

Novejše raziskave o sladkorni bolezni in njenih vzrokih

UDK 616.378-008.64-02

IZVLEČEK. Čeprav je bila sladkorna bolezen znana že v starem Egiptu in Indiji, je bil njen vzrok dolgo neznan. Tudi po odkritju insulina in njegovega delovanja je ostalo še veliko dejavnikov te bolezni nepojasnjenih, bolezen sama pa se je nenehno širila in obolevalo je čedalje več ljudi. Zato so jo v zadnjih letih še temeljiteje raziskovali in dognali marsikaj zanimivega in poučnega, kar posreduje naslednji sestavek.

RECENT STUDIES ON ETIOLOGY OF DIABETES. *Although diabetes had been known already in ancient Egypt and India, its etiology has remained obscure for years. Even the discovery of insulin and its action failed to clarify completely all the factors triggering the disease. The fact that the incidence of diabetes was on a constant increase initiated a number of exhaustive studies in the field. They yielded many interesting and instructive results, some of which are presented in this paper.*

Sladkorna bolezen je tretji glavni vzrok smrti v ZDA, takoj za rakom in srčnimi obolenji. Skoraj 5 odstotkov ljudi ima to bolezen, kar pomeni približno 10 milijonov prebivalcev. Število pa se vsako leto poveča. Če se bo sedanja rast števila obolenj nadaljevala, bo to predstavljalo tudi veliko ekonomsko izgubo.

Ceprav lahko akutne in nevarne znake sladkorne bolezni kontroliramo, pa komplikacije pri tej bolezni zelo ogrožajo življenje diabetikov. V primerjavi z nediabetičnimi osebami ima diabetik petkrat pogosteje gangreno, dvakrat pogosteje srčna obolenja, sedemnajstkrat pogosteje ledvične bolezni kot nediabetik. Oslepi pa celo petindvajsetkrat pogosteje kot oseba, ki je ta bolezen ne muči.

Kot je znano, imamo dve vrsti sladkorne bolezni: tisto, ki se začne v starejših letih in tisto, ki se pojavi že v mladosti in predstavlja kompleksno reakcijo med genetsko zasnovo organizma in okoljem oziroma njegovimi dejavniki. Številni vidiki sladkorne bolezni so še dokaj nejasni. Novejše raziskave na treh različnih področjih: genetiki, imunologiji ter virologiji, potrjujejo mnenje, da je sladkorna bolezen heterogena skupina obolenj, ki jih bomo skušali pojasniti.

Prve opise te bolezni najdemo že v egipčanskih papirusih, ki izvirajo iz leta 1500 pred našim štetjem. Aretaeus iz Kapadocije je dal bolezni tudi ime **diabetes** in jo označil kot bolezen, pri kateri kosti in meso nekako prehajajo v seč. To je sklepal po znamenjih te bolezni, za katero je značilna velika količina seča, žeja in lakota, ki pa kljub pitju in uživanju velikih količin hrane rezultira v hujšanju. V 6. stoletju so indijski zdravniki ugotovili, da ima seč sladkorno bolnih sladkoben

okus. Šele v 18. stoletju so ugotovili, da je ta snov s sladkim okusom sladkor glukoza. Tedaj so osnovni oznaki bolezni diabetes dodali še besedo **mellitus**, kar pomeni oslajeno z medom.

