



Medicinski fakultet

Studijski program: Farmacija

Podgorica

# **Poremećaji lučenja gastrina i glukagona**

## **Seminarski rad**

Mentor:

Doc. dr sci med Snežana Pantović

Student:

Aida Nikezić 20/14

Decembar, 2017.

# Sadržaj

1. Uvod .....	2
2. Hemija i fiziologija gastrina.....	2
3. Hipersekrecija gastrina .....	3
3.1 Sindrom Zollinger-Ellison-a.....	3
3.1.1 Klinička slika.....	3
3.1.2 Glavni simptomi.....	4
3.1.3 Dijagnoza .....	4
4. Hiperplazija G ćelija .....	5
4.1 Atrofični gastritis .....	5
4.2 Gastrična ulceracija .....	6
4.3 Liječenje.....	6
5. Metode određivanja gastrina u serumu.....	6
6. Istraživanja.....	7
7. Zaključak (Gastrin) .....	8
8. Uvod (Glukagon).....	8
9. Mehanizam djelovanja glukagona.....	9
10. Hiperglukagonemija .....	9
11. Gojaznost i hiperglukagonemija .....	10
12. Glukagonom.....	11
13. Dijagnostički testovi u endokrinologiji (Glukagonski stimulacioni test ).....	11
14. Zaključak (Poremećaji lučenja glukagona) .....	12
Prilozi .....	14
Reference .....	16

## **1. Uvod**

Gastrointestinalni trakt je značajan endokrini organ, ali i glavni ciljni organ za mnoge hormone koji se oslobađaju lokalno ili na nekim drugim mjestima. Oslobađaju ih endokrine ćelije raspoređene duž cijele mukoze i tako su brojni. Najznačajniji hormon je gastrin koji zajedno sa drugim hormonima utiče na motilitet, sekreciju, digestiju i apsorbciju iz creva. Reguliše protok žuči, kao i sekreciju pankreasni hormona. Takođe, djeluje na tonus vaskularnog zida i krvni pritisak. Mnogi od ovih hormona su prisutni u crijevu i centralnom nervnom sistemu, što je od značaja za neuroendokrinu kontrolu. Osim toga, kad se oslobađa iz nervnih sinapsi oni mogu imati ulogu neurotransmitera. Poremećaji lučenja gastrina, kao najznačajnijeg hormona gastrointestinalnog trakta ispoljavaju se u vidu različitih kliničkih implikacija, od kojih su najčešće Zollinger-Elisonov sindrom i ahlorhidrija.

## **2. Hemija i fiziologija gastrina**

Gastrin je polipeptid čija molekula sadrži 17 aminokiselina. Gastrin luče ćelije antralnog dijela želudačne sluzokože, G ćelije i to djelovanjem hrane, koja stimuliše lučenje gastrina svojim volumenom i hemijskim sastavom. Kada hrana dospje u želudac, njegov zid se rasteže, što uzrokuje oslobađanje gastrina. Osim toga, sastojci hrane koje nazivamo sekretagoga stimulišu oslobađanje gastrina iz ćelija antralne sluznica. [1]

Gastrin takođe luče G-ćelije proksimalnog duodenuma i delta ćelije pankreasnih ostrvaca. Nakon sekrecije gastrin se krvlju preko jetre transportuje do parijetalnih ćelija fundusa želuca, gdje stimuliše sekreciju želudačne kiseline. Gastrin takođe stimuliše sekreciju gastritičnog pepsinogena i untrasnjeg faktora iz gastritične mukoze, oslobađanjem sekretina iz mukoze tankog crijeva i sekreciju pankreasnog  $\text{HCO}_3$  i enzima kao i žuči. Takođe povećava gastritičnu intestinalnu pokretljivost, rast mukoze i protok krvi kroz želudac. Gastrin se luči kao odgovor na napunjenost antruma, obrok i prisustvo u želucu djelimično svarenih produkata proteina (peptidi i polipeptidi). Slobodne aminokiseline stimulišu sekreciju gastrina, a najpotentnije su glicin, triptofan i fenilalanin. Ugljeni hidrati i lipidi nemaju većeg uticaja na oslobađanje gastrina. Drugi stimulus lučenja gastrina su alkohol, kofein, insulin-uzrokovana hipo-glikemijama, injekcije ili intravensko davanje kalcijuma i vagusna stimulacija inicirana mirisom, ukusom, žvakanjem i gutanjem hrane. [2]

### **2.1 Forme Gastrina**

Postoje tri molekularne forme gastrina koje stimulišu sekreciju želudačne kiseline i to su veliki gastrin, linearni polipeptid, od 34 aminokiseline, koje se označavaju kao G-34, mali gastrin ili G-17, i mini gastrin ili G-14. Svaki od ovih polipeptida cirkulise u nesulfatidnom (I) ili sulfatidnom (II) obliku, što je određeno na osnovu prisustva ili odsustva  $\text{SO}_3\text{H}$  na tirozinskom ostatku u položaju 6 od C-terminalnog kraja. Sulfatna grupa ne utiče na biološku aktivnost peptida.

