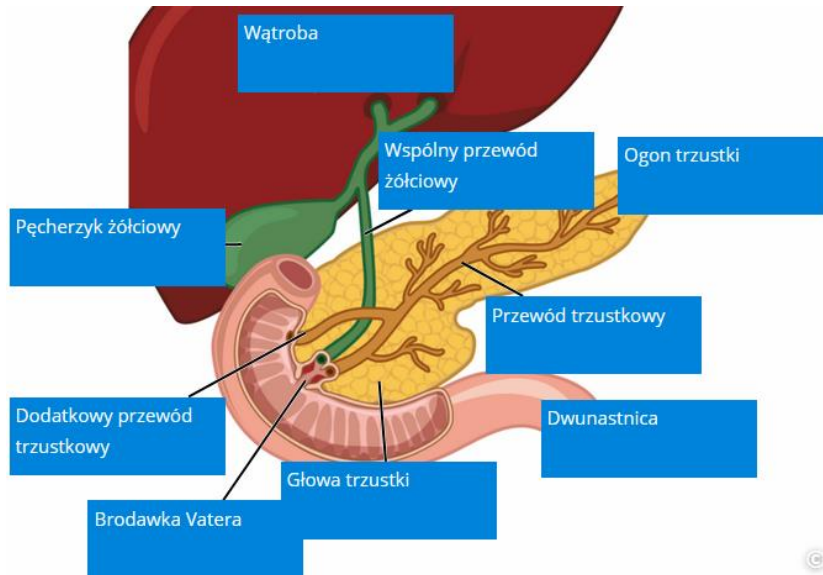


## TRZUSTKA

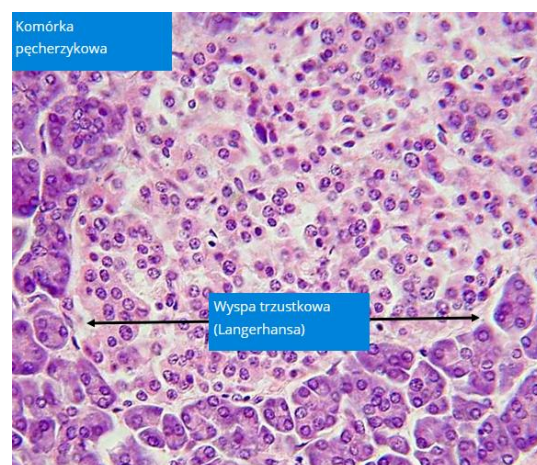
Trzustka jest gruczołem pełniącym rolę zewnątrzwydzielniczą (wytwarzanie soku jelitowego niezbędnego do trawienia) oraz wewnątrzwydzielniczą (wytwarzanie hormonów zaangażowanych w regulację poziomu glukozy).



(LabTutor, 2020)

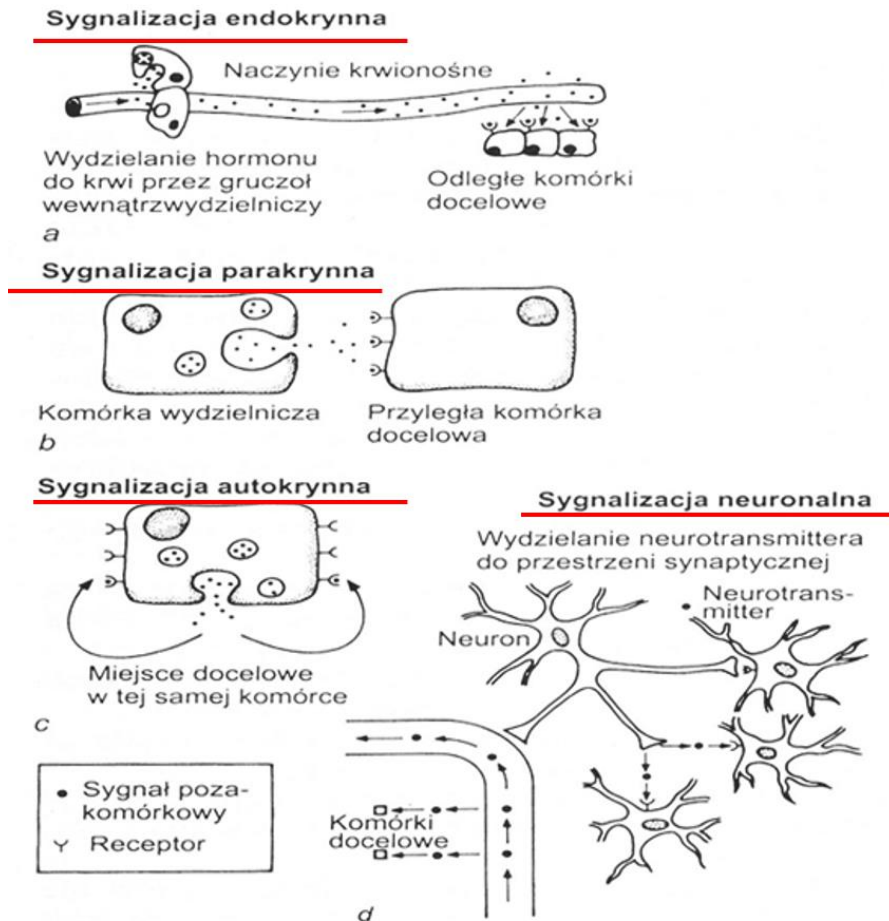
Komórki trzustki pełniące rolę wewnątrzwydzielniczą to tzw. wyspy trzustkowe (wyspy Langerhansa). Stanowią one zaledwie 1-2% masy trzustki, ale zbudowane są z różnych rodzajów komórek. Są to:

- Komórki A ( $\alpha$ , 20% wszystkich komórek wyspy) – odpowiadają za wytwarzanie i uwalnianie glukagonu
- Komórki B ( $\beta$ , 60-75%) – odpowiadają za wytwarzanie i uwalnianie insuliny
- Komórki D ( $\delta$ , 5%) – wytwarzają i uwalniają somatostatynę
- Komórki F (PP, 5-10%) – wytwarzają i uwalniają polipeptyd trzustkowy



(LabTutor, 2020)

Hormony działają na komórki docelowe, docierając do nich czterema drogami: endokrynną, parakrynną, neurokrynną i autokrynną. Hormony trzustki działają na drodze endo-, para- i autokrynniej.



**Ryc. 15.1.** Uwalnianie i działanie hormonów (sygnalizacja hormonalna) na drodze: *a* — endokrynniej — dokrewnej; *b* — parakrynniej — z miejsca uwalniania na komórki sąsiadujące; *c* — autokrynniej — w obrębie komórek uwalniających hormon; *d* — neurokrynniej — w odniesieniu do neurohormonów uwalnianych z zakończeń nerwowych i działających bezpośrednio na inne neurony lub za pośrednictwem układu krążenia na odległe komórki docelowe.

(Traczyk i Trzebski, PZWL, 2001)

## **HORMONY TRZUSTKI: AMYLINA, SOMATOSTATYNA, INSULINA I GLUKAGON**

### **Amylina:**

- jest wydzielana razem z insuliną z komórek B trzustki
- hamuje wydzielanie glukagonu, opróżnianie żołądka i apetyt
- zmniejsza wchłanianie glukozy w jelicie cienkim
- na drodze parakrynej hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu

### **Somatostatyna:**

- zmniejsza wydzielanie insuliny i glukagonu

### **Glukagon:**

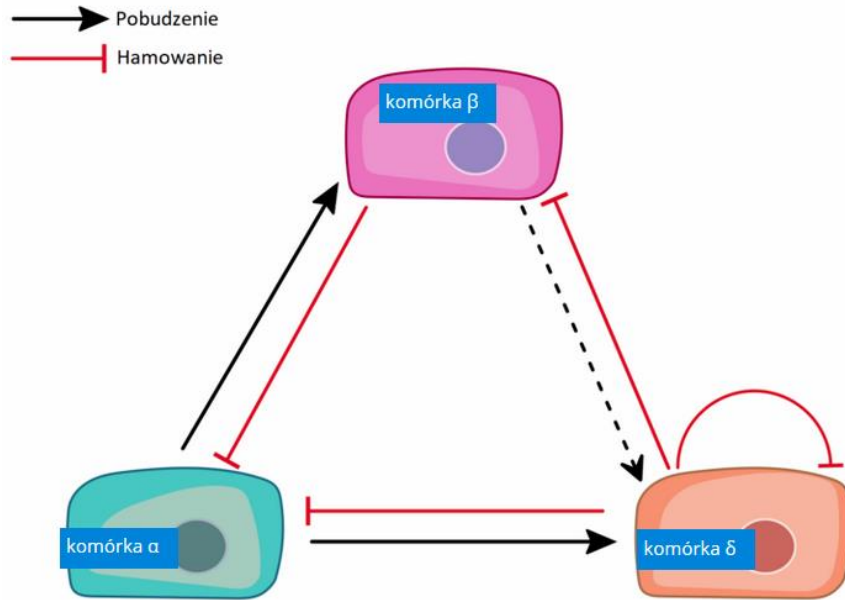
- działa przeciwnie do insuliny, podnosi poziom glukozy we krwi. Jest hormonem katabolicznym.
- nasila glikogenolizę (pobudza fosforylaze i rozpad glikogenu w wątrobie)
- nasila glukoneogeneze (nasila transport aminokwasow do wątroby)
- nasila lipolize (aktywuje lipaze prowadzac do wzrostu poziomu wolnych kwasow tuszczowych, FFA)
- hamuje glukokinaze (enzym zwiększajacy wychwytywanie glukozy przez hepatocyty)
- hamuje glikogenogeneze (hamuje syntetaze glikogenu)

### **Insulina:**

- działa przeciwnie do glukagonu, obniża poziom glukozy we krwi. Jest hormonem anabolicznym.
- wykazuje skutki szybkie (sekundowe czyli w ciągu kilku sekund od uwolnienia), pośrednie (minutowe) i opóźnione (godzinne):
- skutki szybkie to: zwiększenie transportu błonowego glukozy, aminokwasów, jonów  $K^+$  do komórek docelowych (głównie mięśnie i tkanki tłuszczowej; wykorzystuje transporter GLUT4)
- skutki pośrednie to: aktywacja syntetazy glikogenu (w mięśniach i wątrobie), zahamowanie fosforylasy glikogenu, nasilenie glikolizy (w mięśniach i wątrobie), nasilenie lipogenezy, zmniejszenie lipolizy (poziomu FFA), hamowanie glukoneogenezy (hamowanie enzymow katalizujacych ten proces)
- skutki opóźnione to stymulacja syntezy bialka

## Zależności między głównymi hormonami trzustki

Trzy główne hormony trzustki: insulina, glukagon, i somatostatyna pozostają w ścisłej zależności. Interakcje między hormonami przedstawia poniższy schemat.

