

Zgubna biochemia cukru

Wykład prof. dr hab. Waldemara Karnafla, kierownika Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii AM w Warszawie, zanotowała Ewa Biernacka.

Czy mogłabym prosić o przystępny dla „zwykłego” śmiertelnika wykład na temat biochemicznego podłoża patogenezы cukrzycy, w którym omówiłby Pan Profesor elementy składowe prawidłowego procesu działania insuliny oraz kolejne fazy zaburzeń prowadzące do stanów przedcukrzycowych i klinicznie jawnej cukrzycy? Gdybyśmy zaczęli od insuliny...

Insulina

Insulina jest bardzo starym, w rozwoju gatunków, hormonem – budującym, anabolicznym, wpływającym na wszystkie funkcje organizmu. Bez insuliny nie ma istnienia, nie ma życia. Jest potrzebna do funkcjonowania mózgu, do rozwoju płodu. Bierze udział w gospodarce węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej organizmu. Pod jej nadzorem są więc takie procesy, jak utylizowanie glukozy, synteza: glikogenu, DNA, białka i wolnych kwasów tłuszczowych, zużytkowywanie aminokwasów, transport jonów, hamowanie lipolizy (spalania tłuszczów) i glukoneogenezy (produkcji glukozy de novo) oraz apoptozy (zaprogramowanej śmierci komórki). Na temat niezwykle skomplikowanego działania receptora insulinowego na reakcje biochemiczne jest rocznie ok. 1500 doniesień naukowych.

Insulina rządzi w czasie dnia, tańcząc wokół tego, żeby stężenia cukru były optymalne – tzn. nie za wysokie i nie za niskie. Organizm ma doskonały program genetyczny, wie, że dla niego niedobry jest zarówno za wysoki, jak i za niski cukier. Dlatego hormon ten pilnuje poziomu cukru jak żrenicy oka. W nocy stężenie glukozy jest stabilne, insulina śpi, jest tylko jej maleńkie cykliczne wydzielanie.

Jak działa insulina? W środku trzustki są zgrupowane komórki B, a na zewnątrz komórki A. Wydzielający się hormon insuliny działa na komórki A, które produkują glukagon, w ten sposób hamując jego wydzielanie. Gdy insulina dociera do wątroby, hamuje tam produkcję glukozy de novo.

A jak wygląda wydzielanie insuliny w komórce B? Ta komórka to – w warunkach prawidłowych – najczulszy, najbardziej precyzyjny sensor świata. Glukoza dochodzi do komórki B, co powoduje, że zmienia się układ nukleotydów ADP do ATP, co z kolei powoduje zamknięcie kanału potasowego ATP-zależnego, a na skutek tego następuje zmiana stanu elektrycznego błony komórkowej. Wtedy otwiera się kanał wapniowy, wapń wchodzi do komórki, gdzie „czeka już” insulina w postaci ziarnistości, a następnie jest wydzielona drogą egzocytozy na zewnątrz. Wydzielanie insuliny jest dwufazowe. Faza pierwsza to natychmiastowa odpowiedź po dotarciu do trzustki pierwszej porcji glukozy czy aminokwasów. Faza druga jest odsunięta w czasie, trwa znacznie dłużej i zależy od wielkości posiłku oraz sprawności komórek B.

Na prawidłowe funkcjonowanie wysp trzustkowych składają się: wczesna faza wydzielania insuliny, czyli szybki nagły jej wzrost, początek 1-3 min. po wzroście glikemii, powrót do wartości podstawowych po ok. 10 min. Druga fizjologiczna faza to insulina wydzielana wolno na stałym poziomie, co powoduje hamowanie wątrobowej produkcji glukozy, ograniczenie poposiłkowej glikemii, ograniczenie późnej hiperinsulinemii. Ta druga faza trwa od kilku minut do godziny, pochodzi z insuliny wytwarzanej de novo, a utrzymuje się tak długo, jak długo podwyższona jest glikemia. Ziarnistości pracują stale, jeśli spożywamy kilka – co najmniej trzy, a dla chorego na cukrzycę najlepiej pięć – niewielkich posiłków. Organizm wtedy optymalnie korzysta z pierwszej fazy wydzielania insuliny, a wyspy trzustkowe nie muszą nadmiernie pracować. W cukrzycy typu 2. następuje zanik pierwszej fazy i opóźnienie drugiej fazy, spłaszczenie lub zanik oscylacyjnego wydzielania insuliny, ilościowe zaburzenie jej wydzielania, nadmiar prekursorów insuliny.