Maksimalna sekrecija gastrina iz fundusa je pri antralnoj pH vrijednosti između 5 i 7. Sekrecija se smanjuje za oko 50% pri pH 2.5, a maksimalna supresija je pri pH 1.0. Sekrecija gastrina u antralnim G-ćelijama je inhibirana direktnim dejstvom vodonikovih jona na G-ćelije, a dijelom i preko oslobađanja somatostatina, relativno potentnog inhibitora sekrecije gastrina. [3]

### **3. Hipersekrecija gastrina**

Hipersekrecija može biti povezana sa hiperhlorhidrijom ili ipak sa hipo ili ahlorhidrijom. Prvi poremećaj se zapaža u toku gastrinoma, tumora koji proizvodi gastrin na autonoman način i kada mehanizam inhibicije antralnih G ćelija preko zakišeljavanja želuca ne funkcioniše. Drugi nailaze u toku afekcija sa funkcionim promenama acido sekretornim želuca, kakvi su atrofični gastritisi. [3]

#### **3.1 Sindrom Zollinger-Ellison-a**

##### **3.1.1 Klinička slika**

Određivanje nivoa gastrina je značajan u dijagnozi gastrinoma (duodenalnih ili pankreasnih endokrinih tumora) koji produkuju i sekretuju velike količine gastrina. Zollinger i Ellison su 1955. godine opisali sindrom koji se sastojao od masivnog peptičnog ulkusa, obimne gastritične hipersekrecije i beta-ćeliskih tumora pankreasa. Kasnije studije su potvrdile da su hipergastrinemija, dijareja, steatoreja i druge endokrinopatije takođe česte karakteristike ovog sindroma, nazvanog Zollinger-Ellison-ov (Z-E) sindrom. Ovaj sindrom se sreće kod osoba od sedam do devedeset godina starosti, najčešće između 30 i 50. Mnogo je češći kod muškaraca (60%) nego kod žena. Oko 14% ulkusa se sreće iz prvog dijela duodenuma, a 11% u jejunum. Ukoliko je nađen iz prvog dijela duodenuma, može se odmah posumnjati na Z-E sindrom. Kod pacijenta sa Z-E sindromom nivo gastrina je od dva do 2000 puta iznad normalnog nivoa. Koncentracija gastrina iznad 1000 ng/L uz hipersekreciju želudačne kiseline je potvrda dijagnoze gastrinoma.

### 3.1.2 Glavni simptomi

- Ulceracije bulbosa duodenuma ili post-bulbarnog regiona, sa čime su povezani abdominalni bolovi, ponekad sa hemoragijama i digestivnim perforacijama; želudac je obuhvaćen tim promenama u 75% slučajeva, a distalni duodenum i jejunum u 25%.
- Diarea u 25% slučajeva (zbog povećane kiselosti i inaktivacije lipaze) i ubrzanje intestinalnog tranzira;
- Steatorea
- Povećanje sekrecije želudačne kiseline čiji je bazalni nivo generalno preko 15 mEq/h
- Povećanje sekrecije bikarbonata pankreasa; to nije dovoljno za neutralizaciju kiselog sadržaja u duodenumu

Svi pobrojani znaci posljedica su hipergastrinemije proizvedene od tumora.

Gastrinemija po pravilu prelazi 150-200 pg/ml u bazalnim uslovima i značajno se povećava poslije uzimanja obroka, perfuzije kalcijuma i injekcije sekretina. Predominirajući hemijski oblik, kao i u drugim stanjima hipergastrinemije, jeste G34.

Gastrinomi su najčešće lokalizovani u pankreasu, ponekad u duodenumu i želucu. To su mali tumori, po pravilu multipni i teški za lokalizovanje i hiruršku eksploraciju ili autopsiju, oni metastaziraju u 2/3 slučajeva. Na elektronskom mikroskopu zapažaju se brojne sekretorne granule koje liče na one od G antralnih ćelija.

### 3.1.3 Dijagnoza

S obzirom da se pacijenti sa Z-E sindromom podvrgavaju hirurškom uklanjanju tumora, neophodno je razlikovati hipergastrinemiju izazvanu gastrinomom, od one izazvane drugim stanjima. Diferencijalna dijagnoza se postavlja na osnovu odgovora gastrina na jedan od tri provoaktivna postupka; infuziju sekretina, infuziju kalcijuma i standardni obrok. Test infuzije kalcijuma je odbačen zbog dužine postupka, slabe mogućnosti diskriminacije i mogućih neželjenih efekata usled hiperkalcijemije.