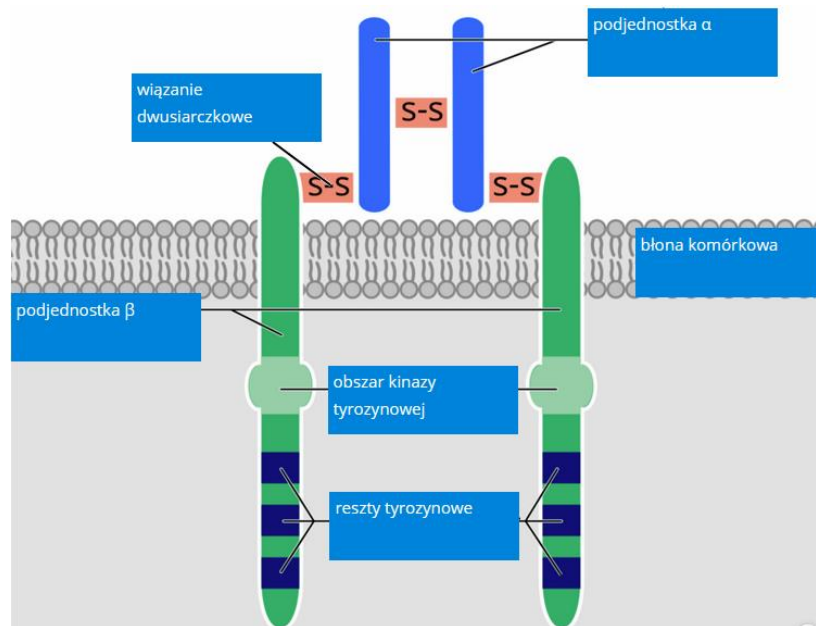


- Insulina uwalniana z komórek  $\beta$  hamuje wydzielanie glukagonu. Może to robić bezpośrednio (ciągła czerwona linia między komórkami  $\beta$  i  $\alpha$ ) albo pośrednio, stymulując wydzielanie somatostatyny (czarna przerywana linia między komórkami  $\beta$  i  $\delta$ ). Najnowsze badania wskazują na działanie pośrednie.
- Glukagon wydzielany z komórek  $\alpha$  stymuluje sekrecję insuliny i glukagonu.
- Somatostatyna uwalniana z komórek  $\delta$  hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu. Na drodze autokrynej wpływa też hamująco na wydzielanie "samej siebie".

(LabTutor, 2020)

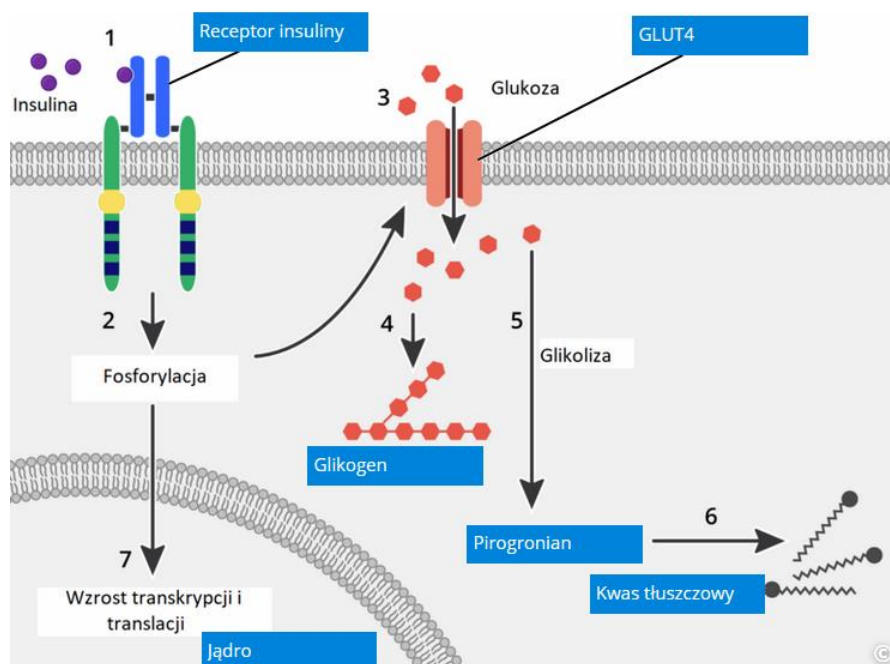
## RECEPTOR INSULINY

Receptor insuliny zbudowany jest z dwóch podjednostek  $\alpha$ , dwóch podjednostek  $\beta$  oraz tyrozyny, połączonych mostkami dwusiarczkowymi.