Insulina powstaje z proinsuliny, a ta działa aterogennie (miażdżycorodnie) i kilkakrotnie słabiej, mniej efektywnie niż insulina i u chorych na cukrzycę jest jej zbyt dużo. U zdrowego człowieka jest jej tylko kilka procent, u chorego na cukrzycę typu 2. może jej być aż 30%. Gdy w organizmie jest spadek insuliny, albo na skutek insulinooporności występuje niemożność jej działania a glukagonu jest dużo, to stymuluje on wątrobową produkcję glukozy i np. w kwasicy ketonowej wątroba produkuje jej w nadmiarze, nawet 700 g w ciągu kilku godzin.

Glukagon

Nocą „króluje” glukagon wydzielany przez komórki A wysp trzustkowych. Jest hormonem antagonistycznie działającym wobec insuliny, czyli podwyższa poziom cukru we krwi. Powoduje zmianę energii pochodzącej z trzech magazynów organizmu w glukozę, uruchamiając proces przemiany zmagazynowanych węglowodanów. Glukagon jakby uzupełnia insulinę. Jej wyrzut hamuje jego wydzielanie. W nocy insuliny jest bardzo mało, glukagonu dużo.

Co robi glukagon? Przede wszystkim rozpuszcza tłuszcze, powodując, że triglicerydy wypływają z komórek tłuszczowych i powstają z nich wolne kwasy tłuszczowe oraz glicerol – jeden z produktów potrzebnych do tworzenia glukozy de novo. Drugim takim produktem jest kwas mlekowy, powstający z krwinek czerwonych. Kolejnym jest alanina, powstająca z mięśni. Z tych trzech substratów „uruchomionych” przez glukagon powstaje glukoza de novo - drogą glukoneogenezy.

Magazynowanie energii

Przemiana węglowodanów z pożywienia umożliwia magazynowanie w postaci glikogenu i jego użytkowanie w celu utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi i jako źródło energii. Magazyny energii w organizmie to wątroba (75 g glikogenu), mięśnie szkieletowe (400 g, czyli pięć razy więcej) i tkanka tłuszczowa - w tym tkanka tłuszczowa trzewna, dzięki której przetrwaliśmy jako gatunek; pozwalała przetrwać okresy głodu, ale teraz, przy obfитоści jedzenia jest zbędna; jest nie tylko magazynem, wydziela też 40 różnych substancji – obecnie nauka bardzo stara się poznać jej endokrynną funkcję.

Na przykład 70-kilogramowy mężczyzna musi w ciągu godziny wyprodukować 10 g glukozy. Taka jej ilość jest potrzebna do podtrzymania funkcji życiowych podczas snu, kiedy organizm nie pełni żadnych funkcji. Z tej puli 6 g idzie do mózgu, a 4 g do wszystkich innych narządów ciała.

Nasze magazyny energii pozwalają na funkcjonowanie organizmu w dzień i nocą. Tkanka tłuszczowa to spiżarnia 12 tys. kalorii, glikogen wątrobowy to zapas 75 g, a mięśnie gromadzą go 400 g. Jedna trzecia glukozy de novo powstaje też w nerkach. Glikogen w wątrobie jest różny od tego w mięśniach. Ten pierwszy organizm może zmienić w glukozę w razie potrzeby w każdej chwili, do przetworzenia tego w mięśniach może wyzwolić jedynie, spalając go. Dlatego tak ważny jest wysiłek fizyczny.