Gastrektomija totalna jedini je terapijski način da se spreči diareja i intestinalne ulceracije; ona se generalno dobro toleriše. Ekstirpacija tumora retko je moguća. Primjena Omeprazola (Omeprazol) blokira protonske pumpe, može biti od koristi; primjenjuje se u prosječnoj dozi od 60 mg na dan. Pod tom dozom, želudačna kiselina trebala bi da bude ( ako je lijek efikasan) manja od 10 mmol/li manje u težem refluksnom ezofagitisu. Gastrinomi rastu sporo, zbog čega je preživljavanje prilično. Primjena streptozocina se koristi kod proširenih formi bolesti. [4]

## **4. Hiperplazija G ćelija**

Pod ovim terminom opisano je stanje gastrinske hipersekrecije koje se manifestuje kao pseudo Zollinger- Ellisonov sindrom, sa povećanjem želudačne kiseline i sa ulceracijama intestinalnim, ali s tom razlikom što, ovom prilikom, nema tumora pankreasa; hormonska hipersekrecija potiče od hiperplazije antralnih G ćelija, što se otkriva imuno-fluorescencijom. Kod tih bolesnika, gastrinemija je povećana u bazalnim uslovima i poslije stimulacije obrokom, ali se ne može stimulirati kalcijumom i sekretinom.

Hipersekrecija gastrina objašnjava hipersekreciju kiseline zapaženu u toku duodenalnih ulceracija. Iako bazalna gastrinemija nije povećana kod osoba koje imaju ulceracije, nivoi natašte su viši nego što dopuštaju sekretorne vrijednosti želudačne kiseline; odgovor na obrok povećan je, a postoji i hiperplazija sluzokože želuca. Hipersekrecija gastrina je rezultat gubitka osjetljivosti G ćelija na inhibicijsku moć želudačne kiseline.

### **4.1 Atrofični gastritis**

U toku atrofičnog gastritisa sa hipo ili ahlorhidrijom postoji povećanje gastrinemije. To je posebno markantno u gastritisima, a povećani su sa cirkulišućim antitelima umerenim protiv parijetalnih ćelija. Učestalost gastrinemije u toku gastritisa dovodi do perniciozne anemije u oko 75% slučajeva. Postoji obrnuta korelacija između nivoa maksimalne sekrecije kiseline posle stimulacije i koncentracije gastrinemije. Hipergastrinemija je supresibilna sa intra gastičnom primjenom hlorovodonične kiseline. Povećanje gastrinemije u toku karcinoma tela želuca reflektuje verovatno atrofički gastritis koji postoje pre karcinoma.

## **4.2 Gastrična ulceracija**

U toku ulceracije želuca, želudačna sekrecija kiseline je normalna ili umereno smanjena, a gastrinemija je umjereno povećana. Postoji inverzna korelacija između dva parametra koja sugerišu da je hipergastrinemija posljedica hiperhlorhidrije. [4]

## **4.3 Liječenje**

Ranitidin je lijek koji je izbora između H<sub>2</sub>antagonista, zbog niskih neželjenih efekata i ograničene interakcije sa drugim lekovima. Međutim, uprkos prvim izvanrednim rezultatima, dugotrajne studije pokazale su da je upotreba ovih lijekova ograničena mnogim faktorima kao što su slaba kontrola hipersekretije želudačne kiseline i nekada potreba za visokim i čestim dozama lijeka.

Loša efikasnost H<sub>2</sub> antagonista je očigledno evidentna u poremećajima povezanom sa teškim gastroezofagealnom refluksom, MEN 1 sa hiperparatiroidizmom i djelomičnom gastricksekcijom.

Inhibitori protonske pumpe Omeprazol, prvi dostupni inhibitor protonske pumpe, pripada novoj klasi lekova koji se pokazao sigurnim i efikasnim u kontrolisanju hipersekrecije želuca kod pacijenata sa ZES i potpuno je supstituisala upotrebu H<sub>2</sub> antagonista. Najčešće korišćeni PPI su omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol. Ovi lijekovi pokazuju razlike u farmokinetici i farmakodinamiji, ali nije uvijek jasno, ako ove fino varijacije imaju klinički značaj. U toku dugotrajnog tretmana sa inhibitorima protonske pumpe, smanjeni su nivoi vitamina B<sub>12</sub> u serumu, ali ne i folata. [5]

Gastrin 17 dat u vidu i.v bolusa, sprečava nastanak oštećenja sluznice želuca uzrokovanog alkoholom, na dozno zavisani način. Smatra se da gastrin 17 ostvaruje svoju gastroprotektivnu aktivnost stimulacijom kapsaicin senzitivnih aferentnih nerava, što dovodi do oslobađanja CGRP i aktivacije sinteze NO. [6]

## **5. Metode određivanja gastrina u serumu**

Gastrin se određuje radioimunoesejom. Antitijela koja se koriste u ovom eseju su specifična



za biološki aktivan C-terminalni dio gastrina. Ona pojedinačno dobro reaguju sa G-34,G-17,G-14, ne prave razliku između sulfatidnih i nesulfatidnih formi i imaju minimalnu ukrštenu reaktivnost sa CCK peptidima.