Kaj se dogaja v telesu, da nastane ta bolezen, sta prva pojasnila leta 1889 **Minkovski** in **von Mering**, ki sta s Strasburgu hotela ugotoviti, če je trebušna slinavka ali pankreas nujna za življenje. S skrbno kirurško tehniko sta psom odstranila to žlezo. Kot pripovedujejo, je že drugi dan po operaciji hranitelj živali opazil, kako je pasji seč privlačil nenavadno veliko muh. Ko so seč preiskali, so v njem našli veliko glukoze (grozdnega sladkorja) in sklepali, da je za to kriva odstranitev trebušne slinavke, ki naj bi izločala snov za reguliranje presnove sladkorja. Leta 1908 so to dotedaj hipotetično snov trebušne slinavke poimenovali **insulin**. Ko pa so poskušali hraniti živali, ki so jim izrezali to žlezo, z žlezo drugih živali ali njenim izvlečkom, niso imeli uspeha. Zdaj je to razumljivo. Insulin je namreč beljakovina, zato ga prebavni sokovi in tudi encimi, ki so v žlezi, razkrojijo. Šele, ko sta kanadska raziskovalca **Banting** in **Best** insulin ekstrahirala iz pankreasa in ga vbrizgala v obliki injekcije psom, ki so bili brez te žleze, je krvni sladkor v kratkem času padel na normalno vrednost. To se jima je posrečilo leta 1921. Novica je kot blisk obkrožila svet in v kratkem so insulin pričeli dajati tudi ljudem za olajšanje akutnih znamenj diabetesa. Žal pa se je kmalu pokazalo, da insulin ne more preprečiti komplikacij te bolezni.

Od prve ekstrakcije insulina pa do danes so to snov precej natančno spoznali. Proizvajajo jo tako imenovani Langerhansovi otočki v trebušni slinavki in jo izločajo v krvni obtok. Normalen pankreas ima 1—2 milijona teh otočkov, od katerih je vsak velik okoli 200 mikronov (tisočink milimetra) in predstavlja okoli 2 odstotka žleze. Poleg teh otočkov, ki imajo za opisano notranje izločanje dobro razvite žilice, pa ima pankreas še druge celice, ki po posebnem izvodilu izločajo v dvanajstnik encime za prebavo hrane.

Poznamo najmanj 4 tipe celic Langerhansovega otočka. Alfa celice izločajo hormon **glukagon**. Beta celice, ki predstavljajo približno 75 odstotkov otočka, izločajo **insulin**. Omenjena hormona delujeta nasprotno. Insulin znižuje krvni sladkor, glukoza ga zvišuje. Delta celice izločajo hormon **somatostatin**, ki zavira izločanje obeh prejšnjih hormonov. **Celice**, imenovane **PP**, pa izločajo hormon, katerega delovanje še ni pojasnjeno.

Pri normalnem človeku je koncentracija glukoze v krvi nižja kot 115 mg na 100 ml krvne plazme. Pri diabetikih je veliko višja, v ekstremnih primerih lahko doseže do 1000 mg. Zlasti se zviša po zaužitju ogljikovih hidratov, zato sladkorno bolezen najlažje ugotovimo s pomočjo tako imenovanega **tolerančnega testa**. Oseba naj poje določeno količino glukoze in naslednjih nekaj ur občasno merimo njeno količino v krvi. Pri zdravem človeku se koncentracija zvišane glukoze v dveh urah normalizira, pri sladkorno bolnem bo koncentracija veliko višja in se bo počasneje normalizirala. Beta celice namreč takoj reagirajo, proizvedejo več insulina in ga pošljejo v krvni obtok. Ta povzroča v celicah vrsto procesov, ki lahko sprejmejo več glukoze, jo spremenijo v energijo ter shranijo kot glikogen in maščobo.

Vzroki komplikacij pri diabetesu so bolj zapleteni. Ena od komplikacij je **zadebelitev osnovnih membran**, ki obdajajo kapilare, torej najtanjše žilice. Ta ode-

