIBALIN, et al. 5-Aminoimidazole carboxamide riboside increases glucose transport and cell-surface GLUT4 content in skeletal muscle from subjects with Type 2 diabetes. *Diabetes* 52:1066-1072, 2003
14. Pirola L, Johnston AM, Van Obberghen E. Modulation of insulin action. *Diabetologia* 2004;47:170-84.
15. Brazil DP, Hemmings BA. Ten years of protein kinase B signalling: a hard Akt to follow. *Trends Biochem Sci* 2001;26:657-64.
16. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature* 2000; 407: 202-7.
17. Chiang SH, Baumann CA, Kanzaki M, et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature* 2001; 410: 944-8

VLOGA MAŠČEVJA PRI RAZVOJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

asist. Eva Paradiž, dr. med.

UVOD

Maščevje poleg maščobnih celic (adipocitov) sestavljajo tudi makrofagi, fibroblasti, nediferencirane celice, iz katerih se lahko razvijejo adipociti (prekursorji ali preadipociti) in endotelijske celice. Vse izmed naštetih celic tudi prispevajo k delovanju maščevja in nanj vplivajo.

V človeške telesu najdemo dva glavna tipa maščobnega tkiva – rjavo in belo. Rjavo maščevje, ki je ime dobilo zaradi večje vsebnosti mitohondrijev, ki mu dajejo rjavkasto barvo, je odgovorno za termogenezo. Gre za proces pomemben pri ohranjanju stalne telesne temperature, kjer se energija shranjena v obliki gradienta vodikovih protonov ne porabi za sintezo energijsko bogatih molekul ATP, temveč se sprosti v obliki toplote. Dolgo časa je veljalo, da je rjavo maščevje pomembno predvsem pri dojenčkih in manjših otrocih, tekom odraščanja pa se ga večina pretvori v belo maščevje. Majhne količine rjavega maščevja, ki ostanejo pri odraslem niso veljale za funkcionalno pomembe.

Z napredovanjem občutljivosti slikovne tehnologije pa so odkrili, da je rjavega maščevja tudi pri odraslih več, kot so to sprva predvidevali. Najdemo ga predvsem v področju ključnice, velikih žil, pazduhe, vitalnih organov in trebušne stene. Čeprav je natančno količino rjavega maščevja pri odraslih težko oceniti pa bi 50 g rjavega maščevja lahko porabilo 20 % posameznikovega energijskega vnosa. S tem ima rjavo maščevje velik potencial pri boju proti debelosti in z njo povezanimi boleznimi in številni znanstveniki raziskujejo možnosti povečanja količine rjavega maščevja in njegove aktivacije, kot možnega terapevtskega ukrepa.

V bistveno večjih količinah pa je človeškemu telesu prisotno belo maščevje. Glede na mesto, kjer se nahaja tudi tu ločimo dve večji skupini – podkožno ali subkutano, ki ga najdemo predvsem v gluteo-femoralnem predelu in trebušno ali visceralno, ki zavzema prostor okoli prebavnih organov. Obe skupini maščevja se ne razlikujeta zgolj glede na lokacijo, temveč tudi glede morfološkega in metabolnega profila (več v nadaljevanju). Predvsem je visceralno maščevje

presnovno bolj aktivno, sprošča večje količine prostih maščobnih kislin, adipokinov in je tudi encimsko aktivno. V nadaljevanju se večina poglavja nanaša na belo maščevje, razen kjer na mestih kjer je to posebej izpostavljeno.

NALOGI MAŠČEVJA IN KLJUČNE SPREMEBE OB RAZVOJU SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2

Dolgo časa je bila glavna prepoznana naloga maščevja skladiščenje odvečne energije, ki se v primeru pomanjkanja hranil lahko sprošča, tako da je na voljo drugim organom. V zadnjih letih pa so vedno bolj proučene in prepoznane kot pomembne tudi druge funkcije, med njimi predvsem endokrini.

SKLADIŠČENJE ENERGIJE

Kot omenjeno, je maščevje ključno vpeto v metabolizem maščob. V zdravem telesu se adipociti odzivajo na signale celotnega telesa glede prehranskega statusa in glede na to primerno uravnavajo svoj odziv, bodisi v obliki skladiščenja ali sproščanja nutrientov.

Obdobje po obroku tako zaznamuje porast koncentracije glukoze v krvi, ki mu sledi povečano izločanje inzulina in zmanjšano izločanje glukagona. Poraba prostih maščobnih kislin na nivoju mitohondrijev neposredno tekmuje s porabo glukoze, kar pomeni da bi visoka raven prostih maščobnih kislin po obroku tako prispevala k višjemu in daljšemu glukoznemu vrhu. Večina prostih maščobnih kislin, ki jih zaužijemo z obrokom, se zato esterificira nazaj do trigliceridov ter se, zapakirani v hilomikrone, preko limfatičnega in nato krvnega obtoka prenesejo do maščobnega tkiva. Inzulin poveča aktivnost lipoproteinske lipaze v maščevju, encima, ki vezan na endotelijski strani kapilar pričaka trigliceride v hilomikronih ter jih razgradi. Ob tem sproščene proste maščobne kislin vstopijo v adipocite in se vgradijo nazaj v trigliceride. V obliki trigliceridnih maščobnih kapljic ostanejo maščobe v adipocitih skladiščene, dokler niso v telesu potrebne. Inzulin na nivoju adipocitov spodbudi tudi premestitev glukoznih prenašalcev GLUT4 na celično membrano, kar poveča vnos glukoze v maščobne celice. V celicah se glukoza porabi ne le za

takojšno sintezo energijsko bogatih ATP molekul, temveč za tudi za sintezo glicerol-3-fosftata, ki je potreben za esterifikacijo prostih maščobnih kislin in ob presežku ogljikovih hidratov tudi za sintezo novih maščobnih molekul.

V obdobju pomankanja nutrientov raven krvnega sladkorja upade, kar spodbudi izločanje hormonov kot sta glukagon in noradrenalin in zavre izločanje inzulina. Sprememba v razmerju med hormoni med drugim poveča aktivnost hormonsko odvisne lipaze (hormone sensitive lipase, HSL) in trigliceridno lipazo adipocitov (adipocyte triglyceride lipase, ATGL), ki sta odgovorna za razgradnjo trigliceridov v adipocitih. Proste maščobne kisline in glicerol, ki se ob tem sprostita v krvni obrok sta tako na voljo za uporabo v tkivih. Proste maščobne kisline lahko večina tkiv v procesu beta oksidacije uporabi kot vir energije, med tem ko je glicerol-3-fosfat prekursorska molekula, iz katere v procesu glukoneogeneze nastajajo nove molekule glukoze.

Vse to opisuje dogajanje v telesu metabolno zdravega posameznika, pri katerem so se tkiva (vključno z maščevjem) sposobna ustrezno odzivati na nihanja v koncentracijah nutrientov in hormonov. Pri dolgotrajno povečanem energetske vnosu pa pride do številnih sprememb, ki ključno prispevajo tudi k nastanku sladkorne bolezni tipa 2 in drugih presnovnih motenj.

Ob prekomernem kaloričnem vnosu se maščobno tkivo širi preko dveh osnovnih mehanizmov. Prvi je povečanje števila adipocitov, preko diferenciacije iz preadipocitov (proces hiperplazije), drugi pa povečana velikost že obstoječih adipocitov (proces hipertrofije). Pomembnejši je predvsem slednji proces, ki pa je z metabolnega vidika tudi precej bolj problematičen. Veliki adipociti, še posebej v visceralnem delu maščevja, so namreč povezani s povečanim tveganjem za inzulinsko rezistenco, sladkorno bolezen in srčno žilne bolezni. Ti veliki adipociti se lahko razširijo tudi do več 100 mikrometrov in tovrstna izjemna rast za celice predstavlja mehanični stres, zaradi omejene difuzije kisika pa celice ogroža hipoksija. Ob opažamo spremembe v izločenih adipokinih, povečana je lipoliza, maščevje infiltrirajo makrofagi in fibroblasti, okvarjena je signalizacija

inzulina – kar vse predstavlja značilnosti disfunkcionalnega maščevja. Hkrati je sposobnost adipocitov za kopičenje maščob omejena. Ko je sposobnost presežena, se pričnejo odvečne maščobe odlagati na tako imenovanih ektoopičnih mestih kot so jetra, trebušna slinavka in mišice, kar dodatno poslabša inzulinsko občutljivost posameznika.

ENDOKRINA FUNKCIJA

Pomembna naloga maščevja je tudi izločanje hormonov in z maščevjem povezanih citokinov ter drugih signalnih molekul, ki jih s skupnim izrazom imenujemo adipokini. Med glavnimi adipokini, ki jih izloča maščevje so dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF α), interlevkin-6 (IL-6), leptin, adiponektin in drugi.

Stres ob prekomernem povečanju adipocitov privede tudi do spremembe sekretornega profila adipocitov. Razmerja izločenih adipokinov spremenijo, v prid večje sekrecije molekul, ki spodbujajo vnetje, kamor spadajo TNF α , IL-6, interlevkin-8 (IL-8), interlevkin-1 beta (IL-1 β), beljakovina s kemijskim privlakom za monocite 1 (MCP1), rezistin in leptin ter upada sekrecije protivnetnih adipokinov kot so interlevkin-10 (IL-10) in adiponektin. Ti protivnetni adipokini hkrati privabljajo vnetne celice in s tem povzročajo lokalno vnetje maščevja, hkrati pa negativno vplivajo tudi na oddaljene organe.