(LabTutor, 2020)

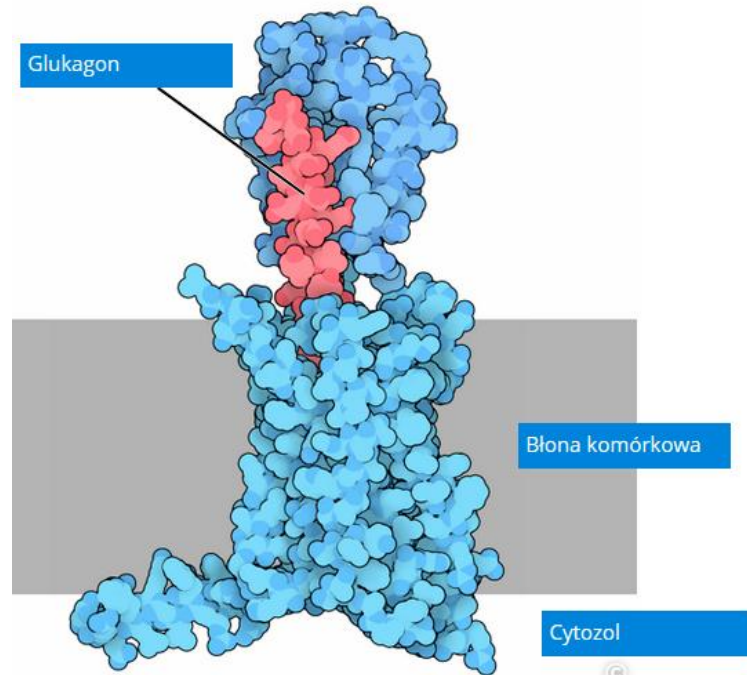
Połączenie insuliny z zewnątrzblonowym łańcuchem  $\alpha$  pobudza działanie kinazy tyrozynowej w podjednostkach  $\beta$  wywołując w nich autofosforylację grup tyrozynowych. Proces ten rozpoczyna fosforylację białek cytoplazmatycznych i zmianę funkcjonowania komórki.



(LabTutor, 2020)

## RECEPTOR GLUKAGONU

Receptor ten jest jednołańcuchową glikoproteiną przechodzącą przez błonę komórkową, związaną z białkiem G. Pobudzenie receptora aktywuje cyklazę adenylową a więc przekazywanie sygnału szlakiem cAMP. Receptory te znajdują się głównie w wątrobie, trzustce, sercu i komórkach tkanki tłuszczowej.



(LabTutor, 2020)

## TRANSPORT GLUKOZY

Glukoza jest wprowadzana do komórek przez dyfuzję ułatwioną albo, tak jak w nerkach i jelitach, na drodze aktywnego transportu wtórnego razem z jonami  $\text{Na}^+$  (na zasadzie symportu).

### Dyfuzja ułatwiona

Transport ten wymaga specjalnych przenośników, tzw. transporterów glukozy. W zależności od lokalizacji mamy różne transportery glukozy a sam transport wymaga obecności insuliny lub nie. **Transportery glukozy** (GLUT) są białkami błonowymi, które umożliwiają transport glukozy na drodze dyfuzji ułatwionej. Obecnie znamy ponad 10 różnych transporterów glukozy, które różnią się lokalizacją i zależnością działania od obecności insuliny.

Tabela 19-5. Transportery glukozy u ssaków

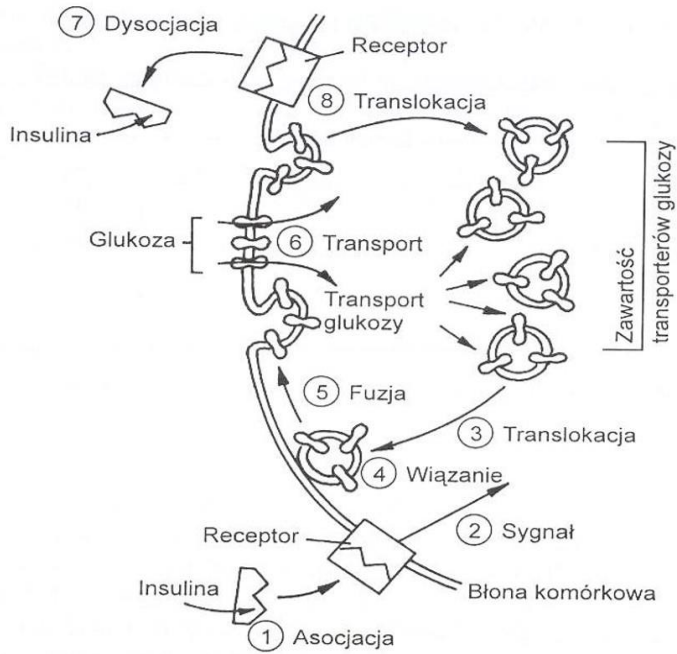
	Funkcja	$K_m$ (mM) <sup>1</sup>	Główne miejsce działania
<i>Transport wtórnie aktywny (kotransport Na<sup>+</sup>-glukoza)</i>			
SGLT 1	absorpcja glukozy	0,1–1,0	jelito cienkie, kanaliki nerkowe
SGLT 2	absorpcja glukozy	1,6	kanaliki nerkowe
<i>Dyfuzja ułatwiona</i>			
GLUT 1	podstawowe pobieranie glukozy	1–2	łożysko, bariera krew–mózg, mózgowie, erytrocyty, nerki, okrężnica, liczne inne narządy
GLUT 2	„czujniki” glukozy komórek B transport z wnętrza jelit i komórek nabłonka nerkowego	12–20	komórki B wysp trzustkowych, wątroba, nabłonek jelita cienkiego, nerki
GLUT 3	podstawowe pobieranie glukozy	< 1	mózgowie, łożysko, nerki, liczne inne narządy
GLUT 4	insulinozależne pobieranie glukozy	5	mięśnie szkieletowe i mięsień sercowy, tkanka tłuszczowa, inne tkanki
GLUT 5	transport fruktozy	1–2	jelito czcze, sperma
GLUT 6	żadna	–	pseudogen
GLUT 7	transporter glukozy-6-fosforanu w siateczce śródplazmatycznej	–	wątroba, inne tkanki (?)