Gastrin se određuje u serumu s obzirom da plazma nije pogodna za određivanje. Krv se uzima nakon gladovanja od 12 i više časova, kako bi se izbjeglo povećanje nivoa gastrina. Gastrin je nestabilan u serumu, čak i na +4 stepena. Uzroci seruma i kontrole mogu izgubiti i do 50% imunoreaktivnosti tokom 48 h na +4 stepena uglavnom zbog dejstva proteolitičkih enzima iz seruma. Za duži vremenski period uzorke treba čuvati na -70 stepeni. Odmah nakon koagulacije krv treba centrifugirati, odvojiti dva alikvota seruma i zamrznuti. Na taj način ukoliko je potrebno ponovljeno određivanje, gubici u imunoreaktivnosti su minimalni.

Postoji više komercijalnih testova za mjerenja gastrina i potrebno je 100 ili 200 ml seruma. Najveći broj ovih postupaka koristi separacionu tehniku dvostrukih antitela, a čitav postupak određivanja traje 4 h. kalibrator kod određivanja gastrina je sintetski humani G-17. Referentni intervali kod pacijenata nakon gladovanja su do 100 ng/L. Vrednosti mogu biti više kod starijih pacijenata i to oko 15% kod osoba iznad 60 godina, gdje se vrijednost gastrina kreću između 100 i 800 ng/L. Koncentracije mogu da variraju tokom dana uslijed cirkadijanog ritma (najniže između 03,00 i 07,00 najviše u toku dana ili u zavisnosti od vremena obroka).

Kod zdravih osoba stimulacioni test kalcijumom rezultira u malom ili nikakvom povećanju gastrin, dok primjena sekretina ne dovodi do promjena. Stimulacija proteinskim obrokom stimuliše povećanje sinteze za oko 40 ng/L iznad bazne vrijednosti nakon 30 – 60 minuta, a zatim značajno opada. [3]

## **6. Istraživanja**

1) Efekti izmenjene soli i dodatka kalijuma na nivo gastrina u serumu kod ljudi.

Prekomerna dijeta u ishrani je snažno korelirana sa kardiovaskularnim bolestima, morbiditetom i smrtnošću. Nasuprot tome, kalijum vjerovatno izaziva povoljne efekte

protiv kardiovaskularnih poremećaja. Gastrin, koji proizvodi G-ćelije želuca i duodenuma, može povećati izlučivanje natrijuma preko bubrega i regulisati krvni pritisak djelovanjem na receptor holecistokinin B. Cilj studije je bio da se proceni efekti izmenjene soli i dodatka kalijuma na nivo gastrina u serumu kod ljudi.

**METODE:** Ukupno 44 ispitanika (38-65 godina) izabrano je iz seoske zajednice u sjevernoj Kini. Svi subjekti se sekvencijalno održavaju na relativno niskoj soli u toku 7 dana (3,0 g dnevno NaCl), ishrani visoke soli 7 dana (18,0 g / dan NaCl), a zatim ishrana sa visokim solima dopunjena sa kalijum još 7 dana (18,0 g / dan NaCl + 4,5 g / dan KCl). Unošenje visokih soli značajno je povećalo nivo gastrina u serumu ( $15,3 \pm 0,3$  naspram  $17,6 \pm 0,3$  pmol / L). Ova pojava je ublažena pomoću dodavanja kalijuma ( $17,6 \pm 0,3$  prema  $16,5 \pm 0,4$  pmol / L).

**ZAKLJUČAK:** Dalja analiza je pokazala da je gastrin u serumu pozitivno koreliran sa izlučivanjem urina u toku 24 h ( $r = 0,476$ ,  $p < 0,001$ ). Nasuprot tome, nivo gastrina negativno je povezan sa krvnim pritiskom u svim dijetetskim intervencijama ( $r = -0,188$ ,  $p = 0,031$ ). Ova studija je pokazala da varijacije u ishrani u ishrani i kalijumu utiču na koncentraciju gastrina u serumu kod kineskih ispitanika. [7,8]

## **7. Zaključak (Gastrin)**

Sprečavanje pojave ovih oboljenja teško je sprovesti s obzirom da nisu poznati svi faktori koji utiču na razvoj bolesti. Može se preporučiti svakodnevno uzimanje C-vitamina i b-karotena, iako njihova zaštitna uloga još uvek nije pouzdano potvrđena. Prevenciju čini i borba za rano otkrivanje bolesti, jer je tada verovatnost preživljavanja mnogo veća. Potrebno je utvrditi osobe s povećanim rizikom i redovno ih kontrolisati. Tu spadaju osobe iznad 40 godina koje imaju neka oboljenja želuca, pojavu ovih oboljenja u porodici, a posebno osobe sa neodređenim tegobama u gornjem delu stomaka koje traju duže vreme i ne reaguju na lečenje.

## **8. Uvod (Glukagon)**

Glukagon luče alfa ćelije Langerhansovih ostrvaca. Sekretiju glukagona stimulišu jonski

kalcijum i arginin, a koče glukoza i somatostatin. Lučenje glukagona raste pri padu koncentracije glukoze u krvi, a kod insulina je obrnuto. Glukoza direktno koči lučenje glukagona.