LEPTIN

Leptin je eden izmed nepomembnejših peptidov, ki jih izločajo adipociti. Koncentracija leptina v krvi je premo sorazmerna količini maščevja v telesu. Ob povečanih maščobnih zalogah v telesu se tako poveča tudi izločanje leptina, ki preko hipotalamusa zavre apetit in poveča porabo energije ter tako po načelu negativne povratne zanke poskrbi za zmanjšanje energijskih zalog. Žal pa se ob razvoju debelosti razvije tudi rezistenca na leptin in tako imajo posamezniki s prekomerno telesno težo in povišanimi vrednostnimi leptina nezmanjšan apetit. Tudi dodaten vnos leptina kot potencialen način zdravljenja debelosti se ni izkazal za uspešnega.

Poleg uravnavanja energijske bilance ima tudi številne druge fiziološke funkcije – uravnava

izločanje inzulina, ravnega hormona, ščitničnih in spolnih hormonov in je tako denimo tudi potreben za normalno delovanje reproduktivnega cikla, kar dokazuje tudi pojav motenj ovulacije in amenoreje pri anoreksiji, kjer so ravni leptina močno zmanjšane.

ADIPONEKTIN

Je drugi iz med pomembnejših adipokinov. Ima številne metabolo ugodne učinke, med drugimi poveča občutljivost na inzulin, ima anti-apoptotske in protivnetne učinke. Pri posameznikih z metaboličnim neravnovesjem, denimo ob prekomerni telesni masi, je njegova koncentracija znižana in tako služi kot označevalec sistemske inzulinske občutljivosti in delovanja adipocitov.

DRUGE NALOGE

Poleg zgoraj omenjene termogeneze, za katero je odgovorno rjavo maščevje so naloge (belega) maščevja tudi toplotna izolacija in mehanska zaščita notranjih organov ter blaženje

učinkov sil na delih telesa, ki so podvržena večjim mehanskim obremenitvam (npr. dlani, področje zadnjice). V maščevju je izražen tudi encim aromataza, ki iz moških spolnih hormonov sintetizira estrogene, kar pri menopavzalnih ženskah predstavlja tudi njihov edini vir.

VIRI:

1. Koeppen BM, Stanton BA. Berne and Levy physiology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Frayn KN, Tan GD, Karpe F. Adipose tissue: A key target for diabetes pathophysiology and treatment. *Horm Metab Res.* 2007; 39 (10): 739-42.
3. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15 (9): 639-60.
4. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29 (24): 2959-71.
5. Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20 (4): 242-58.
6. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2010; 10 (4): 306-15.
7. Gerst F, Wagner R, Oquendo MB, et al. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol Metab.* 2019; 25: 1-10.

PREBAVA IN ABSORPCIJA OGLJIKOVIH HIDRATOV V PREBAVNEM TRAKTU

doc. dr. Jurij Dolenšek, univ. dipl. biol.; Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

UVOD

Razumevanje asimilacije hranil je ključnega pomena za razumevanje sladkorne bolezni in obvladovanja le te. S takšnim znanjem zlahka pojasnimo, zakaj nekatera hranila močnejše povišajo nivo glukoze v krvi (imajo visok glikemični indeks), medtem ko imajo druga hranila manjši vpliv. V poglavju bomo natančno preučili, kako naše telo asimilira vse tri energijsko bogate sestavine hrane, to je ogljikove hidrate, beljakovine in maščobe. Asimilacija je izraz, ki združuje dva koraka, ki se konceptualno ponavljata pri vseh treh energijsko bogatih hranilih. Tipično so hranila velike molekule, ki jih telo v tej obliki ne more privzeti. V prvem koraku se hranila razgradijo v osnovne gradnike, čemur pravimo prebava ali digestija. Ti gradniki so npr. glukoza za ogljikove hidrate, aminokislina za beljakovine in maščobne kisline za maščobe. V drugem koraku se v črevesu te majhne molekule privzamejo v kri, čemur pravimo absorpcija. Tako je asimilacija sestavljena iz digestije (oz. prebave) in absorpcije. V vsakdanjem pogovoru se izraz prebava pogosto uporablja napačno, v smislu asimilacije, vendar je definiran ožje in pomeni le del vsebine, ki jo zaobjame izraz asimilacija.

Asimilacija ogljikovih hidratov

Največji delež zaužitih ogljikovih hidratov sestavlja škrob, rastlinska zaloga hranil, ki ga sestavlja amiloza (30 %) in amilopektin (70 %). Oba sta polimera glukoze, ki se razlikujeta v kemijski obliki, kako glukoze sestavijo polimer: pri amilozi glukozne enote sestavljajo prostorsko ravno molekulo, pri amilopektinu pa se veriga glukoz večkrat razveji. Amilopektinu podobno zgradbo ima tudi živalski založni ogljikov hidrat glikogen. Manjši del zaužitih ogljikovih hidratov sestavljajo rafinirani sladkorji (npr. saharoza, fruktoza, laktoza in glukoza, skupaj približno 30 % zaužitih ogljikovih hidratov). Zgradbo naštetih molekul (kakor tudi povzetek asimilacije ogljikovih hidratov) lahko bralec poišče na sliki 1.

Asimilacija ogljikovih hidratov poteka v dveh zaporednih korakih. 1. korak v razgradnji

ogljikovih hidratov poteka v lumnu ustne votline in tankega črevesa, 2. korak pa na steni tankega črevesja.

1. korak razgradnje povzroča encim α -amilaza, ki ga izločajo žleze v ustni votlini in trebušna slinavka. Prebava ogljikovih hidratov se torej začne v ustni votlini. Pomembno je razumeti, zakaj je potrebno hrano dobro prežvečiti v ustih. Temeljito žvečenje podaljša kontaktni čas α -amilaze z ogljikovimi hidrati, kar izboljša asimilacijo. α -amilaza cepi dolgoverižne ogljikove hidrate, vendar z nekaj omejitvami. Cepi lahko le notranje vezi in ne more cepiti mesta razvejitev v glukoznih polimerih. Tako so produkti cepitve škroba kratkoverižni polimeri glukoze, ki jih sestavlja 3-5 glukoznih enot: α -mejni dekstrin, maltotrioza in maltoza. Podrobne sheme struktur lahko bralec poišče na sliki 1B. Kisla vsebina želodca inaktivira α -amilaze, ki se izločijo v ustno votlino in preidejo v želodec skozi požiralnik. 1. korak razgradnje se nadaljuje v lumnu začetnega dela tankega črevesa, to je v dvanajstniku. V ta del črevesa se tudi izločajo α -amilaze iz trebušne slinavke, ki imajo enak učinek kot tiste, ki se izločijo v ustno votlino.

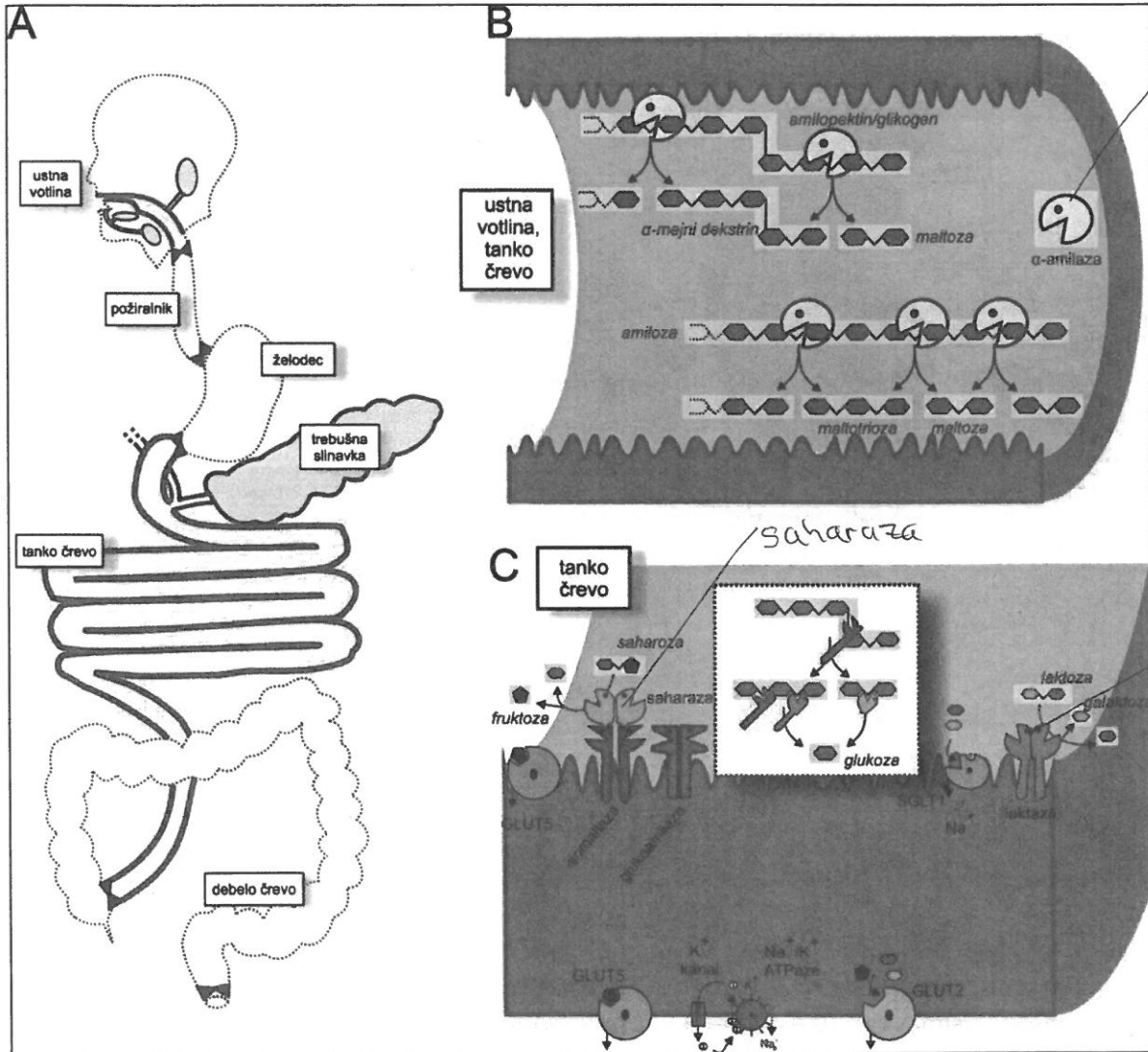
2. korak razgradnje poteka na celicah tankega črevesa, ki jih imenujemo enterocite. Na apikalni strani celic (to je stran, ki meji na lumen črevesa) so 4 tipi encimov: laktaze, glukoamilaze, izomaltaze in saharaze. Ti encimi razgradijo kratkoverižne ogljikove hidrate, ki so nastali v 1. koraku, do glukoze, galaktoze in fruktoze. Ključni encim je izomaltaza, ki je edini encim, sposoben cepiti razvejane vezi v polimerih. Preostali trije encimi cepijo notranje vezi, ki mejijo na konec molekule. Disaharida saharozo in laktozo cepita saharaza in laktaza. Shemo opisanih reakcij prikazuje slika 1C. Končne produkte razgradnje 1. in 2. koraka absorbirajo enterociti tankega črevesa, preko prenašalnih beljakovin SGLT-1 (glukoza in galaktoza) ter GLUT5 (fruktoza).