belitev otežuje periferni krvni obtok, tako v okončinah kot v nekaterih organih. Slabše delovanje nekaterih organov pri diabetiku pogojuje tudi dejstvo, da se njihove celice prezgodaj starajo. Značilne znake staranja celic so opazovali tudi v kulturi celic diabetika, gojenih umetno v laboratoriju. Domnevajo tudi, da specifični vmesni razgradni produkti glukoze (kot npr. sorbit) lahko poškodujejo živce in očesno lečo. V zadnjem času pa intenzivno preučujejo naslednjo hipotezo: velika koncentracija glukoze v krvi povzroča vezavo molekul glukoze z amino-skupinami celičnih beljakovin. Proces imenujemo **glikozilacija**. V krvi sladkorno bolnih so pogosto našli glikozilirane oblike krvnega barvila. Vprašanje, ali ta hipoteza velja ali ne, ni le akademsko, ampak tudi praktično zelo pomembno. V pozitivnem primeru bi bila najboljša preventiva pred komplikacijami zaradi sladkorne bolezni natančno vzdrževanje količine glukoze v krvi.

Različne in pogosto nasprotujoče si ugotovitve o naravi diabetesa dajejo sklepati, da gre za skupine različnih obolenj. Že na osnovi kliničnih opazovanj lahko sklepamo, da imamo dve glavni vrsti diabetesa; to je diabetes, ki se pojavi v zreli dobi in v mladosti. Pri obeh lahko nastanejo komplikacije.

Prva vrsta, ki se pojavi v zreli dobi, prevladuje in predstavlja več kot 90 odstotkov obolenj. Najpogosteje se pojavi pri osebah, ki so stare nad 40 let in so debele. Nastaja počasi, znaki so blagi, preveliko koncentracijo glukoze v krvi navadno lahko kontroliramo že s samo dieto. Mnogi izmed teh bolnikov imajo dovolj ali celo preveč hormona insulina. Diabetes pri takih osebah nastane verjetno zaradi obrabljenega mehanizma, s katerim insulin vpliva na celice, da znižajo krvni sladkor. Zato ga imenujejo diabetes, ki ni odvisen od insulina. Z različnimi poskusi so dokazali, da je v celicah, ki naj bi jih insulin spodbudil k znižanju glukoze, premalo sprejemnikov zanj, tako, da se ga ne more dovolj vezati nanje. Ko so omenjene osebe prisilno shujšale, se je število sprejemnikov povečalo in vse je ponovno potekalo normalno. Dieta in hujšanje sta torej glavna pripomočka za preprečevanje te vrste sladkorne bolezni.

Mladostni diabetes se pojavi bolj iznenada, navadno pri osebah, ki so mlajše od 20 let. Za bolezen je značilno zmanjšano število beta celic v trebušni slinavki, ki je včasih tako močno, da ostane le 10 odstotkov teh celic. Insulina je premalo, zato se krvni sladkor zviša. Telesna rezerva maščob se razgraja. Razgradne snovi znižujejo pH v krvi, kri postaja kislina (acidoza), kar lahko povzroči smrt. Pri tej vrsti sladkorne bolezni je insulin nujen.

Vprašanje je, kaj uniči beta celice trebušne slinavke. Glede tega so prišli v zadnjem času do zanimivih ugotovitev, ki jih v tem sestavku nekoliko obširneje obrazlagamo.

Že dolgo vemo, da ima prva oblika diabetesa, ki se pokaže v zrelih letih, pogosto družinski značaj. Če je diabetičen eden od staršev, ima otrok večje možnosti, da bo tudi sam postal diabetik. Še več verjetnosti pa je, da bo postal otrok diabetik, če sta oba starša diabetika. To pa ne velja za diabetes v mladosti. Natančneje določiti rizičnost nastanka diabetesa je zelo težko, ker imajo poleg staršev pomembno vlogo še prehrana, debelost, starost, spol in etnično ozadje. Po drugi strani navadno člani iste družine uživajo enako hrano in živijo v enakem okolju, zato pojav sladkorne bolezni v družini ne dokazuje neizpodbitno, da gre za dedne dejavnike. Da bi bolje ločili dedne in druge dejavnike, so raziskovalci pred štiridesetimi leti