Glukoza krążąca po posiłku w organizmie jest – po uwolnieniu na skutek działania insuliny odpowiednich enzymów – w odpowiednim czasie wchodzi do magazynów - w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej. Każdy nadmiar pożywienia, który nie ulega spalaniu, jest tam magazynowany

Patogeneza cukrzycy

Jeśli za punkt zero przyjmujemy moment rozpoznania cukrzycy typu 2., to średnio już osiem lat przedtem funkcja komórek B zaczyna słabnąć. Funkcjonuje połowa wysp trzustkowych. Potem każdego roku 5% tych jeszcze działających wysp ulega dewastacji i zaczyna ich brakować. W momencie zdiagnozowania choroby połowa chorych ma już późne powikłania cukrzycy wynikające m.in. z hiperglikemii.

Tak długo, jak glukoza jest magazynowana i jej stężenie we krwi wraca do normy po posiłku, tak długo nie występuje cukrzyca.

Otyłość zmienia się w jawną cukrzycę, przechodząc przez różne stopnie upośledzenia tolerancji glukozy. Fazy patogenezы cukrzycы to – normoglikemia, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otwarta cukrzyca. Do tego momentu organizm stara się nadrobić braki insuliny, produkując jej coraz więcej i więcej, żeby przezwyciężyć insulinooporność, czyli zmniejszenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę prowadzące do zwiększenia wydzielania insuliny przez komórki trzustki. U chorego na cukrzycę system wchodzenia glukozy do magazynów zawodzi i wydłuża się. Przed rozpoznaniem cukrzycы średnio przez osiem lat występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej – ich istotą jest to, że spichrzanie do magazynów nie mieści się w przewidzianych sekwencjach czasowych. Ten stan przedcukrzycowy, zwany „prediabetes”, może się przejawiać nieprawidłową glikemią na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy. Nie boli. Nie daje żadnych dolegliwości. Chory nic nie wie o swojej chorobie. Gdyby wiedział, miałby szansę coś naprawić.

Genotyp sprzed 30 tysięcy lat

W patogenezie cukrzycы siła genów to 25%. Na liście genów-kandydatów odpowiedzialnych za tę chorobę jest ok. 400 podejrzanych. 75% to wpływ środowiska, czynników zewnętrznych i stylu życia. Zostaliśmy zaprogramowani 30 tys. lat temu. Nasz program genetyczny nie zmienił się, zmienił się świat. W neolicie jedliśmy 10 razy mniej cukru i soli, więcej tłuszczów, ale nienasyconych (dziczyznę, która zawiera dużo mniej tłuszczów nasyconych od innych mięs), a przede wszystkim ruszaliśmy się. W dawnej historii naturalnej tradycyjnych populacji przy nieregularnej dostępności pożywienia i okresach głodu osobnicy, którzy mieli większy apetyt, lepiej magazynowali i używali energię, przetrwali dzięki tkance tłuszczowej trzewnej – dzięki niej, wytworzywszy insulinooporność, oszczędzali energię na czas głodu (tzw. oszczędny genotyp). Inni ginęli. Dziś przy dostępności pożywienia oszczędzanie energii jest niekorzystne.

W cukrzycы typu 2. przede wszystkim jest insulinooporność, na skutek tego, że jesteśmy otyli. Organizm musi ją pokonać, dlatego wyspy trzustkowe produkują coraz więcej insuliny, ale jest ona nieefektywna, a wyspy B zużywają się. U osób szczupłych insulinooporność wynosi 15%, u otyłych może dochodzić do 60%. Jedyny ratunek to zmniejszanie otyłości, a wraz z tym insulinooporności. Potem następuje hiperinsulinemia, nietolerancja glukozy z podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych, zaburzenia wydzielania insuliny, hiperglikemia i cukrzyca typu 2., a po 15 latach pełen rozwój powikłań cukrzycы. U jednej trzeciej osób rozwija się cukrzyca, u jednej trzeciej w dalszym ciągu jest nieprawidłowa glikemia, a u jednej trzeciej normalizuje się glikemia na czczo i w dwie godziny po posiłku – i cukrzyca się nie pojawia.

Teorie

Jakie są powody zaburzeń wydzielania insuliny i insulinooporności? Same znaki zapytania! Jedna z teorii głosi, że gdy glukozy jest za dużo, to jest dużo wolnych kwasów tłuszczowych, z powodu których komórce B dużo trudniej jest produkować insulinę na skutek tzw. glukotoksyczności.