Slika 1: Asimilacija ogljikovih hidratov.

A Organizacija prebavnega trakta človeka. Rdeča barva označuje dele trakta, kjer poteka asimilacija ogljikovih hidratov, rumena barva pa žleze, ki izločajo prebavni encim α -amilazo.

B 1. korak v asimilaciji ogljikovih hidratov, kjer α -amilaza v lumnu ustne votline in tankega črevesa razgrajuje večje ogljikove hidrate v manjše gradnike. Rumena barva encima ustreza žlezam, ki encim izločajo na panelu A.

C 2. korak v asimilaciji ogljikovih hidratov, kjer encimi v steni tankega črevesa nadaljujejo razgradnjo do najmanjših gradnikov, ti pa se prevzamejo preko stene tankega črevesa.



α -amilaza
- me se razloži
- me 1,6 vez

Laktaza
pri laktoln
intoleran
jeta
encim
okvarjen

Asimilacija beljakovin

Razgradnja beljakovin z encimi ima veliko past, namreč zaradi nekontroliranega delovanja teh encimov bi lahko prišlo do razgradnje telesu lastnih beljakovin. Tako bi proces celo uničil žleze, ki izločajo encime, namenjene za razgradnjo beljakovin v prebavilih. V izogib temu se je evolucijsko razvil zanimiv mehanizem, ki preprečuje tovrstne poškodbe. Encimi za razgradnjo beljakovin se iz žlez izločajo v neaktivni obliki in se aktivirajo šele na mestu, kjer naj bi

delovali, torej v lumnu prebavil. V nasprotju z ogljikovimi hidrati se asimilacija beljakovin prične šele v želodcu. Žleze v steni želodca izločajo pepsinogen, ki se pretvori v aktivno obliko zaradi kislega pH želodčne vsebine. Pepsin (aktivna oblika encima) cepi notranje vezi v beljakovinah, posledica je nastanek kratkoverižnih beljakovin in posameznih aminokislin. Mesto aktivnosti encimov in podroben slikovni opis lahko bralec najde na sliki 1.

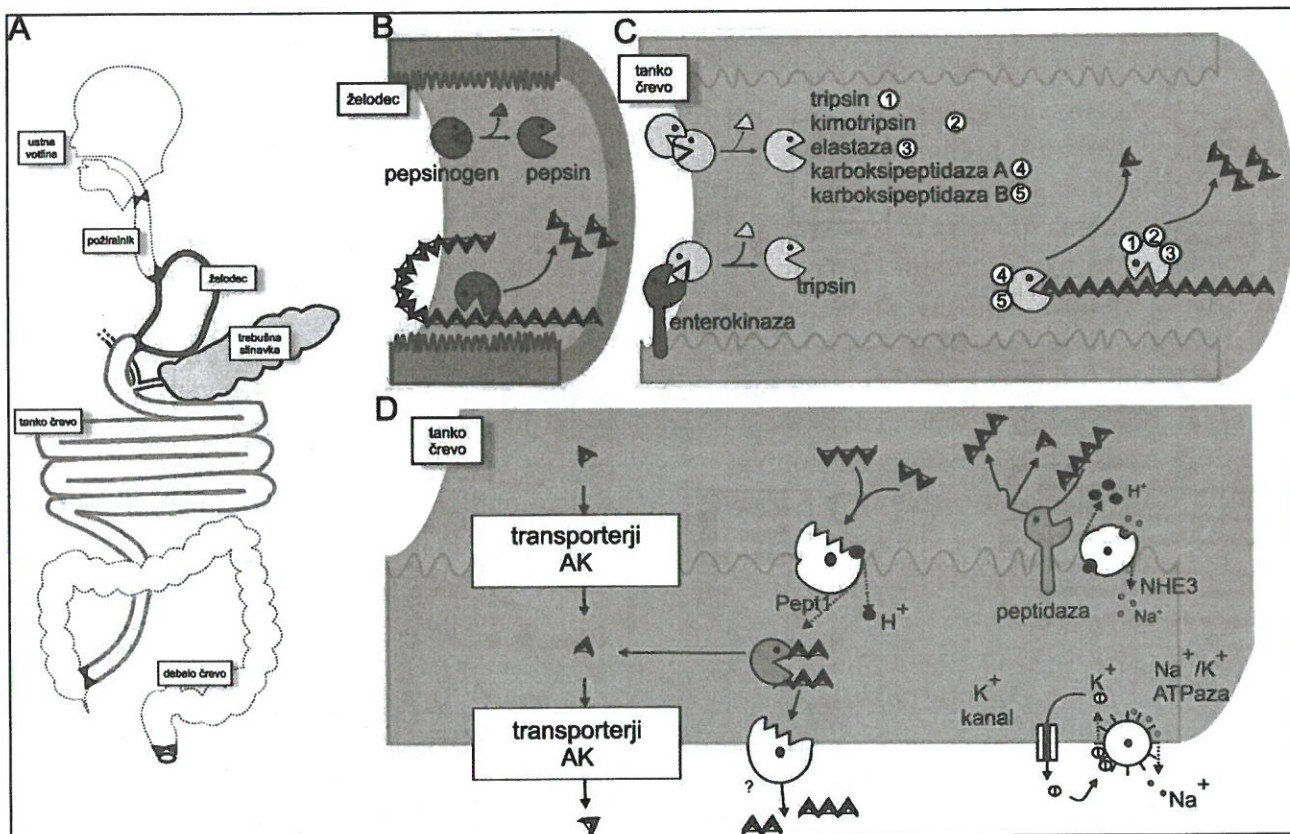
Slika 2: Asimilacija beljakovin.

A Organizacija prebavnega trakta človeka. Rdeča in oranžna barva označujeta dele trakta, kjer poteka asimilacija beljakovin, rumena barva pa žleze, ki izločajo prebavne encime.

B V lumnu želodca se prične razgradnja beljakovin z delovanjem encima pepsina, ki ga izloča stena želodca. Beljakovine so shematsko predstavljene kot veriga aminokislin, barva encimov pa nakazuje na mesto izločanja na shemi A.

C V lumnu tankega črevesa se nadaljuje razgradnja beljakovin z delovanjem več encimov, ki jih izloča trebušna slinavka. Barva encimov nakazuje na mesto izločanja na shemi A

D Produkti cepitev (kratkoverižne beljakovine) se bodisi nadalje cepijo z encimi v steni ali v citoplazmi enterocit bodisi se privzamejo preko stene enterocit v kri.



Največ del razgradnje beljakovin poteka v začetnem delu tankega črevesa, to je v dvanajstniku. Trebušna slinavka v lumen dvanajstnika izloča 5 glavnih tipov encimov v neaktivni obliki: tripsin, kimotripsin, elastazo, karboksipeptidazo A in karboksipeptidazo B. Neaktivno obliko tripsina aktivira drug encim (enterokinaza), ki se nahaja v steni dvanajstnika in sicer nima druge vloge pri razgradnji beljakovin. Tripsin ima zelo zanimivo lastnost, namreč poleg razgradnje hranil tudi aktivira encime, in sicer druge štiri tipe encimov kakor tudi pospeši lastno aktivacijo. Prvi trije izmed naštetih encimov cepijo beljakovine na koncu aminokislinske verige in tako sprostijo posamezne aminokislino, medtem ko zadnja dva izmed naštetih encimov cepita

notranje vezi v aminokislinski verigi in sprostita kratkoverižne aminokislino. Na tej točki se konča razgradnja v lumnu tankega črevesa in procesi se nadaljujejo na steni enterocit. Kratkoverižne aminokislino nadalje cepijo do posameznih aminokislin s pomočjo membransko vezanih encimov peptidaz. Posamezne aminokislino in kratkoverižne beljakovine se privzamejo preko stene enterocit v kri. Ti procesi so razmeroma kompleksni, saj so specifični za posamezne aminokislino in presegajo obseg tega prispevka. Poudariti pa velja drobno razliko v logiki privzema ogljikovih hidratov in beljakovin. Namreč pri prvih se privzemajo zgolj osnovni gradniki, to je monosaharidi (glukoza, fruktoza, galaktoza), medtem ko je privzem po razgradnji beljakovin

bolj ohlapen in dovoljuje privzem tudi kratkoverižnih aminokislin, poleg posameznih aminokislin.