<sup>1</sup>  $K_m$  oznacza takie stężenie glukozy, przy którym jej transport jest równy połowie transportu maksymalnego. Zmodyfikowano z: Stephens JM, Pilch PF: The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucose transporter. *Endocr Rev* 1995; 16: 529.

(Ganong, PZWL, 2007)

Kiedy organizm jest w stanie sytości, komórki pobierają i odkładają glukozę w cytozolu dzięki fosforylacji. W wątrobie i nerkach proces ten może zostać odwrócony, aby uwolnić glukozę do krwi. Około 4 godziny po posiłku organizm przechodzi w stan "na czczo", podczas którego substraty energetyczne są uwalniane ponownie do krwi, dostarczając potrzebnej energii. Komórki wątroby (hepatocyty) uwalniają glukozę z glikogenu (w procesie glikogenolizy) oraz wytwarzają glukozę z materiałów niewęglowodanowych (w procesie glukoneogenezy) dzięki czemu wewnątrzkomórkowy poziom glukozy rośnie. Glukoza opuszcza hepatocyty poprzez transportery GLUT2. Nerki również wytwarzają glukozę w procesie glukoneogenezy, ale zużywana jest ona raczej lokalnie. Powtarzające się cykle gromadzenia i uwalniania glukozy pozwalają utrzymać jej poziom w dość wąskim zakresie.

Insulina jest niezbędna do transportu glukozy w komórkach tkanki tłuszczowej (adipocytach), komórkach tkanki mięśniowej prążkowanej serca (kardiomiocytach) oraz komórkach mięśni szkieletowych. Kiedy insulina uwalniana jest do krwi, GLUT4 są wbudowywane w błonę komórkową, dzięki czemu mogą transportować glukozę do komórek.

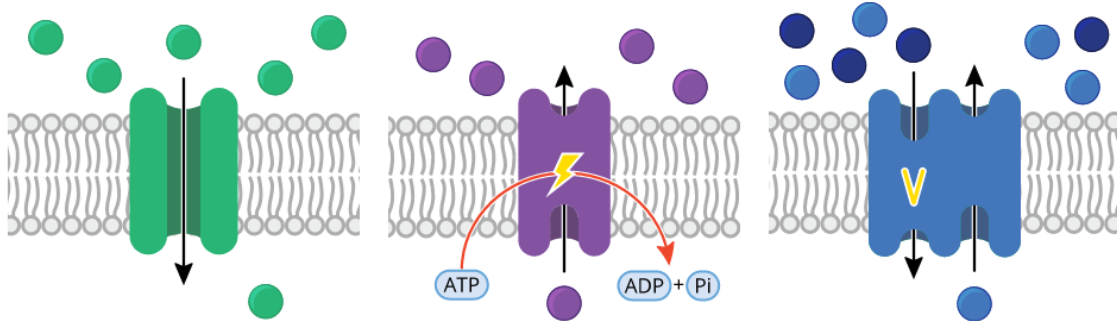


Ryc. 15.49. Model działania insuliny na transport błonowy glukozy. Cyfry oznaczają etapy działania insuliny na transport glukozy.

(Traczyk i Trzebski, PZWL, 2001)

## Aktywny transport wtórny z udziałem jonów Na<sup>+</sup>

### Rodzaje transportu błonowego



**Kanały** błonowe pozwalają na przechodzenie cząsteczek zgodnie z gradientem [elektrochemicznym](#). Jest to tzw. transport pasywny, który nie wymaga nakładu energii.