Teoria lipotoksyczności z kolei zakłada, że w momencie, gdy organizm nie może zużytkować triglicerydów, insulinooporność sprawia, że nie może sobie poradzić z tłuszczem, więc powstaje dużo wolnych kwasów tłuszczowych, co powoduje, że w komórce B powstaje dużo triglicerydów, potem ceramidów i to one powodują apoptozę komórek B.. Dlatego gdy stwierdzamy, że pacjent ma za wysoki poziom lipidów we krwi obwodowej, pierwszym warunkiem poprawy jest redukcja tłuszczów. U chorych na cukrzycę zaburzenia lipidowe są pięć razy częstsze niż u osób bez cukrzycы. W komórce B gromadzi się wówczas 100 razy więcej lipidów, które paraliżują jej funkcję.

Na skutek chorób gruczołów dokrewnych powodujących różne endokrynopatie, czyli nadmiar hormonów o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny powodujący hiperglikemię, może powstać cukrzyca wtórna, którą nieraz trudno odróżnić od pierwotnej. Najczęstszymi endokrynopatiami są m.in. choroby tarczycы, guzy i

nadczynność nadnerczy, hiperandrogenizm, guzy hormonalnie czynne trzustki; zespół policystycznych jajników może powodować insulinooporność; działanie diabetogenne ma ok. 80 leków: psychotropowych, środków antykoncepcyjnych, leków odwadniających, np. stosowanych na nadciśnienie tętnicze, beta-blokerów.

Cywilizacja cukru

Na świecie z powodu otyłości umiera ok. 1 mln osób. W Polsce ok. 30 tys. Siedzimy, korzystamy z mechanizacji w domu i w pracy, media bombardują nas, zachwalając jedzenie. Zjadamy dużo cukru i produktów wysoko przetworzonych, łatwo przyswajalnych. Po epidemii otyłości spowodowanej takim trybem życia, w ćwierć wieku później idzie epidemia cukrzycy typu 2. W Stanach Zjednoczonych w 2003 r. 30% populacji była otyła. Za 25 lat będzie to 100%. Dziś jest tam 7,5% chorych na cukrzycę. Dobrym przykładem wpływu środowiska na jej patogenezę jest casus Indian Pima. Rozdzielili się 700 lat temu. Jedni zostali w Arizonie, drudzy powędrowali w góry północnego Meksyku. Ci w Arizonie stopniowo przejęli zachodni styl życia, ci drudzy żyli w zgodzie z naturą – 10 razy więcej wysiłku fizycznego, dieta dużo uboższa. Podczas gdy na początku XX w. wskaźnik zapadalności na cukrzycę wśród Indian w Arizonie był taki sam jak w populacji ogólnej, to w końcu wieku okazało się, że połowa wśród nich jest otyła i ma cukrzycę. Wniosek jest prosty – jesteśmy nieprzystosowani do życia w warunkach, w jakich żyjemy. Ludzkość kopie sobie grób! Jesteśmy ofiarami cukru!

Prof. dr hab. n. med. Waldemar Karnafel, od 1997 r. kierownik Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie. Studia 1961-1966 na Wydziale Lekarskim AM w Warszawie, 1972 I st. specjalizacji z chorób wewn., 1975 II st. z chorób wewn., 2002 z diabetologii. 1969-1970 pracował w I Oddziale chorób Wewnętrznych Centralnego Szpitala Klinicznego MSW. Od 1970 r. związał życie z III Kliniką Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie, kierowaną wówczas przez prof. Artura Czyżyka; 1975-1976 przebywał na stypendium w Instytucie Kardiologicznym w Meksyku. 1970-2004 asystent, adiunkt, profesor (od 1997) w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii AM w Warszawie. Od 1992 r., uczestniczy w badaniach klinicznych, w tym w zakresie diabetologii (obecnie w Klinice pod jego kierunkiem prowadzonych jest osiem badań). W dorobku naukowym ma 220 pełnych prac.

Źródło: <http://www.diabetyk.pl/cukrzyca/profilaktyka/zgubna-biochemia-cukru.html>