Asimilacija maščob

Večino maščob zaužijemo v obliki triacilgliceridov (90 %) in manjši del v obliki fosfolipidov in holesterola. Glavni težava pri asimilaciji maščob je njihova slaba vodotopnost, ki predstavlja oviro za delovanje encimov, ki so skoraj brez izjeme vodotopni. Vendar je tudi tu evolucijsko nastala rešitev, predvsem z učinkom

žolčnih kislin v žolču, ki pa je razmeroma zapletena.

Slika 3 povzame anatomsko porazdelitev mest asimilacije maščob in podrobno prikaže pripadajoče procese. Razgradnja maščob se prične v ustni votlini in želodcu, kamor žleze izločajo encime, ki jih s skupnim imenom imenujemo preduodenalne lipaze (ime namiguje na to, da ti encimi delujejo pred dvanajstnikom, ki ga imenujemo tudi duodenum). Te cepijo triacilgliceride. Ta pot predstavlja le majhen delež razgradnje lipidov (okoli 15 %).

Slika 3: Asimilacija maščob.

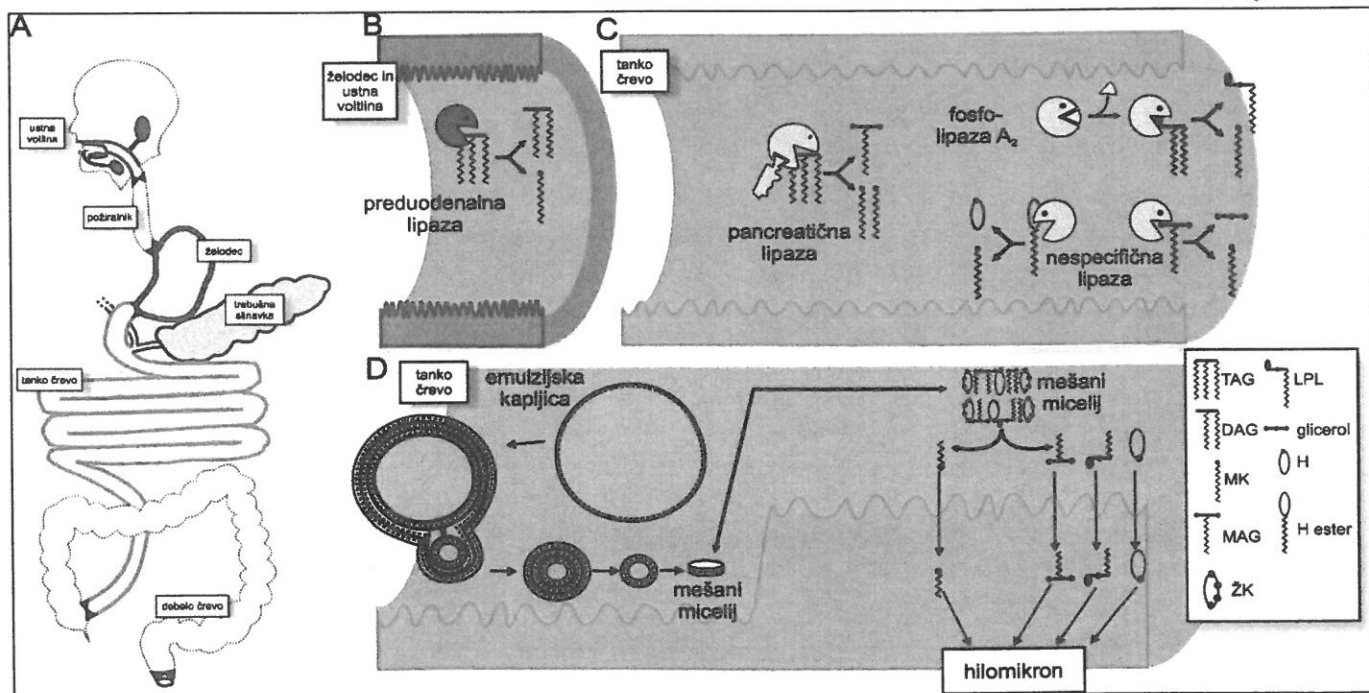
A Organizacija prebavnega trakta človeka. Rdeča in oranžna barva označujeta dele trakta, kjer poteka asimilacija maščob, rumena in rdeča barva pa žleze, ki izločajo prebavne encime.

B Razgradnja maščob se prične v lumnu ustne votline in želodca, kjer delujejo preduodenalne lipaze, ki jih izločajo žleze v ustni votlini in steni želodca. Barva encima nakazuje na mesto izločanja na shemi A.

C V lumnu tankega črevesa razgradnjo nadaljujejo encimi, ki jih izloča trebušna slinavka. Barva encimov nakazuje na mesto izločanja na shemi A.

D Vsi prej naštetni encimi delujejo v vodnem okolju in zato le na površini emulzijskih kapljic, katerih jedro vsebuje molekule, ki niso vodotopne. Nastajajo produkti, ki so vodotopni in tvorijo ovoje okoli emulzijskih kapljic, iz katerih brstijo majhni vezikli. Ob pomoči žolčnih kislin iz žolča nastajajo mešani miceliji, ki v nasprotju z vezikli niso kroglaste strukture z vodnim jedrom, ampak so cilindrične strukture z lipidotopnim jedrom. Mešani miceliji delujejo kot glavna oblika, iz katere se razgradnji produkti maščob prenesejo v enterocite. Ti v enterocitah tvorijo posebne strukture, imenovane hilomikroni, ki nastanejo ob pomoči proteinov in delujejo kot glavna transportna oblika maščob po limfi in krvi. TAG – triacilglicerid. DAG – diacilglicerid. MAG – monoacilglicerid. MK – maščobna kislina. LPL – fosfolipid. H – holesterol. H ester – holesterolni ester. ŽK – žolčne kisline.

izvor & asimilacija je
hleb v. (ne usta)



Večji del maščob se razgradi v začetnem delu tankega črevesa, to je v dvanajstniku. Trebušna slinavka v dvanajstnik izloča več encimov, ki razgrajujejo triacilglicerole kot tudi druge maščobe, kot so fosfolipidi in holesterolni estri. Bralec naj podrobno najde na sliki 3, kjer so encimi naštet in kjer je prikazano, na katere maščobe delujejo in kateri produkti nastanejo. Za podrobnejšo razlago molekulske sestave pa bralca usmerjamo v učbenike biokemije, saj podrobnejša razlaga presega prostorsko omejitve tega prispevka.

Kako procesi asimilacije maščob premagajo težavo, da so lipidi slabo vodotopni, encimi za razgradnjo pa brez izjeme nujno omejeni na vodno okolje? Encimi delujejo na površini emulzijskih kapljic, ki spontano nastajajo v lumnu prebavnega trakta iz zaužitih maščob. Ključ do rešitve težave leži v tem, da so nastali produkti delovanja encimov bolj vodotopni in tvorijo lamele okoli emulzijske kapljice, iz katerih se odcepljajo manjši vezikli. Takšno odcepljanje sprosti dostop maščob na površino emulzijske kapljice za delovanje encimov, ki so bile prej skrite v jedru emulzijskih kapljic in zato nedostopne za delovanje encimov. Dodatno in nujno pomoč pa nudi vsebina žolča, ki se izloča v dvanajstnik in vsebuje žolčne kisline. Te dodatno utrdijo strukturo veziklov, predvsem zaradi svoje narave, namreč imajo del, ki je vodotopen in del,

ki je lipidotopen. S prvim delom se povežejo z lipidotopnim delom razgradnih produktov maščob, z drugim delom pa z vodnimi molekulami v lumnu dvanajstnika. Takšno strukturo imenujemo mešani miceliji (podrobna shema je prikazana na sliki 3D), ti delujejo kot najpomembnejša oblika, iz katere se razgradnji produkti privzamejo v enterocit. V enterocitah se ti povežejo s proteini (imenujemo jih apolipoproteini) v strukturo, imenovano hilomikron. Ta se prenese v limfo in iz nje v venski krvni obtok. Hilomikroni se v jetrih pretvorijo v drugo transportno obliko maščob, to je v delce VLDL. Ti delujejo kot glavna transportna oblika za dostavo maščob perifernim tkivom. Zanimivo je, da se transport absorbiranih maščob razlikuje od transporta ogljikovih hidratov in beljakovin. Pri zadnjih je namreč prenos neposredno iz črevesja v kri, medtem ko pri prvih iz črevesja v limfo in iz nje v kri.