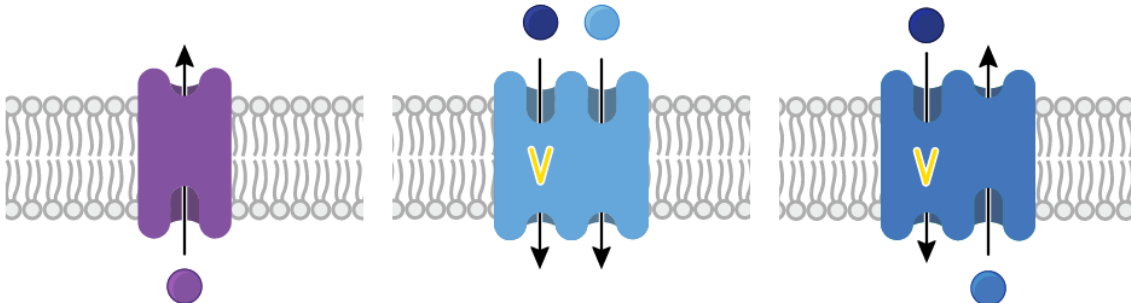
**Pierwotny (bezpośredni) transport aktywny** pozwala na przenoszenie cząsteczek wbrew gradientowi elektrochemicznemu i dlatego wymaga nakładu energii (ATP). Do tego rodzaju transportu należy uniport, symport i antyport.

**Wtórny (pośredni) transport aktywny** również wymaga nakładu energii. Transport jednej cząsteczki zgodnie z gradientem stężeń dostarcza energii do transportu innej cząsteczki. Na takiej zasadzie może działać symport i antyport.



## Białka transportujące

Białka transportujące są związanymi z błoną komórkową białkami zaangażowanymi w przenoszenie cząsteczek i jonów z i do komórki. Tysiące tych białek można podzielić na trzy kategorie, w zależności od zużycia energii i kierunku transportu substancji. Tym samym definiujemy różne rodzaje transportu błonowego.



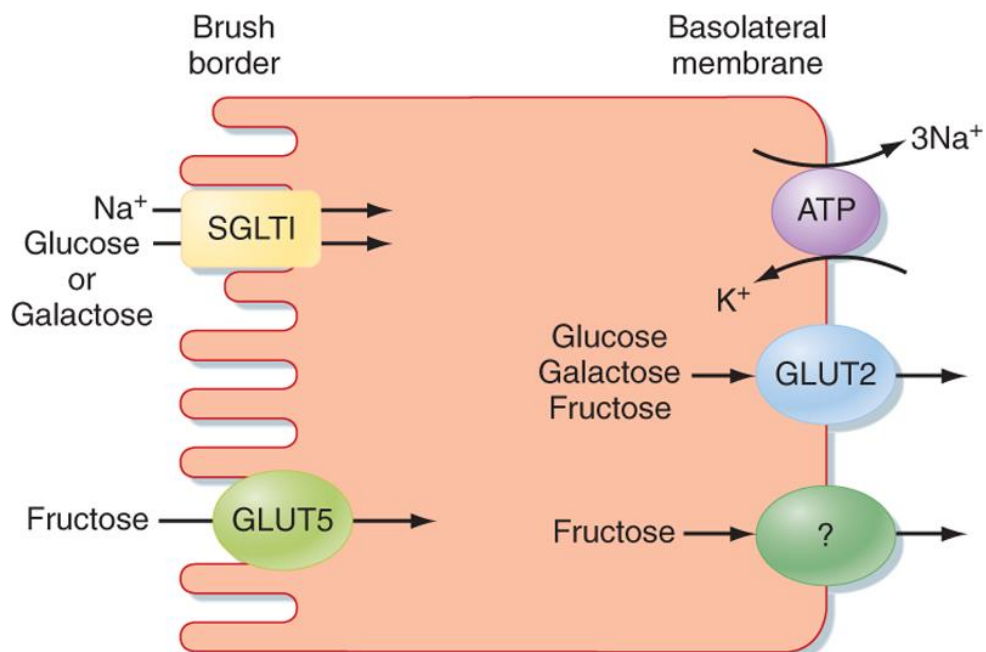
**Uniport** - pozwala na przeniesienie przez błonę komórkową jednej cząsteczki w jednym kierunku

**Symport** - przenoszenie dwóch różnych cząsteczek w tym samym kierunku

**Antiport** - przenoszenie dwóch różnych cząsteczek w przeciwnych kierunkach

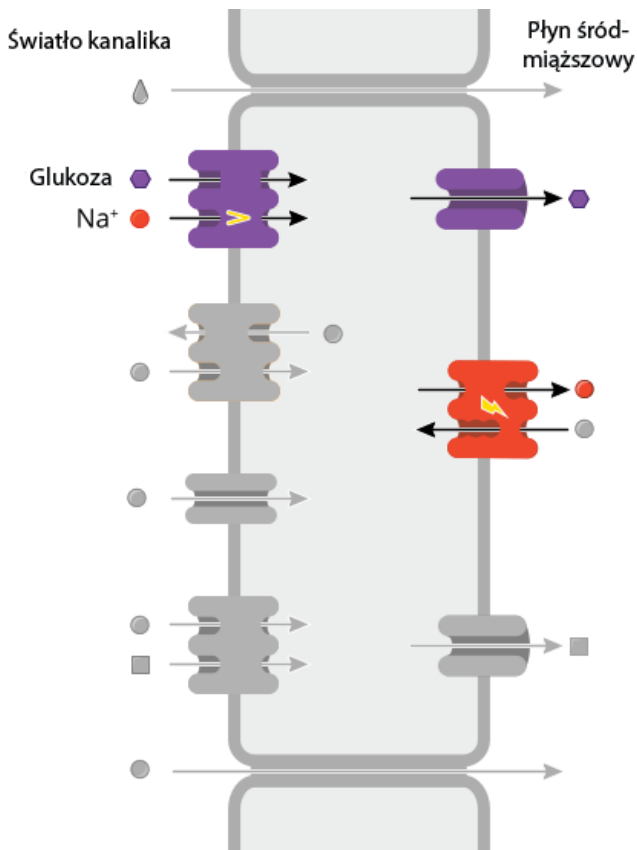
(LabTutor, 2020)