začeli zasledovati enojajčne dvojčke. Če je diabetes deden, ga morata dobiti oba dvojčka. V začetku sedemdesetih let so iz Londona poročali o doslej največji skupini parov enojajčnih dvojčkov. Rezultati so pokazali, da je dobil diabetes še drugi dvojček, če je prvi zbolel za to boleznijo okoli petdesetega leta starosti. Če pa je prvi zbolel za boleznijo pred štiridesetim letom starosti, jo je drugi dobil le v polovici primerov. To pomeni, da so za starostni diabetes odločilni dedni dejavniki, pri mladoletnem pa vpliva na razvoj bolezni tudi okolje. Povsem drugače so začeli raziskovalci preučevati genske vplive pri diabetesu po slučajnem odkritju, da so nekateri celični antigeni, ki določajo histokompatibilnost, povezani z pogostejšim pojavljanjem določenih bolezni. Ti antigeni so beljakovine na površini celic ter organizmu omogočajo, da spozna tuje tkivo kot tujka, ter ga zavrne. Pri človeku imenujemo skupek teh antigenov **HLA sistem**. Geni za ta sistem so na genu št. 6, kje zavzemajo štiri mesta A, B, C in D. Ta ugotovitev je spodbudila raziskovalce, da so iskali zvezo med HLA antigeni in raznimi boleznimi. V Københavnu so tako ugotovili, da pri sladkorno bolnih najdemo določen HLA sistem pogosteje kot pri zdravih. Pri natančnejših raziskavah so ugotovili, da ga najdemo pogosteje le pri mladostnem diabetesu. Predvsem so ugotovili povezavo med to vrsto diabetesa ter lokacijo D na kromosomu. V zadnjem času pa so ugotovili, da ima kromosom še nekatere zaščitne gene za preprečevanje diabetesa. Ti zaščitni geni spodbujajo človekov imunski odgovor na škodljive dejavnike, ki napadajo beta celice pankreasa. To so seveda lahko ugotovili šele na podlagi dokazov, da propadajo beta celice zato, ker človek nima sposobnosti, da bi jih branil pred škodljivimi dejavniki. Vsaj pri miših so našli specifične gene, ki kontrolirajo imunski odgovor, na tistih mestih kromosoma kot gene za glavne histokompatibilne antigene.

Pri mladostnem diabetesu gre lahko tudi za avtoimuno dogajanje. Kot vemo, včasih telo reagira proti svojim lastnim beljakovinam in tako poškoduje svoje lastno tkivo. Pri novo ugotovljenih mladostnih diabetikih so že ugotovili protitelesa proti alfa, beta in delta celicam Langerhansovih otočkov zdravih ljudi. Pri podrobnejših preiskavah so jih našli pri več kot treh četrtinah na novo odkritih mladostnih diabetikov, po dveh letih pa le še pri manj kot četrtini. Pri bolnikih s starostnim diabetesom pa se taka protitelesa le redko pojavijo. Na vprašanje, kaj sproži nastanek teh protiteles, je težko odgovoriti. Nekateri menijo, da jih sprožajo deli celic, ki jih poškodujejo virusi ali škodljive kemikalije. Če res lahko poškodujejo celice pankreasa, bo to potrebno ugotoviti v tkivnih kulturah pankreasovih celic. Nekateri namreč trde, da beta celice poškodujejo predvsem bela krvna telesca, ki pridejo v trebušno slinavko zaradi okužbe ali zaradi imunske reakcije. Teorijo okužbe potrjuje dejstvo, da so taki primeri diabetesa pogostejši jeseni in pozimi, ko je več okužb. Stvar pa zapleta ugotovitev, da so našeta protitelesa našli tudi v serumu zdravih ljudi, ki nimajo nikakršnega diabetesa.