Kao i drugi polipeptidni hormoni, tako se i glukagon veže na specifične receptore ćelijskih membrana ciljnih ćelija. Vezivanjem na receptore, glukagon stimulira aktivnost adenilat ciklaze, pri čemu se povećava koncentracija cAMP u ćelijama.

## **9. Mehanizam djelovanja glukagona**

Glukagon i adrenalin djeluju sinergistički na katabolizam glikogena. Glukagon kao i adrenalin povećava aktivnost adenilat ciklaze u membranama jetrenih ćelija. Adenilat ciklaza katalizira sintezu cAMP iz ATP. Ciklični AMP kao drugi glasnik aktivira protein kinazu, koja zatim aktivira kinazu fosforilaze. Kinaza fosforilaze prevodi neaktivnu fosforilazu ili fosforilazu B u aktivni oblik ili fosforilazu A. Fosforilaza razlaže glikogen procesom fosforilize.

Glukagon inhibira sintezu proteina, i to usporavajem obrazovanja peptidnih veza na polizomima, odnosno proces elongacije peptidnih lanaca. Istovremeno glukagon ubrzava proces proteolize bjelančevina u jetri. Sumarni efekat glukagona na proteine je povećanje poola aminokiselina u jetri, što dovodi do ubrzavanja sinteze uree i glikoneogeneze iz aminokiselina.

U jetri glukagon inhibira sintezu masnih kiselina i holesterola iz acetil koenzima A, a stimulira ketogenezu. Preko cAMP, glukagon, kao i adrenalin, povećava aktivnost tkivne lipaze i ubrzava lipolizu, odnosno katabolizam masti na masne kiseline i glicerol. [1,9,10]

## **10. Hiperglukagonemija**

Važnost glukagona u normalnoj homeostazi glukoze i u patogenezi dijabetesa je od velikog značaja. Opažena je hiperglukagonemija kod većine, ali ne i svih, subjekata sa dijabetesom tipa 2 i tokom posta.[11]

Hiperglikemija nije dovoljno razjašnjena. Davanje intravenske infuzije glukoze tipično

inhibira sekreciju glukagona na skoro normalan način kod pacijenata sa dijabetesom. Dvije hipoteze koje uključuju glukagon, objašnjavaju hormonsku disregulaciju plazma glukoze u dijabetesu: bihormonalnu i glukagonocentričnu hipotezu. Glukagonocentrična hipoteza pokazuje poremećaj signalizacije GCGR (genetskim metodama, tj. izbacivanje iz GCGR, ili antitela protiv GCGR), normalizuje hiperglikemiju u životinjski modeli tipa 1 dijabetesa (miševi, pacovi i majmuni) i takođe poboljšava regulaciju glukoze kod dijabetesa tipa 2. Međutim, akutni glukagonski nedostatak koji dovodi do akutnog osiromašenja alfa ćelija. Hiperglukagonemija je takođe pronađena kod pacijenata sa pankreasnim neuroendokrinim tumorima. [12]

## **11. Gojaznost i hiperglukagonemija**

Kod gojaznih osoba nivoi glukagona i insulina su povišeni. Kod ovih osoba se povećavaju nivoi palmitata. Pokazali smo da palmitat poboljšava sekreciju insulina stimulisanog glukozom iz izolovanih ljudskih ostrvaca putem slobodnog receptora masne kiseline 1 (FFAR1 / GPR40). Pošto je FFAR1 prisutan i na alfa-ćelijama koje sekretuju glukagon, mi smo pretpostavili da palmitat istovremeno stimuliše sekreciju glukagona i insulina u koncentracijama glukoze na početku. Pored toga, istovremena hipersekrecija glukagona i insulina doprinosi smanjenoj sekreciji somatostatina. Zaključujemo da masne kiseline povećavaju i sekvencu glukagona i insulina u koncentracijama glukoze u porastu i da su FFAR1 i poboljšani mitohondrijalni metabolizam, ali ne i smanjena sekrecija somatostatina, ključni u tom smislu. Sposobnost hronično povišenih nivoa palmitata da istovremeno povećavaju bazalnu sekreciju glukagona i insulinskih položaja povećavaju nivoe masnih kiselina kao potencijalne trigrijerske faktore za razvoj gojaznosti i smanjene kontrole glukoze.