Literatura za podrobnejše branje v slovenskem jeziku:

1. Stožer, A., Dolenšek J, Rupnik M (2010). "Fiziologija prebavne cevi." *Medicinski razgledi* 49(1): 371.
2. Stožer, A., Dolenšek J, Rupnik M (2010). "Fiziologija prebavne cevi." *Medicinski razgledi* 49(4): 391.
3. Literatura za podrobnejše branje v angleškem jeziku:
4. Dolenšek, J., Pohorec V., Slak Rupnik M, Stožer A. (2017). *Pancreas Physiology. Challenges in Pancreatic Pathology*. A. Seicean. Rijeka, InTech: Ch. 02.

DIAGNOSTIKA SLADKORNE BOLEZNI IN ORALNI GLUKOZNI TOLERANČNI TEST

doc. dr. Maša Skelin Klemen, dr. vet. med.; Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Razširjenost sladkorne bolezni

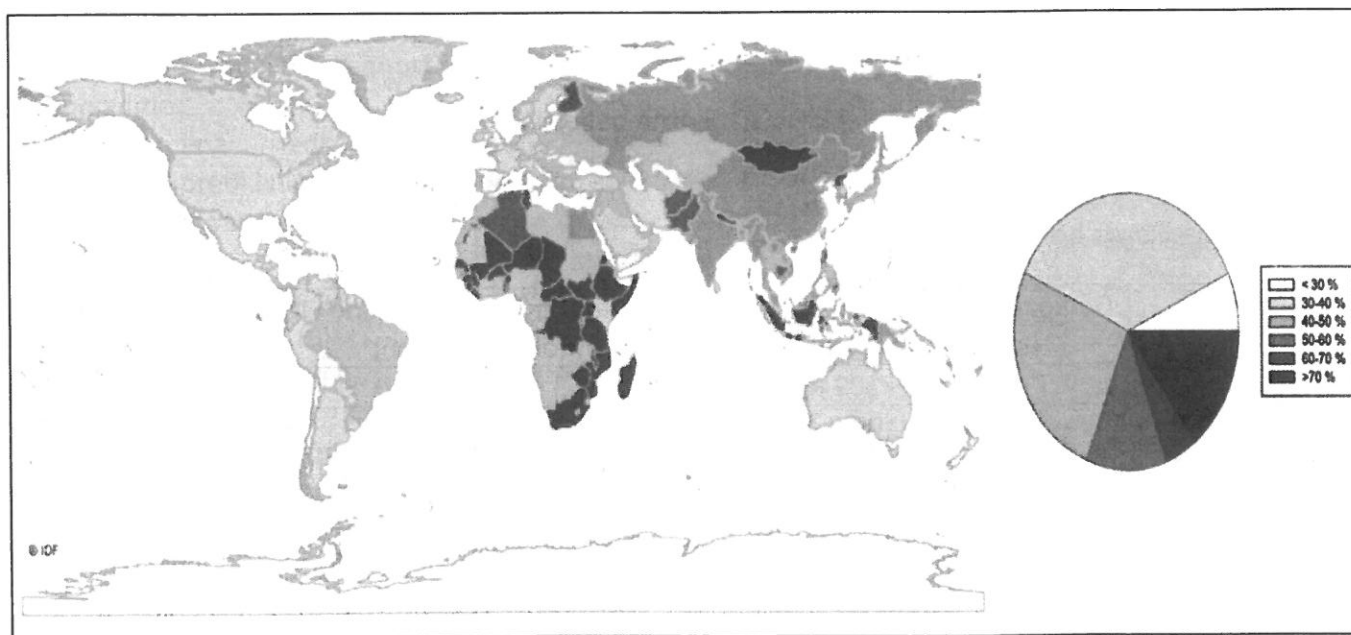
Motnja v homeostazi glukoze je med ljudmi v današnjem času izjemno razširjena in predstavlja veliko tveganje za nastanek sladkorne bolezni in srčno-žilnih bolezni, kar za obolelega pomeni slabšo dolgoročno prognozo in pogosto tudi predčasno smrt.

Po ocenah mednarodne zveze za diabetes iz leta 2017 je prevalenca sladkorne bolezni v populaciji med 20 in 79 let v svetu okrog 8,8 %, kar pomeni 425 milijonov sladkornih bolnikov. Poleg tega se v isti starostni skupini pri 7,3 % ljudi (352 milijonov) že pojavlja okvarjena homeostaza glukoze v obliki motene tolerance na glukozo. Skupno gledano ima tako več kot 15 % svetovne populacije težave s homeostazo glukoze.

Sladkorna bolezen predstavlja enega največjih globalnih zdravstvenih problemov današnjega sveta, saj spada med 10 najpogostejših vzrokov smrti in je skupaj z rakom, srčno-žilnimi in respiratornimi boleznimi odgovorna za več kot 80 % prezgodnjih smrti, ki so posledica kroničnih bolezni. Ker je sladkorna

bolezen vse pogostejša med delovno aktivno populacijo in ne zgolj med starostniki, se posledice sladkorne bolezni kažejo tudi z znižano produktivnostjo, upočasnjeno ekonomsko rastjo in katastrofalnimi finančnimi posledicami za zdravstveni sistem. Eden od razlogov za to, da predstavlja sladkorna bolezen velik javnozdravstveni problem je tudi to, da v povprečju kar 50 % sladkornih bolnikov nima postavljene diagnoze sladkorne bolezni in se posledično za njo tudi ne zdravijo (slika 1). V manj razvitih državah z višjim deležem slabše razvitih ruralnih območij je delež nediagnosticiranih bolnikov višji, vendar pa tudi za bolj razvite države velja, da ta delež presega 30 %. Za Slovenijo se ocenjuje, da je bolnikov z nediagnosticirano sladkorno boleznijo okrog 36 %, medtem ko je v nekaterih afriških državah ta odstotek tudi višji od 70 %. Sprememba življenjskega sloga, hitra diagnostika in učinkovito zdravljenje sladkorne bolezni so nujni, če želimo zmanjšati smrtnost in preprečiti oz. vsaj odložiti pogubne zaplete te bolezni.

Slika 1: Delež nediagnosticiranih sladkornih bolnikov starosti 20-79 let (Vir: IDF Diabetes atlas, 8 izdaja)



Načini odkrivanja sladkorne bolezni

V Sloveniji od leta 2002 poteka presejalno testiranje za zgodnje odkrivanje sladkorne bolezni v vseh ambulantah družinske medicine. V okviru tega pregleda se ugotavljajo tudi vedenjski dejavniki tveganja za pojav sladkorne bolezni tipa 2 in drugih kroničnih bolezni. Posledično se pacienta usmeri v nadaljnjo diagnostiko in kasnejše zdravljenje, če je to potrebno, predvsem pa v svetovanje za krepitev zdravega načina življenja z več fizične aktivnosti in zdrave prehrane.

Pri zdravih ljudeh se koncentracija glukoze v plazmi (tabela 1) na tešče gibljejo med 3,6 in 6,0 mmol/l (normoglikemija). Vrednost glukoze v plazmi višja od 7,0 mmol/l je diagnostična meja za sladkorno bolezen. Pri vrednosti glukoze na tešče med 6,1 in 6,9 mmol/l govorimo o mejni bazalni glikemiji, ki že kaže na motnjo v homeostazi glukoze in lahko dolgoročno vodi v razvoj sladkorne bolezni.

Oralni glukozni tolerančni test - OGTT

Da bi lahko moteno homeostazo glukoze odkrili še pred razvojem sladkorne bolezni, se v kliniki pogosto uporablja obremenitveni test z glukozo, imenovan oralni glukozni tolerančni test (OGTT). OGTT vedno izvajamo med 7. in 9. h zjutraj, na tešče, po 10-16 h posta (dovoljeno je pitje vode), ki sledi vsaj trem dnevom neomejenega uživanja ogljikovih hidratov. Testirana oseba zaužije 75 g glukoze, raztopljene v 2,5 do 3 dl

vode, v roku 5 min, pri čemer se čas testa šteje od prvega požirka dalje. Vzorec krvi na tešče vzamemo pred zaužitjem raztopine z glukozo, drugi vzorec pa 120 min po zaužitju. Če se zgodi, da že vrednost na tešče presega 7 mmol/l, testa ne nadaljujemo. Pri zdravih ljudeh koncentracija glukoze v plazmi 120 min po obremenitvi pade pod 7,8 mmol/l. Presežena vrednost 11,0 mmol/l je diagnostična meja za sladkorno bolezen (slika 2). Kadar se vrednosti glukoze v plazmi 120 min po zaužitju 75 g glukoze gibljejo med 7,8 in 11 mmol/l, govorimo o moteni toleranci za glukozo (MTG), ki je najbolj blaga oblika kronične hiperglikemije, vendar lahko ob neukrepanju dolgoročno pripelje do razvoja sladkorne bolezni tipa 2. Na drugi strani pa lahko mejno zvišane vrednosti krvnega sladkorja s pravočasnimi ukrepi (znižanje vnosa kalorij s spremembo prehrane in zvišanje porabe kalorij s telesno dejavnostjo) znižamo na normalno raven.

