

# Фармакологија инсулина

проф. др Слободан Јанковић

# Историјат

- немачки студент, Пол Лангерханс, је 1869. године приметио да панкреас има две врсте ћелија: оне које луче дигестивне ензиме и ћелије које су груписане у острвца, и имају неку другу функцију
- Минковски и фон Меринг су 1889. показали да панкреатектомисани пси развијају синдром сличан дијабетесу мелитусу код човека
- канађани Фредерик Бантинг, хирург, и Чарлс Бест, студент 4. године, праве алкохолно-киселински екстракт Лангерхансових острваца
- прва успоешна употреба код дечака од 14 година, 1921.

# Структура инсулина

- Састоји се од два ланца: А, који има 21 аминокиселину, и Б, који има 30 аминокиселина
- Настаје од пре-проинсулина са 110 аминокиселина
- од пре-проинсулина настаје проинсулин, са 86 аминокиселина
- проинсулин има и Ц-пептид, који повезује А и Б ланац

# “Рођаци” инсулина

- инсулин је члан породице протеина, који се називају *фактори раста налик на инсулин*, ФРИ
- ФРИ 1 и ФРИ 2 су се некада називали соматомедини
- они су медијатори преко којих делује хормон раста



# Синтеза и ослобађање инсулина

- инсулин се синтетише у бета-ћелијама Лангерхансових острваца
- главни стимулус за његову секрецију је глукоза
- глукоза улази у бета-ћелију, повећава се концентрација АТП-а, који се везује за  $K^+$ -канал, и затвара га; долази до деполаризације, отварања канала за калцијум и егзоцитозе инсулина
- Алфа-2 агонисти смањују секрецију инсулина, а бета-2 агонисти је повећавају

# Дистрибуција инсулина

- у периоду гладовања, панкреас излучује око 1 јединице инсулина (око 40 микрограма) на час, у портну циркулацију
- време полу-елиминације инсулина је 5-6 минута, а проинсулина 17 минута
- око 20% имунореактивности на инсулин у плазми је заправо проинсулин
- Ц-пептид се такође налази у плазми, и он је маркер ендогене секреције инсулина

# Дејство инсулина

- Рецептор за инсулин има 4 подјединице   
Image Not Available
- спада у групу трансмембранских ензима, чији унутрашњи део је тирозин-киназа   
Image Not Available
- инсулин регулише... активност преко 100 гена

# Дејства инсулина

- промовише транслокацију, тј. излагање транспортера глукозе у ћелију, ГЛУТ 1 и ГЛУТ 4
- повећава синтезу хексокиназе 4, тј. глукокиназе
- Физиолошки ефекти су:
  - у јетри инхибира глуконеогенезу и повећава синтезу гликогена
  - у мишићима смањује разградњу протеина, повећава улазак глукозе и стимулише гликолизу
  - у масном ткиву повећава гликолизу и смањује липолизу
  - повећава експресију липопротеинске липазе
- због хипергликемије, у дијабетесу долази до задебљања базалних мембрана и пролиферације ендотелних ћелија, што је основа компликација: ретинопатије, нефропатије, неуропатије, атеросклерозе



# Шта се дефинише као дијабетес?

- случајан налаз гликемије веће од 11.1 mM/л
- гликемија после гладовања већа од 7 mM/л
- гликемија 2 сата после оралног оптерећења глюкозом већа од 11 mM/л
- Циљеви лечења:
  - гликемија после гладовања 5 – 6.7 mM/л
  - гликемија 2 сата после оралног оптерећења глюкозом мања од 8.3 mM/л
  - проценат гликозилираног хемоглобина мањи од 7%

# Препарати инсулина

- Краткоделујући
  - регуларни, кристални цинк-инсулин
  - инсулин лиспро
  - инсулин аспарт
  - инсулин глулизин
- Средње-делујући
  - неутрални протамин Хагедорн инсулин (изофан инсулин)
  - ленте инсулин (мешавина ултраленте и семиленте)
- Дуго-делујући
  - ултраленте инсулин
  - протамин-цинк-инсулин
  - инсулин гларгин (Лантус)
  - инсулин детемир (има додатну засићену масну киселину на аминокислоту лизин 29)

# Индикације за инсулин

- сви дијабетичари тип 1
- један део дијабетичара тип 2
- хипергликемијска кома
- преоперативна припрема
- гестацијски дијабетес
- дневне потребе: 0.2-0.5 J/кг
- просечан дијабетичар типа 1 прима дневно 0.6-0.7 J/кг; пола дозе се даје као базални препарат(дуго или средње-делујући), а пола као краткоделујући препарати, пре или после оброка

# Примена инсулина

Примена преко пумпе,  
континуирано

Најновији напредак у технологији  
примене: примена краткоделујућег  
инсулина преко инхалације

# Нежељена дејства

- хипогликемија
- антитела на инсулин
- липоатрофија и липохипертрофија
- инсулински едем (зamuћење вида, надутост трбуха, едеми)

# Лечење кетоацидозе

- интравенска инфузија ниске дозе инсулина: 0.1 J/кг на час
- додати глюкозу касније
- надокнада течности и електролита



# Најзначајније интеракције

- етанол инхибира глуконеогенезу
- бета-блокатори повећавају ризик од настанка хипогликемије, јер спречавају компензаторно дејство симпатикуса
- салицилати потенцирају секрецију инсулина и делују слабо слично инсулину на периферним ткивима