Osobe sa gojaznošću imaju, pored povišenih koncentracija insulina u ciklusu, visoke nivoe glukagona na početku, iako je puno pažnje posvećeno povećanim nivoima insulina, koji izazivaju razvoj dijabetes melitusa tipa 2 (T2DM). U normalnim okolnostima povišenje glukoze ima suprotne efekte na sekreciju insulina i glukagona iz beta- i alfa-ćelija, to je paradoksalno kod pacijenta T2DM-a, elevacija glukoze stimuliše oba hormona. Povišeni

nivoi glukagona izazivaju izliv glukoze u jetri koji dovodi do veće potražnje insulina, što bi time moglo ubrzati stres beta ćelija i time doprinijeti razvoju bolesti. [12,13,14]

## **12. Glukagonom**

Glukagonom je maligni tumor. Ekscesivna produkcija glukagona zapažena je u rijetkim slučajevima tumora alfa ćelija pankreasa ili tumora izvan pankreasa, koji se nazivaju glukagonomi. Ovaj tumor je praćen blagim dijabetesom, migrirajućim nekrotizirajućim eritemom koji se viđa kod 90 posto obolelih osoba, anemijom, helititisom i glositisom. Druge rjeđe pojave mogu biti: tromboembolije, psihičke smetnje i abdominalni bolovi. Patognomonični znak glukagonoma je nekrotizirajući migratorni eritem. Na koži se pojavljuje osip u vidu papula sa ugnutim centrom i jasno ograničenim krajevima, poslije se preobraćaju u vezikule, a zatim se podvrgavaju erozijama ili stvaranju povrede od češanja. Na mjestima erozija ostaju hiperpigmentacije. Ove promjene se najčešće lokalizuju na licu, donjim partijama trbuha ili mjestima trenja. Često se i inficiraju. Dijabetes je uslovljen kontrainsularnim djelovanjem glukagona. Često protiče asimptomatski i otkriva se OGTT testom. Karakteristika ovog dijabetesa je da se rijetko javlja kertonemija i ketoacidoza. Samo 23 posto ovog dijabetesa zahtjeva liječenje insulinom.

U većini slučajeva, u vrijeme postavljanja dijagnoze, 50% osoba ima metastaze u jetri. Dijagnoza se postavlja nalazom povišenih koncentracija glukagona u plazmi, ponekad i insulina. Liječenje je hirurško i time se može izliječiti 1/3 bolesnika. U protivnom, terapija podrazumjeva Octreotid, dugodjelujući somatostatinski analog, kojim se spiječava hipersekrecija glukagona. Tromboembolijske promjene se preveniraju primjenom antikoagulantnih lijekova. U slučaju metastaze u jetri daje se citostatik Deticep ili oktopeptidni somatostatik. [4]

## **13. Dijagnostički testovi u endokrinologiji (Glukagonski stimulacioni test)**

Ovaj test se izvodi u vrijeme hipoglikemije, ne samo u pravcu ispitivanja uzorka već i kao terapijska mjera. Ovaj test je posebno koristan u razlikovanju hiperglikemije usled

hipoinsulinizma i bolesti taloženja glikogena.

U momentu hipoglikemije dati glukagon intramuskularno ili subkutano . Izmeriti glikemiju neposredno prije davanja glukagona i 30 minuta poslije. Doza glukagona je 30 - 100 mikrograma po kilogramu u pojedinačnoj dozi od 0,5 do 1 mg.

Pozitivan je odgovor ako postoji povećanje glikemije za 30 mg po dl 30 min poslije davanja glukagona, što ukazuje da je dijete sposobno ne samo da skadišti glikogen , već i da otpusta odnosno mobiliše glukozu iz jetre. Pozitivan odgovor sugeriše na hiperinsulinizam kao uzrok hipoglikemije. Gubitak odgovora na glukagon ukazuje da dijete ima ili bolest taloženja glikogena ili je ekstremno pothranjeno i bez rezervi glikogena.

Treba biti pažljiv posle davanja glukagona da se ne povrati hipoglikemija, zato sto se depo glikogena ispraznio pod uticajem glukagona. Uz to glukagon može da izazove nauzeju, glavobolju, bol u trbuhu ili povraćanje. [15]