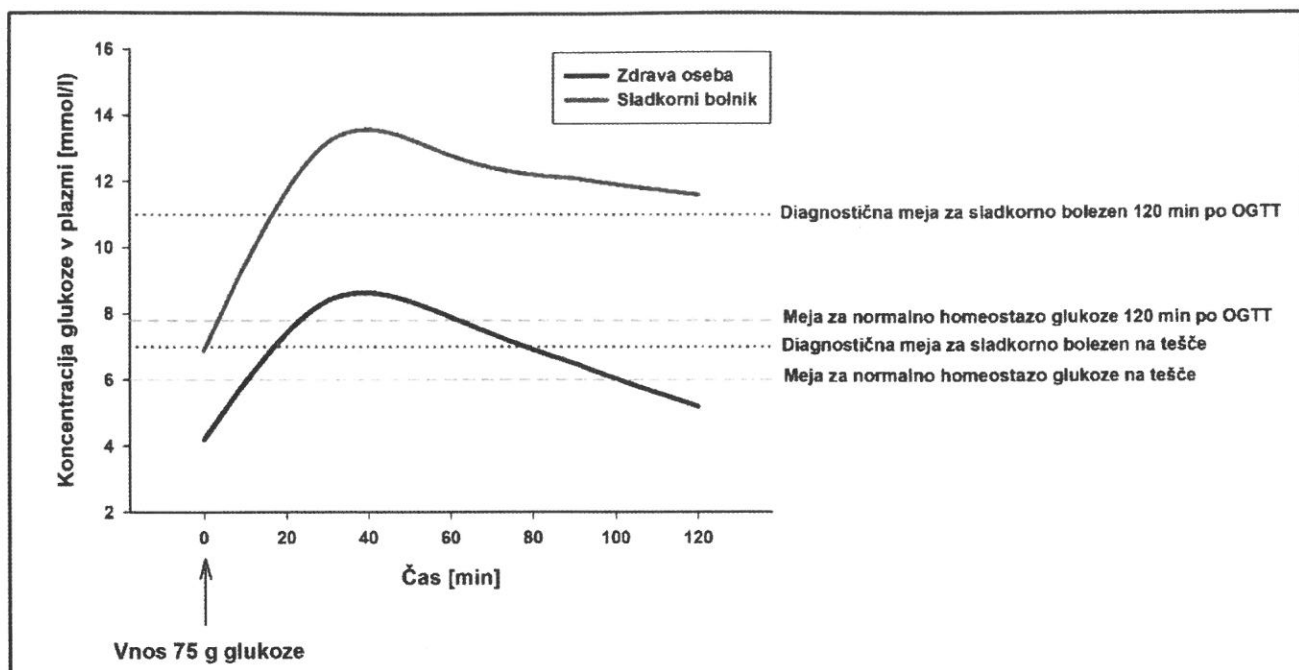
Diagnozo sladkorne bolezni postavimo (i) na podlagi znakov sladkorne bolezni, kamor spadajo zlasti povečano uriniranje (poliurija), povečano pitje (polidipsija) in izguba telesne mase iz neznanega razloga ter na podlagi naključne (kadarkoli čez dan, ne glede na zadnji obrok hrane) vrednosti glukoze v plazmi >11,0 mmol/l, (ii) z merjenjem glukoze v plazmi na tešče >7 mmol/l, ko je testirana oseba brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur ali (iii) z vrednostjo glukoze v plazmi >11,0 mmol/l 120 min po začetku OGTT s 75 g glukoze.

Tabela 1: Merila za hiperglikemijo in diagnozo sladkorne bolezni

MBG pomeni mejno bazalno glikemijo,
MTG pomeni motena toleranca za glukozo,
SB pomeni sladkorna bolezen

	Glukoza v plazmi na tešče [mmol/l, (mg/dl)]	Glukoza v plazmi 120 min po OGTT [mmol/l, (mg/dl)]
Normoglikemija	<6,1 (<109,8)	<7,8 (<140,4)
MBG	6,1-6,9 (109,8-124,2)	<7,8 (<140,4)
MTG	<6,1 (<109,8)	7,8-11,0 (140,4-198,0)
MBG in MTG	6,1-6,9 (109,8-124,2)	7,8-11,0 (140,4-198,0)
SB	>6,9 (>124,2)	>11,0 (>198,0)

Slika 2: Vrednosti glukoze v plazmi pri zdravi osebi in diabetiku med izvedbo OGTT



Ker so posledice diagnoze za posameznika zelo pomembne, mora biti diagnoza zanesljiva. Pri osebah, ki ne kažejo značilnih znakov sladkorne bolezni, vendar so njihovi rezultati testa v diagnostičnem območju, je potrebno diagnostične kriterije potrditi s ponovnim testiranjem. Da lahko postavimo diagnozo sladkorne bolezni, sta tako potrebni dve vrednosti glikemije v diagnostičnem območju na dva različna dneva. Te vrednosti lahko določimo na tešče, naključno ali dve uri po začetku OGTT. Če je samo eden od testov v diagnostičnem območju, ga ponovimo.

Ker ima sladkorna bolezen lahko dolgotrajen predklinični potek brez izraženih simptomov sladkorne bolezni, pogosto ostane nediagnosticirana. V začetni fazi bolezni se z naraščanjem inzulinske rezistence povečuje tudi količina izločenega inzulina. Le ta v začetku še zadostuje za vzdrževanje normalne koncentracije glukoze v krvi, nato pa zaradi okvare celic beta trebušne slinavke nivo izločenega inzulina počasi, a vztrajno pada, kar povzroči zvišanje glukoze v plazmi najprej po obroku, zatem pa še na tešče. Nato, zaradi progresivne narave bolezni, koncentracija glukoze v plazmi samo še narašča. Ko bolezen nato le odkrijemo, ima 20-40 % bolnikov že izraženo retinopatijo, kronični zaplet sladkorne bolezni, ki se razvije najhitreje.

Pogostnost kroničnih zapletov sladkorne bolezni se s trajanjem bolezni povečuje. Ker je sladkorna bolezen progresivne narave, je za preprečitev nastanka kroničnih zapletov in izboljšanje prognoze diabetikov nujna hitra diagnostika in zgodnje ukrepanje v razvoju sladkorne bolezni. Zato je izjemno pomembno, da vrednosti glukoze v krvi izmerimo ob vsaki priložnosti in ukrepamo že ob pojavu hiperglikemije, ki še ne zadošča kriterijem za sladkorno bolezen. Na ta način lahko ob sodelovanju pacienta zaustavimo napredovanje hiperglikemije in celo preprečimo razvoj sladkorne bolezni.

Viri in Literatura:

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology, 2e Updated Edition: with STUDENT CONSULT Online Access. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012.
2. Endodiab.si. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, 2016
3. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
4. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 2016.
5. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at Least 4-7 yr Before Clinical Diagnosis. Diabetes Care 1992; 15:815.
6. Stožer A, Križančič Bombek L, Dolenšek J, Skelin M. Izbrana poglavja iz fiziologije za študente medicine z navodili za vaje. Medicinska fakulteta, UNI založba, 2012.

FARMAKOTERAPIJA SLADKORNE BOLEZNI

doc. dr. Maša Skelin Klemen¹, dr. vet. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Nefarmakološko zdravljenje

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in začetnih stopenj hiperglikemije se prične z željo po spremembi življenjskega sloga, ki naj vključuje zdrav način prehranjevanja, ustrezno stopnjo fizične aktivnosti in izgubo telesne mase. Ta temeljni ukrep lahko pri osebah z mejno bazalno glikemijo ali moteno toleranco za glukozo prepreči ali odloži razvoj sladkorne bolezni, pri osebah z že razvito obliko sladkorne bolezni tipa 2 pa upočasni razvoj kroničnih zapletov bolezni.

Da bi pacienti razumeli velik vpliv življenjskega sloga na nivo krvnega sladkorja, je ključno individualno izobraževanje o zdravi in uravnoteženi prehrani ter načrtovanje obrokov, ki upošteva pacientove želje in morebitne omejitve. Poleg izobraževanja o prehrani, je potrebno bolnikom pojasniti tudi pomen izgube in kasnejšega vzdrževanja telesne mase in zlasti pomen ugodnih učinkov fizične aktivnosti na zdravje in posledično urejenost glikemije. Tako se pacientom, ki so čezmerno debeli, svetuje zmanjšanje telesne mase za 5-10 % in še pomembnejše, vzdrževanje le-te tudi dolgoročno. Mnogo študij do sedaj je pokazalo izjemno ugodne učinke fizične aktivnosti na nivo glikemije, zato se svetuje vsaj 150 minut zmerno intenzivne telesne dejavnosti tedensko ali 300 minut tedensko, če želimo doseči dodatne ugodne učinke na zdravje. Pri fizični aktivnosti ne gre samo za to, da se ob sami vadbi poveča poraba glukoze, saj glukozo za vstop v mišične celice, ki so aktivne, ne potrebuje inzulina, temveč ima fizična aktivnost tudi bolj dolgoročen, več ur trajajoč učinek na zmanjšanje inzulinske rezistence.

Študije so dokazale, da lahko z nizkim kaloričnim vnosom, ki traja zgolj 8 tednov in vključuje 800 kcal dnevno, znižamo koncentracijo glukoze v krvi na tešče. Razlog za to, ni v izgubi telesne mase, saj je znižanje glikemije na tešče

opazno že po 1. tednu kalorične restrikcije, temveč v tem, da se zmanjša kopičenje trigliceridov v trebušni slinavki in jetrih. Znižanje nivoja trigliceridov v trebušni slinavki izboljša izločanje inzulina iz celic beta trebušne slinavke, zmanjšano kopičenje v jetrih pa znižuje inzulinsko rezistenco. Tako se v jetrih pod vplivom inzulina učinkoviteje zavre glikogenoliza⁹ in glukoneogeneza¹⁰, kar zmanjša izplavljanje glukoze iz jeter v kri in znižuje glikemijo.