Možnost, da povzročča mladostni diabetes virus, je dopuščal že ameriški zdravnik **Harris**, ki je opazoval pojav diabetesa neposredno po mumpsu. Ker pa tega razen izjem drugi niso opazovali, sklepamo, da je šlo za poseben virus, ali pa so bile osebe, ki so dobile še diabetes, dedno nagnjene k temu obolenju. Tudi osebe, ki so že pred rojstvom prišle v stik z virusom rdečk, so zbolele za diabetesom pogosteje kot drugi.

Najboljši dokaz, da mladostni diabetes povzročajo virusi, so poskusi na živalih. Leta 1968 so preučevali posebno varianto virusa, ki povzroča encefalomyokarditis, to je vnetje možgan in srčne mišice pri miših, pri človeku pa vročično obolenje brez posebnih znakov tega virusa. Pri živalih so ugotovili, da je veliko miši, okuženih s tem virusom, dobilo še diabetes. Pri histološki preiskavi pankreasa poginulih miši so opazili poškodovane beta celice, obdane z belimi krvničkami. Virusno etiologijo tega diabetesa pa je dokazal neki Japonec, ki je protitelesa tega virusa obarval s fluorescentnim barvilom, ki se sveti živo zeleno, kadar ga obsevajo ultravijolični žarki. Živalim, okuženim s tem virusom, je odstranil pankreas in ga inkubiral z omenjenim protitelesom. To protitelo se je vezalo le z okuženimi celicami, ki so fluorescirale na posebnem mikroskopu. Fluorescirale so le beta celice. Klinična opazovanja diabetesa, povzročenega z virusom, pa so pokazala, da so živali imele najprej znižano količino glukoze v krvi, ker se je iz propadlih celic izločilo veliko insulina. Kmalu pa se je zaradi pomanjkanja insulina nivo sladkorja zvišal, začel se je izločati z urinom, živali pa so začele veliko jesti in piti, kar je značilno za ta diabetes.

Trditev, da mladostni diabetes povzročajo virusi, vsaj pri miših, je kmalu omajala ugotovitev, da so bile za to dovzetne le določene vrste miši. Tudi izkušnje pri drugih boleznih nam namreč kažejo, da ni tako preprosto trditi, da je vzrok bolezni le virus. Zato so okužili z virusi 24 različnih vrst miši. Po odgovoru na virusno okužbo oziroma zvišano količino sladkorja v krvi so jih razdelili v tri skupine, v občutljive, intolerantne za glukozo ter v odporne. S križanjem so ugotovili, da gre za dedno občutljivost oziroma odpornost na okužbo z virusom, kot povzročiteljem sladkorne bolezni. Kot pa se navadno dogaja v znanosti, so ti poskusi na nekatera vprašanja odgovorili, hkrati pa sprožili nova. Zaustavilo se je vprašanje, ali gre za razlike v beta celicah, ali pri imunskem odgovoru samem. Da bi izključili imunski odgovor telesa, so beta celice gojili v tkivni kulturi. Tu nanje niso vplivala imunska dogajanja v telesu. Ko so jih okužili z virusom, ki lahko povzroči diabetes, so bile celice občutljivih vrst miši bolj poškodovane kot celice tistih vrst, ki k temu niso bile nagnjene. Pozneje so ugotovili, da je nagnjenost odvisna od posebnih celičnih receptorjev, na katere se virusi lahko vežejo. Poudariti pa moramo, da se lahko število celičnih receptorjev za viruse v kulturi spremeni.

Razumljivo je, da so kmalu začeli iskati viruse, ki napadajo človeka in obenem povzročajo diabetes. Domnevali so, da gre za virus Coxsackie, ki je pred štiridesetimi leti napadel skupino ljudi v kraju z istim imenom v državi New York. Navadno povzroča težave zgornjih dihal, bolečine v mišicah, poškoduje pa lahko še srce in možgane. Čeprav so po okužbi s tem virusom našli pri miših prehodno rahlo zvišan krvni sladkor, so bile pri histološkem pregledu pankreasa poškodovane predvsem celice zunaj Langerhansovih otočkov. Ko pa so virus nekajkrat presadili v kulture beta celic in ga nanje prilagodili, je pri miših izredno hitro povzročil diabetes. Kmalu pa so tudi ugotovili, da tako reagirajo le določene vrste miši.