## Jelito cienkie - wchłanianie glukozy



Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.  
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## Nerki - reabsorpcja glukozy



W zależności od wielkości ciała, w ciągu doby przez każdą nerkę przepływa około 1400 L krwi. Z tego nerka odfiltruje 180 L wody, jony, glukozę i inne małe cząsteczki, ale większość z nich ulega reabsorpcji. Przefiltrowane substancje noszą nazwę filtratu. Podczas przepływu filtratu przez kanaliki nerkowe odzyskiwane są potrzebne substancje, w tym glukoza.

Normalnie glukoza ulega całkowitej reabsorpcji w kanalikach proksymalnych (bliższych) nefronu. Transport glukozy przez błonę kanalika odbywa się na zasadzie wtórnego transportu aktywnego, podczas którego glukoza wraz z jonami sodu jest przenoszona przez białka transportujące, tzw. kotransporterzy glukozowo-sodowe 2 (SGLT2). Glukoza wchodząca do komórki nabłonkowej kanalika nie jest metabolizowana lecz przenika do płynu śródmiąższowego na drodze dyfuzji ułatwionej, poprzez transportery GLUT2. Z płynu śródmiąższowego glukoza przenika do krwi

(LabTutor, 2020)

## WPLYW STRESU NA POZIOM GLUKOZY WE KRWI

Zasoby glikogenu w wątrobie wystarczają na utrzymanie poziomu glukozy przez około 1 dzień. Dlatego przy przedłużającej się głodówce następują inne zmiany metabolizmu, np. jeśli nie dostarczamy pożywienia dłużej niż 3 dni to zwiększa się produkcja glukozy przez nerki. Całkowita zawartość glikogenu w mięśniach jest znacznie większa niż w wątrobie. Jednakże mięśnie, w przeciwieństwie do wątroby, nie mogą uwalniać glukozy z powrotem do krwi. Jest ona wykorzystywana tylko przez te komórki mięśniowe, w których jest zgromadzona.

Podczas chronicznego stresu, nadnercza uwalniają hormon kortyzol. Powoduje to zmiany w metabolizmie podobne do tych, jakie pojawiają się podczas przedłużającego się głodzenia, m.in.:

- Uwalnianie glukozy z glikogenu (glikogenoliza)
- Uwalnianie kwasów tłuszczowych i glicerolu z trójglicerydów (lipoliza)
- Synteza glukozy z materiałów niewęglowodanowych (glukoneogeneza)
- Rozpad białek, dzięki czemu aminokwasy mogą być wykorzystane w procesie glukoneogenezy

Kortyzol sprawia również, że poziom glukozy we krwi utrzymywany jest na wyższym niż normalnie poziomie.

### Reakcja "walcz lub uciekaj"

Reakcja ta jest kombinacją procesów fizjologicznych, które pojawiają się w odpowiedzi na stres. Zmiany te przygotowują organizm do walki lub ucieczki. Są to m.in.:

- Zwiększone tempo oddychania
- Przyspieszona praca serca
- Zwiększony przepływ krwi do mięśni szkieletowych
- Zahamowanie uwalniania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki
- Nasilenie rozpadu trójglicerydów na glicerol i wolne kwasy tłuszczowe
- Zwiększone tempo metabolizmu tkanek
- Zwiększone uwalnianie glukozy z glikogenu w wątrobie i mięśniach
- Nasilenie procesu glukoneogenezy (w przypadku przedłużającego się stresu)

## SZLAKI METABOLICZNE

Nazwy procesów metabolicznych pochodzą z języka greckiego. Znając pochodzenie wyrazów (ich etymologię) łatwiej jest zapamiętać ich znaczenie.

Gluko- or gliko- pochodzą od greckiego słowa *glykys* oznaczającego "słodki".

Geno- pochodzi od greckiego słowa *genesis* oznaczającego "narodziny, powstanie".

Lipo- pochodzi od greckiego słowa *lipos* oznaczającego "tłuszcz".

Lysis pochodzi od greckiego słowa *lyein* oznaczającego "odczepiać, tracić".

Neo- pochodzi od greckiego słowa *neo* oznaczającego "nowy".

Tym samym, glikogenoliza (glico + geno + lysis) oznacza uwalnianie glukozy z materiałów źródłowych (glikogenu).

(LabTutor, 2020)

Glukoneogeneza – synteza glukozy de novo, z materiałów nie węglowodanowych

Glikogenoliza – uwalnianie glukozy z glikogenu

Glikogenogeneza – synteza glikogenu z glukozy

Lipogeneza – synteza trójglicerydów z wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu

Lipoliza – rozpad trójglicerydów

## CUKRZYCA

Prawidłowy poziom glukozy we krwi, na czczo, wynosi 70-90 mmol/L. Utrzymujące się wartości wyższe mogą świadczyć o cukrzycy.