Farmakološko zdravljenje

Kljub temu, da je prva izbira terapije skoraj vedno nefarmakološka, pa pri veliko diabetikih le-ta pogosto ne zadostuje za znižanje glikemije v območje, ki bi pomenilo sprejemljivo tveganje za razvoj kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Razlogov za to je več. Eden od njih je zagotovo to, da se pacienti pogosto ne zavedajo nevarnosti, ki jo prinaša sladkorna bolezen. Ker sladkorna bolezen v začetni fazi ne boli, temveč se kaže zgolj s povišanim nivojem sladkorja v krvi, ki ga lahko spremlja povečano uriniranje in posledično povečano pitje tekočine ter izguba telesne mase, pacienti pogosto niso pripravljene korenito spremeniti svojega življenjskega sloga. To je opazno zlasti pri starejši populaciji, ki jo sladkorna bolezen tipa 2 tudi najbolj ogroža. Drugi razlog je ta, da lahko sladkorna bolezen tipa 2 zaradi svojega počasnega razvoja in v začetku neizrazitih kliničnih znakov dolgo ostane nedagnosticirana. Če sladkorno bolezen tipa 2 odkrijemo v kasnejši fazi bolezni, je nefarmakološko zdravljenje manj učinkovito.

Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 priporočajo uvedbo farmakološkega zdravljenja v primeru, ko z nefarmakološkim pristopom vrednosti glikiranega hemoglobina¹¹ (HbA_{1c}) ne znižamo pod 7 %. Pogosto se ob odkritju sladkorne bolezni tipa 2 farmakološko zdravljenje (slika 1) uvede skupaj z

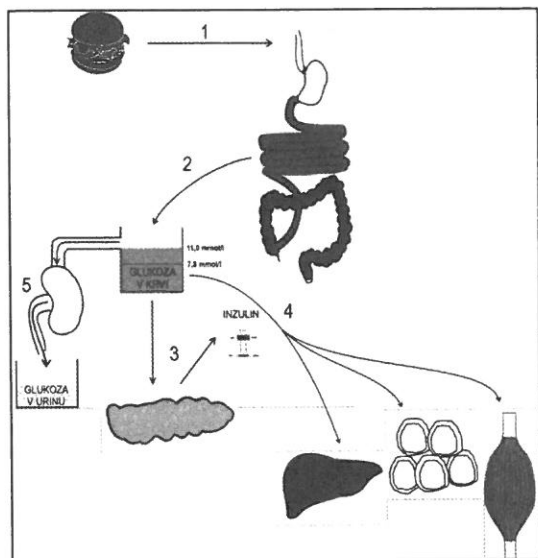
⁹ Glikogenoliza je biokemijski proces, pri katerem se glikogen pod vplivom encimov glikogen fosforilaze in fosfoglukomutaze razgradi do glukoza-6-fosfata, ki se lahko uporabi kot vir celične energije ali za sintezo glukoze v jetrih in ledvicah.

¹⁰ Glukoneogeneza je biokemijski proces v jetrih in ledvicah, pri katerem iz nesladkornih prekurzorjev (laktat, glicerol, glukogene aminokisliline) nastaja glukozo.

¹¹ Vrednost glikiranega hemoglobina pove, kakšen delež HbA_{1c} ima vezano glukozo. V procesu glikacije se glukozo brez encimskega posrednika veže na beljakovine. Delež vezane glukoze je tako zgolj odvisen od nivoja glikemije. Na ta način dobite vpogled v povprečno glikemijo sladkornega bolnika za zadnja 2-3 mesece (življenjska doba eritrocitov).

nefarmakološkimi in se nato prilagaja glede na to, kakšna je uspešnost slednjega.

Slika 1: Načini zniževanja glikemije. Poleg nefarmakološkega zdravljenja (sprememba načina življenja – 1), se pri zniževanju koncentracije glukoze v krvi poslužujemo različnih pristopov, kot so zaviranje resorpcije glukoze v prebavilih (2), stimulacija izločanja inzulina (3), zniževanje inzulinske rezistence (4) in stimulacija izločanja glukoze z urinom (5).



Zdravila, ki znižujejo inzulinsko rezistenco

Prvo zdravilo izbora in najbolj pogosto predpisano zdravilo pri sladkornih bolnikih tipa 2 je metformin. Kljub temu, da začetki njegove uporabe segajo v leto 1957, mehanizem njegovega delovanja še danes ni popolnoma jasn. Njegova uporaba je za diabetika enostavna, saj se zaužije peroralno in se v tankem črevesju počasi resorbira. Primarno mesto delovanja so jetra, kjer z zaviranjem glukoneogeneze zmanjša nastajanje glukoze v jetrih in zavira tvorbo maščob (lipogenezo). Prav tako je bilo dokazano, da znižuje inzulinsko rezistenco, saj poveča privzem glukoze v jetrih in mišicah. Na drugi strani metformin upočasni resorpcijo glukoze v prebavilih in poveča sintezo črevesnih hormonov (inkretinov)¹², ki igrajo pomembno vlogo v izločanju inzulina iz celic beta trebušne slinavke.

¹² Med črevesne hormone (inkretine) med drugim prištevamo tudi GLP-1 (glukagonu podoben polipeptid) in GIP (glukozno odvisni inzulintropični peptid), ki po t. i. inkretinski poti ojačata izločanje inzulina iz celic beta trebušne slinavke pod vplivom glukoze. Njuno

Metformin sam neposredno ne stimulira izločanja inzulina in tako ne povzroča hipoglikemij, zato je njegova uporaba za diabetike varna.

Poleg bigvanidov, kamor prištevamo metformin, inzulinsko rezistenco perifernih tkiv znižujejo tudi tiazolidindioni. Aktivirajo receptor PPAR γ , ki deluje kot transkripcijski faktor, in tako povečajo občutljivost tkiv na inzulin, znižujejo nivo trigliceridov, maščobnih kislin in glukoze v krvi. Ker so ugotovili, da imajo nekaj zelo resnih stranskih učinkov (okvare srca, toksičnost za jetra, ledvica), se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 uporabljajo le redko.

Zdravila, ki stimulirajo izločanje inzulina

Druga vrsta peroralnih antidiabetikov, ki se prav tako lahko uporablja v terapiji, so sulfonilsečnine¹³. Njihova tarča delovanja so celice beta trebušne slinavke, kjer se vežejo na SUR podenoto od ATP odvisnega K⁺ kanala, ga zapro in posledično sprožijo depolarizacijo, ki preko zvišane znotrajcelične koncentracije Ca²⁺ vodi v povečano izločanje inzulina. So zelo učinkovita zdravila, ki pa zaradi neposrednega vpliva na nivo izločenega inzulina, lahko povzročijo hipoglikemijo in se zato v terapiji redkeje uporabljajo. Trenutno je na tržišču druga generacija sulfonilsečnin, kamor prištevamo gliklazid in glimepirid, ki imajo večjo jakost delovanja, večjo varnost in manjšo pojavnost hipoglikemij kot prva generacija teh zdravil.

Podobno kot sulfonilsečnine delujejo tudi meglitinidi, le da je njihova interakcija s SUR receptorjem šibkejša, zaradi česar je njihovo delovanje kratkotrajnejše in šibkejšo. Posledično je tudi verjetnost pojava hipoglikemij manjša.

Tako za sulfonilsečnine kot meglitinide je značilno, da stimulirajo izločanje inzulina neodvisno od koncentracije glukoze v krvi in zato ob neustreznem odmerjanju pogosto povzročijo hipoglikemijo. Pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 pa se zadnja leta uporabljajo tudi učinkovine, ki stimulirajo izločanje inzulina le pri visoki koncentraciji glukoze in so tako varnejša za uporabo, saj ne povzročajo hipoglikemij. V

delovanje je zelo kratkotrajno, saj ju encim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) razgradi že v nekaj minutah.

¹³ Sulfonilsečnine je leta 1942 odkril kemik Marcel Janbon, ki je preučeval sulfonamidne antibiotike in odkril, da je sulfonilurea pri živalih povzročila hipoglikemijo.

skupino zdravil spadajo snovi, ki delujejo kot mimetiki inkretinov oz. kot zaviralci njihove razgradnje. Mimetiki inkretinov delujejo po enakih metabolnih poteh kot nativna hormona GLP-1 in GIP, medtem ko zaviralci dipeptidil-peptidaze 4, ki razgrajuje inkretine, zavirajo njeno delovanje in tako podaljšajo delovanje endogenih inkretinov.

Zdravila, ki zmanjšajo resorpcijo glukoze v prebavilih

Poleg zdravil, ki stimulirajo izločanje inzulina ali znižujejo inzulinsko rezistenco, lahko v terapiji sladkorne bolezni uporabljamo tudi takšna, ki preprečijo pretiran porast glukoze v krvi po obroku, saj zavirajo resorpcijo glukoze že v prebavilih. Predstavnik te skupine zdravil, akarboza, je reverzibilni zaviralec alfa-glukozidaze, encima, ki je v tankem črevesu odgovoren za razgradnjo kompleksnih ogljikovih hidratov do monosaharidov, ki se nato lahko resorbirajo v krvni obtok. V primerjavi z metforminom in sulfonilsečninami, so manj učinkoviti pri zniževanju koncentracije glukoze v krvi in imajo nezaželene učinke na prebavni trakt, ki se lahko kažejo z napenjanjem, drisko in bolečinami v trebuhu.