Prvi neposredni dokaz, da virus lahko povzroči diabetes, je bil desetletni deček, ki je po tridnevni bolezni z znaki influence padel v komo in imel 600 mg glukoze v 100 ml krvne plazme. Kljub intenzivni terapiji je po enem tednu umrl. Histološka preiskava pankreasa, odvzete pri obdukciji, je pokazala veliko belih

krvničk okoli beta celic, ki so kazale znake poškodbe. Patolog je zamrznih košček pankreasa za nadaljnje preiskave. Virulogi so košček zdrobili in ga dodali celični kulturi, ki je bila občutljiva za virusni diabetes. Že v nekaj dneh so celice kazale znake okužbe. Iz njih so osamili virus, ki je bil podoben prej imenovanemu Coxackie virusu. Kot dokaz, da je ta virus res bolnikov in ne le laboratorijski kontaminant, so iskali znake okužbe z njim v krvi, ki so jo odvzeli bolniku še v času bolezni. V krvi, ki so jo odvzeli ob prihodu na zdravljenje, še ni bilo protiteles, po enem tednu pa jih je bilo veliko, kar izključuje kontaminacijo celične kulture in dokazuje, da je bil otrok ob zadnji bolezni okužen s tem virusom. Kljub temu pa bi lahko še vedno menili, da je bil diabetes pri otroku slučajen. Zato so virus, najden pri otroku, vbrizgali skupini sprejemljivih in skupini odpornih miši. Delno sprejemljive miši, torej tiste, ki niso prenesle večjih količin glukoze, so to pot izpustili. Že v enem tednu je visok odstotek občutljivih miši zbolel za diabetesom, neobčutljive pa so ostale zdrave. Pri občutljivih so našli bele krvničke okoli beta celic in virusni antigen v njih.

Skoraj polovica prebivalstva, vsaj v ZDA, je prej ali slej prebolela to virusno okužbo, vendar pri večini ni bilo znakov poškodovanega pankreasa. Morda gre za podobna dogajanja kot pri otroški paralizi. Pred cepljenjem so mnogi preboleli subklinično okužbo, ne da bi sploh vedeli zanjo.

Ker so ugotovili, da veliko diabetikov nima protiteles proti temu virusu, iščejo še druge možne povzročitelje mladostnega diabetesa. Doslej še za nobenega drugega niso ugotovili kot pogostejšega povzročitelja. Morda različni virusi zaporedno poškodujejo beta celice in jih končno popolnoma uničijo. Morda k temu prispevajo kakšni strupi v hrani ali zraku? Že desetletja namreč vemo, da strup aloksan lahko uniči te celice in povzroči diabetes. Tako reagirajo še nekatere druge snovi. To vedenje je medicina izrabila za zdravljenje tumorja, ki je sestavljen iz beta celic in ga imenujemo **insulinom**. Na splošno pa te snovi rabijo za študij eksperimentalnega diabetesa. Pred nekaj leti so ljudje po pomoti zaužili strup za glodalce — vacor. Tisti, ki niso umrli, so kazali hud diabetes; umrli pa so imeli močno poškodovane beta celice trebušne slinavke. Tudi druge snovi, med njimi žal celo zdravila, nekoliko poškodujejo beta celice, vendar le-te navadno ozdravijo. S ponavljanjem poškodb pa lahko pride do trajnih posledic.

Viri: so na voljo pri avtorici.

LEPOTA JE NEKAJ REDKEGA, ČUDOVITEGA, KAR UMETNIK V TRPLJENJU SVOJE DUŠE IZTRGA VESOLJNEMU NEREDU. A KO JE USTVARJENA, NI VSEM DANO, DA BI JO VIDELI

Maugham