Tabela 1.1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Glikemia przygodna — oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku	Glikemia na czczo — oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT) według WHO
<b>Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej</b>		
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca* (gdy występują objawy hiperglikemii, takie jak: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → → prawidłowa glikemia na czczo 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → → nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → → cukrzyca*	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → → prawidłowa tolerancja glukozy (NGT) 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → → nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → → cukrzyca*

IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia

\*Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia)

Tabela: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016

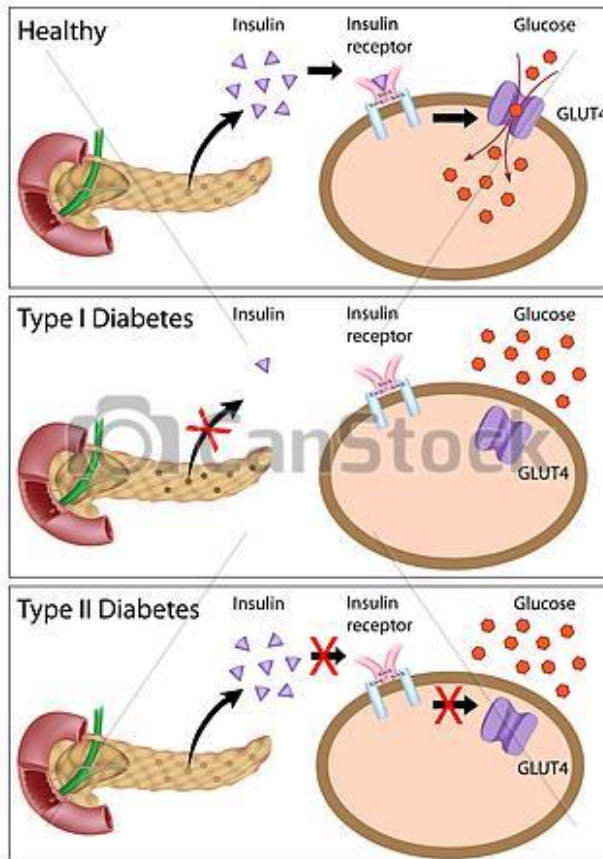
www.kreatorniazmian.pl

Cukrzyca jest zaliczana do chorób cywilizacyjnych. Jest to choroba metaboliczna charakteryzująca się zwiększonym stężeniem glukozy we krwi (hiperglikemią), która wynika z uszkodzenia wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy powoduje wiele powikłań, takich jak uszkodzenie, zaburzenie czynności i niewydolność różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Główne typy cukrzycy to cukrzyca typu I, II i cukrzyca ciążowa. Cukrzyca może wystąpić w każdym wieku. 20% wszystkich przypadków zachorowań na cukrzycę to cukrzyca typu I, natomiast większość to cukrzyca typu II.

**Cukrzyca typu I** (potocznie insulinozależna) wynika z braku insuliny. Komórki beta trzustki są niszczone najczęściej przez proces autoimmunologiczny (pojawiają się przeciwciała przeciwwypowe przeciwko różnym antygenom, czyli fragmentom komórek  $\beta$  trzustki), co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Najczęściej pojawia się u dzieci i młodzieży oraz u osób poniżej 30. roku życia, ale w 10–15% może wystąpić później. Początek choroby następuje najczęściej między 12 a 15. rokiem życia. Cukrzyca ta ma podłoże genetyczne.

**Cukrzyca typu II** to oporność na insulinę lub względny niedobór insuliny. Jest spowodowana postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny w warunkach insulinooporności, czyli zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę. Choroba ta może być uwarunkowana genetycznie (najczęściej dziedziczenie wielogenowe), ale decydującą rolę odgrywają czynniki środowiskowe – otyłość (zwłaszcza brzuszna) i mała aktywność fizyczna. Cukrzyca ta jest czasem określana mianem insulinoniezależnej, ponieważ na początku choroby chorzy nie muszą przyjmować insuliny, a leczenie polega na zmianie stylu życia (zmniejszenie masy ciała, aktywność fizyczna) i przyjmowaniu leków doustnych.

**Cukrzyca ciążnych** (cukrzyca ciążowa) to każdy stan hiperglikemiczny (nieprawidłowa glikemia na czczo, nietolerancja glukozy lub cukrzyca) pojawiające się u zdrowych dotąd kobiet w ciąży. Stanowi ono zagrożenie dla płodu, a ponadto u 30-45% kobiet, u których stwierdzano cukrzycę ciążnych, w ciągu najbliższych 15 lat rozwija się cukrzyca typu II. Występujące w czasie ciąży zwiększenie stężeń hormonów o działaniu przeciwnym do insuliny prowadzi do insulinooporności, wzrostu zapotrzebowania na insulinę i zwiększenia dostępności glukozy dla rozwijającego się płodu – w efekcie tych zmian adaptacyjnych zwiększa się ryzyko zaburzeń gospodarki węglowodanowej.



© Can Stock Photo - csp11194285