Zdravila, ki zmanjšajo reabsorpcijo glukoze v ledvicah

Pri zdravih posameznikih se v glomerulu dnevno filtrira približno 180 g glukoze, ki se nato v proksimalnem tubulu reabsorbira s pomočjo sekundarnega aktivnega transporta. Kadar koncentracija glukoze v krvi naraste nad 11 mmol/l, je presežen prag resorpcijske sposobnosti ledvic za glukozo in glukosa se prične izločati z urinom (glukozurija). Na ta način ledvica prepreči nadaljnji porast koncentracije glukoze v krvi in njene škodljive učinke. Za 90 % reabsorpcije je odgovoren natrij/glukozni kotransporter tipa 2 (SGLT2). Študije so pokazale, da se število SGLT2 pri sladkornih bolnikih poveča, kar omogoča zvišanje praga za glukozurijo in še dodatno zvišanje koncentracije glukoze v krvi. V zadnjih letih so na tržišče prišli peroralni antidiabetiki, ki blokirajo delovanje SGLT2 v ledvicah in tako preprečijo reabsorpcijo glukoze.

Posledično se poveča izločanje glukoze z urinom in zniža koncentracija glukoze v krvi. Ker zaviralci SGLT2 ne vplivajo na izločanje inzulina, ne povzročajo hipoglikemij in so zato varni za uporabo. Poleg vpliva na glikemijo, zaviralci SGLT2 znižujejo telesno maso, nivo trigliceridov in sečne kisline v krvi in imajo zaščitno delovanje na ledvica. Zadnje raziskave so pokazale tudi vpliv na znižanje krvnega tlaka in ugoden učinek na srčno-žilni sistem, kar je izjemno pomembno za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

Zdravljenje s humanim inzulinom in njegovimi analogi

Ko nefarmakološki ukrepi in antihyperglikemična zdravila ne zadoščajo za vzdrževanje glikemije v določenem območju, se uvede zdravljenje z inzulinom. Glede na trajanje poznamo ultrakratko delujoče inzuline, ki delujejo do 4 ure, kratkodelujoče, ki delujejo do 6 ur, srednjedolgodelujoče, ki delujejo do 18 ur in dolgodelujoče inzuline, ki delujejo do 24 ur. S primernim kombiniranjem inzulinov lahko pri bolniku posnemamo normalno izločanje hormona iz celic beta trebušne slinavke.

Pri zdravih ljudeh se stalno izloča majhna količina inzulina, čemur pravimo bazalno izločanje. Ta inzulin omogoča vzdrževanje stabilne in nizke ravni glukoze v krvi v obdobjih med obroki in ponoči. Pri sladkornih bolnikih bazalno izločanje nadomestimo s srednje- ali dolgodelujočim inzulinom. Po obroku hrane, zaradi porasta koncentracije glukoze v krvi, pride kratkotrajno (2-3 ure) do večjega izločanja inzulina iz celic beta trebušne slinavke, kar ponovno zniža glikemijo. Pri sladkornih bolnikih ta porast preprečimo z aplikacijo bolusa ultrakratko- ali kratkodelujočega inzulina pred obrokom. Na velikost bolusa vplivajo sestavine hrane, pri čemer imajo glavni vpliv na porast glikemije ogljikovi hidrati, ki koncentracijo glukoze v krvi zvišajo bolj kot beljakovine in maščobe. Vsak sladkorni bolnik se mora zato poučiti o štetju ogljikovih hidratov in poznati svoje inzulinsko/ogljikohidratno razmerje, ki pove, koliko ogljikovih hidratov pokrije ena enota inzulina¹⁴.

¹⁴ Začetni ogljikohidratni faktor (OHf) se izračuna tako, da 500 delite s celodnevni odmerkom inzulina. Če je celodnevni

odmerek inzulina 20, znaša OHf 500/20=25. 1 enota inzulina pokrije torej približno 25 g OH. OHf je odvisen od inzulinske

Zaključek in pogled v prihodnost

Sladkorna bolezen tipa 2 je za pacienta zahtevna, saj od njega zahteva popolno spremembo življenjskega sloga. Da pacient lažje stori korak v tej smeri, je nujno, da svojo bolezen razume in da se zaveda njenega tihega, a progresivnega poteka, ki brez učinkovite terapije dolgoročno vodi v poškodbe žil, živcev, očesnega ozadja, ledvic in na koncu tudi v prezgodnjo smrt. Sladkorni bolniki se morajo poleg soočanja z diagnozo, naučiti tudi sodelovanja pri zdravljenju lastne bolezni. Samo bolnik z dovoljšno mero znanja, veščin in samozaupanja lahko učinkovito nadzoruje potek bolezni.

Kljub široki paleti učinkovin, ki znižujejo koncentracijo glukoze v krvi, ima antidiabetična terapija še vedno omejen vpliv in veliko nezaželenih stranskih učinkov, med katerimi sta najpogostejša hipoglikemija in povečanje telesne mase. Največja težava trenutnega načina zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 pa je ta, da je trenutna terapija zgolj simptomatska (znižuje koncentracijo glukoze v kri) in ne etiološka, saj ne odpravlja osnovnega vzroka bolezni, to je okvara celic beta trebušne slinavke s progresivno zmanjšanim izločanjem inzulina.

Viri in Literatura:

1. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology, 2e Updated Edition: with STUDENT CONSULT Online Access. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2012.
2. Endodiab.si. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, 2016
3. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 2016.
4. Janež A. Osnove funkcionalne insulinske terapije. UKC Lj, Zaloker & Zeloker, 2006
5. Lunder M, Janič M, Šabovič M, Janež a. SGLT-2 inhibitors: a novelty in the treatment of type 2 diabetes. Zdrav vestn. 2018;87(9–10):493–505
6. Steven S, Taylor R. Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2015; 32:1149-55.
7. Steven S, Hollingsworth KG, Small PK, Woodcock SA, Pucci A, Aribisala B, et al. Weight Loss Decreases Excess Pancreatic Triacylglycerol Specifically in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016; 39:158-65.
8. Stožer A, Križančič Bombek L, Dolenšek J, Skelin M. Izbrana poglavja iz fiziologije za študente medicine z navodili za vaje. Medicinska fakulteta, UNI založba, 2012.
9. Taylor R. Type 2 diabetes: etiology and reversibility. Diabetes Care 2013; 36:1047-55.
10. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2017; 11:311-5.
11. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association 2018; 319:1580-91.
12. Zidar N. Peroralni antidiabetiki – pregled stanja in pogled v prihodnost. Farm vestn. 2019, 70:19-26

Gradivo iz seminarja mentorjev za pripravo na tekmovanje v znanju o sladkorni bolezni
2019/2020

Za pomoč in podporo pri izvedbi tekmovanja in seminarja
se zahvaljujemo tudi naslednjim podjetjem:

**Flegis d.o.o.,
Perhavčeva ulica 36, 2000 Maribor**

**Ilirija d.o.o.,
Tržaška cesta 40, 1001 Ljubljana**

**Med Trust d.o.o.,
Litostrojska cesta 60, 1000 Ljubljana**

**Mobitel d.d., Telekom,
Vilharjeva 23, 1000 Ljubljana**

**Paul Hartmann adriatic d.o.o.,
Letališka cesta 3c, 1000 Ljubljana**

**Pekarna Pečjak d.o.o.,
Dolenjska cesta 442, 1291 Škofljica**

**Pivovarna Laško Union d.o.o.,
Pivovarniška 2, 1000 Ljubljana**

**Thermana d.d., Zdravilišče Laško,
Zdraviliška cesta 6, 3270 Laško**

**VPD d.o.o. Bled,
Pot na lisice 4, 4260 Bled**

Projekt tekmovanja v znanju o sladkorni bolezni v osnovnih in
srednjih šolah in seminar učiteljev sofinancirajo:

**Fundacija za financiranje invalidskih in humanitarnih
organizacij (FIHO)**

Programe in delovanje sofinancira FIHO.
Stališča organizacije ne izražajo stališč FIHO.

Ministrstvo za zdravje RS

Projekt z naslovom Za krepitev opolnomočenja oseb s sladkorno boleznijo
sofinancira Ministrstvo za zdravje RS.

generalni sponzor Zveze:

Novo Nordisk d.o.o., Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana

sponzorji seminarja in tekmovanja:

**AstraZeneca UK Limited,
Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 55, 1000 Ljubljana**

**Bayer d.o.o.,
Bravničarjeva 13, 1000
Ljubljana**

**Droga Kolinska d.d.,
Donat Mg,
Kolinska ulica 1, 1544
Ljubljana**

**Medis-M d.o.o.,
Limbuška cesta 78B, 2000
Maribor**

**Zaloker & Zaloker,
Kajuhova ulica 9, 1000
Ljubljana**

**Novartis Pharma
Services Inc.,
Podružnica v Sloveniji,
Verovškova 57, 1000 Ljubljana**

**Roche d.o.o., Ljubljana
| accu-chek.si |  **Accu-
Chek Slovenija****

**Terme DOBRNA d.d.,
Dobrna 50, 3204 Dobrna**

**Triglav zdravstvena
zavarovalnica d.d.,
Pristaniška ulica 10, 6000
Koper**

**Eli Lilly farmacevtska
družba, d.o.o.
Dunajska cesta 167, 1000
Ljubljana**



svetovni dan sladkorne bolezni

14. november

SPOZNAJTE SLADKORNO BOLEZEN TIPA 2 ZMANJŠAJTE TVEGANJE

pohodništvo



ples

plavanje



kolesarjenje

**Sladkorno bolezen lahko dobi vsakdo.
Če je ne zdravimo, je usodna za življenje.**

30 minut vadbe na dan lahko za 40 odstotkov zmanjša
tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2.