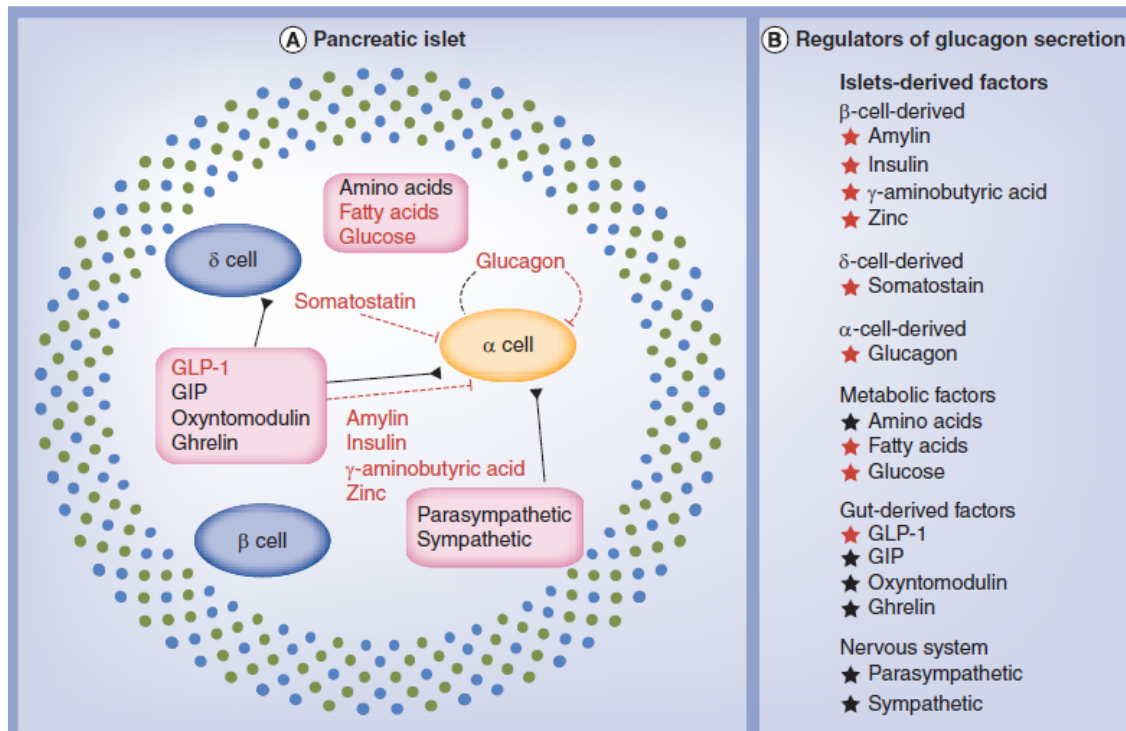
## **14. Zaključak (Poremećaji lučenja glukagona)**

Biologija glukagona je proučavana decenijama, ali mehanizmi koji regulišu sekreciju glukagona i njegov uticaj na bolesti kao što je dijabetes ostaju raspravljani.

Precizna procena nivoa glukagona u plazmi je važna za otkrivanje važnosti povišenih nivoa dijabetesa i drugih patoloških stanja i bio je izazov, ali su poboljšane metode sada se pojavljuju. Pojedini podaci ukazuju da je fiziološka uloga glukagona nije ograničena na regulaciju glukoze, ali takođe obuhvata i metabolizam aminokiselina. Prema tome, izgleda da je osa jet-a-ćelija gde glukagon reguliše hepatičnu aminokiselinu i aminokiseline regulišu rast i sekreciju a-ćelija. Ovo može objasniti uslove za višak glukagona i nedostatak imaju veći uticaj na metabolizam aminokiselina nego na metabolizam glukoze dok nedostaci aminokiselinskog metabolizma, uključujući bolesti jetre, mogu imati veći uticaj na a ćelijsku sekreciju nego na poremećaji metabolizma glukoze.



## Prilozi:



### 1. Regulacija sekrecije glukagona:

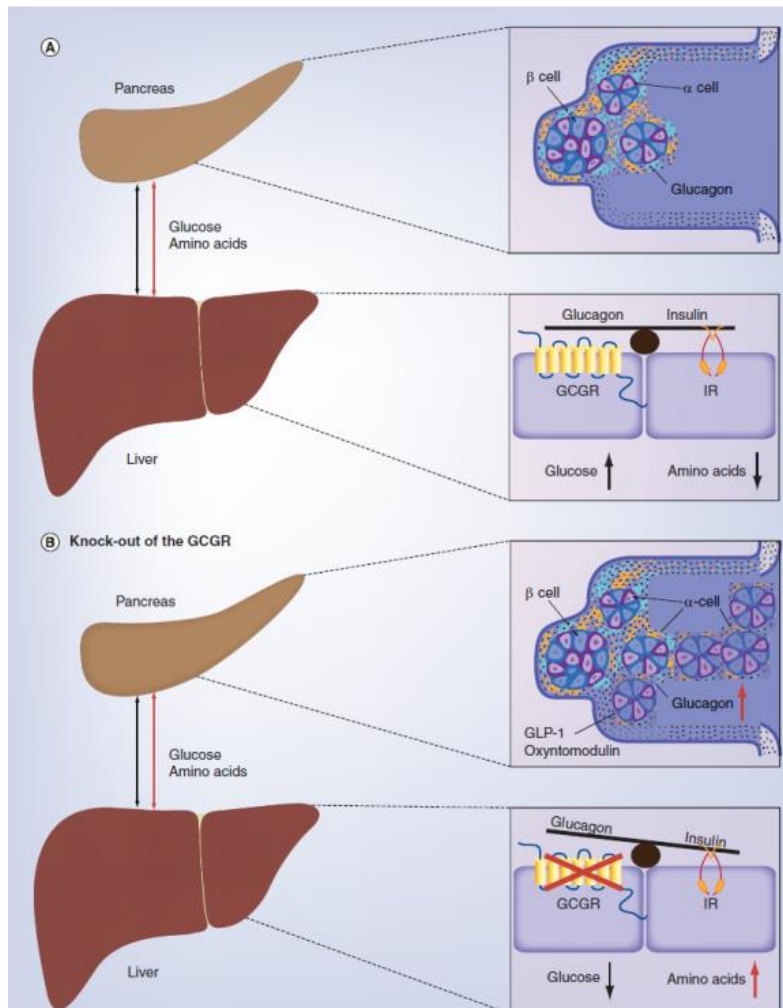
(A) Nekoliko faktora reguliše sekreciju glukagona; najviše

što je najvažnije glukoza, aminokiseline, gastrointestinalni peptidi, nervni sistem i eventualno peptidi izlučeni

iz ćelija alfa, beta i gama (regulacija intra-isleta), među kojima je somatostatin dobijen iz delta ćelija.

(B) Isti faktori kao u A prikazani su crvenim (inhibiraju sekreciju glukagona) ili crnom (stimulišu sekreciju glukagona). [16]





2. Metabolički efekti razgradnje receptora glukagona na osu hepato-pankreasu. (A) ilustruje efekte normalnog balansa između glukagona i insulina na jetru, i (B) ilustruje taj specifičan udarac jetre GCGR uzrokuje hiperaminoakidemiju, hipersekreciju glukagona (i potencijalno i druge proglukagonizovane peptide uključujući bioaktivne GLP-1 i okintomodulin) i eventualno hiperplaziju pankreasnih alfaćelija ali ne beta ćelije. [17]

## Reference:

1. Biohemija - Jovan Kavarić, Milan Miholjičić, Beograd
2. Guyton and Hall, Medicinska fiziologija, 11 izdanje, Savremena administracija, Beograd 2008.
3. Laboratorijska endokrinologija, Marina Stojanov, Beograd 2004. (248.,253.,255.)
4. Humana klinička endokrinologija, Dragoljub Slijepčević, Svetlana Vujović, Zoran Nestorović, Beograd 2002. (557-561)
- 5 . Tomassetti P et al. Zollinger-Ellison syndrome September 21, 2005 Volume 11 Number 35  
Preuzetosa: [https://www.researchgate.net/publication/7543030\\_Treatment\\_of\\_Zollinger-Ellison\\_Syndrome](https://www.researchgate.net/publication/7543030_Treatment_of_Zollinger-Ellison_Syndrome)  
Lečenje sindroma Zollinger-Ellison (PDF Download Available). Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/7543030\\_Treatment\\_of\\_Zollinger-Ellison\\_Syndrome](https://www.researchgate.net/publication/7543030_Treatment_of_Zollinger-Ellison_Syndrome) [pristupljeno 2. decembra 2017].
6. Neuro Endokrino Imunologija Olivera Ćirić, Mirela Budeć, Gordana Leposavić, Beograd 2006. (92.)
7. Cardio-Cerebrovascular Control and Research Center, Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China. hewenwenxxk@hrbu.edu.cn. 2017 Apr 14  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420122>
8. Hammersmith Medicines Research, Cumberland Avenue, London, NW10 7EW, UK.  
Eur J Clin Pharmacol. 2017 Feb;73(2):129-139. doi: 10.1007/s00228-016-2150-x. Epub 2016 Oct 29.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27796466>

mboyce@hmrlondon.com.

9. Vieira, E., Salehi, A. & Gylfe, E. Glucose inhibits glucagon secretion by a direct effect on mouse pancreatic alpha cells. *Diabetologia* 50, 370–379 (2007).

10. Knop FK, Aaboe K, Vilsboll T et al. Impaired incretin effect

and fasting hyperglucagonaemia characterizing Type 2

diabetic subjects are early signs of dysmetabolism in obesity.

*Diabetes Obes. Metab.* 14(6), 500–510 (2012).

11. Steenberg VR, Jensen SM, Pedersen J et al. Acute disruption

of glucagon secretion or action does not improve glucose

tolerance in an insulin-deficient mouse model of diabetes.

*Diabetologia* 59(2), 363–370 (2015).

12. Dunning, B. E. & Gerich, J. E. The role of alpha-cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocrine reviews* 28, 253–283, doi:10.1210/er.2006-0026 (2007)

13. Flodgren, E. et al. GPR40 is expressed in glucagon producing cells and affects glucagon secretion. *Biochemical and biophysical research communications* 354, 240–245, doi:10.1016/j.bbrc.2006.12.193 (2007).

14. Oskarsson, P. R., Lins, P. E., Ahre, B. & Adamson, U. C. Circulating insulin inhibits glucagon secretion induced by arginine in type 1 diabetes. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 142, 30–34 (2000).

15. *Klinicka pedijatrijska endokrinologija*, Božidar M. Bojović, Beograd, 536,537

16. Bagger JI, Knop FK, Holst JJ, Vilsboll T. Glucagon

antagonism as a potential therapeutic target in Type 2

diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 13(11), 965–971 (2011).

17. Campbell JE, Drucker DJ. Islet  $\alpha$  cells and glucagon- critical regulators of energy homeostasis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11(6), 329-338 (2015).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28655715>