

Endokrinologi

- Blodsukkerets regulation
- Pancreas

Langerhanske øer

Opdaget i 1869 af Paul Langerhans. Der findes ca. 1 million spredt i pancreas, med en samlet vægt på 1 g. Deles op i 4 typer:

- α -celler (20 %) secernerer glukagon
- β -celler (70 %) secernerer insulin
- PP-celler (lidt) secernerer pancreatisk poly-peptid
- δ -celler (10 %) secernerer somatostatin

β -cellerne ligger som centeret i de langerhanske øer. Udenom ligger som en kappe α -cellerne og δ -cellerne med spredte PP-celler. Inderst er β -cellerne kun i kontakt med hinanden men i periferien er de i kontakt med de øvrige endokrine celler. Kontakten består af gap junctions, desuden udøves parakrin kommunikation. Arterierne løber ind til β -cellerne hvor de danner fenestrede kapillærer og løber derefter ud til de øvrige endokrine pancreasceller. De langerhanske øer er rigt nervøst innerverede med såvel sympatiske som parasympatiske fibre. Desuden findes der også peptiderge nerver (neurocrin sekretion).

Insulins biosyntese

Insulin laves i β -cellerne. Er et peptidhormon (MW=6000). Består af 2 kæder en α -kæde og en β -kæde holdt sammen af disulfidbroer.

Bliver syntetiseret som preproinsulin. Transcriptionen og translationen er under kontrol af blodsukkerkoncentrationen, således at tærsklen for syntese er mindre end for sekretion. Herved sikres en vis basal insulinsyntese selv ved relativt lave blodsukre. I det endoplasmatiske reticulum spaltes signalpeptidet fra dannende proinsulin, bestående af α -kæden, β -kæde, og et forbindelsesstykke c-peptidet (Connecting Peptide). C-peptidets opgave er at sikre sig en korrekt foldning af insulinet.

Insulinfrigørelse

Insulinsekretionen reagerer inden for et minut på ændringer i glucose koncentrationen i blodet.

Glucose trænger rimeligt nemt ud i interstitialvæsken, og ved hjælp af en speciel glucose transport protein **Glut 2** i betacellens cellemembran holdes den intracellulære glucose koncentration identisk med den ekstracellulære. Inde i cellen virker glucosen som substrat for **glucokinase** hvis produkter virker som en slags "second messenger" i insulinfrigørelsen. Disse lukker ATP afhængige K^+ kanaler, hvorved betacellen depolariseres, og lukker op for spændingsafhængige Ca^{++} kanaler. Ca^{++} aktiverer mikrotubuli der transporterer sekretoriske vesikler indeholdende insulin til cellemembranen hvor de secernerer ved exocytose.

Insulins receptoren

Insulin binder til en insulinreceptor (MW=300000). Denne består af to α -kæder og to β -kæder. Insulinet binder til α -kæderne hvorved β -kæderne fosforyleres. Herved virker de som en proteinkinase som fosforylerer mange andre enzymer i cytoplasmaet. Inden for sekunder efter at insulinet har bundet sig til receptoren, bliver cellemembranen stærkt permeabel for glukose, formodentligt via et glucosetransport protein. Endvidere øges permeabiliteten for aminosyrer, K^+ , PO_4^{2-} og Mg^{2+} . Insulin + receptor komplekset bliver optaget ved endocytose, og receptoren bliver enten nedbrudt, gemt eller recyclet. Kun 5% af receptorerne skal besættes for at opnå fuld effekt.

Insulins virkninger

Insulinets hovedvirkningssteder er lever, muskler og fedtvæv.

Leveren er kroppens glukosetermostat. Leveren fjerner glucose ved højt blodsukker, og frigiver glucose ved lavt blodsukker. Dette er vigtigt da hjernen er afhængig af en konstant glucose tilførsel. Under kort faste dannes glucose ved glykogenolyse og gluconeogenese. Inden for 24 timer er glykogendepoterne tømte, hvorefter ketonstoffer bliver brugt.

Insulin hæmmer lever fosforylase der nedbryder glykogen, og stimulerer glucokinase der fosforylerer glucose, hvorefter glucosen ikke kan trænge ud af cellen igen. Hvis der er mere glucose end leveren kan omsætte til glykogen, omdannes det overskydende til frie fedtsyrer

Overskydende sukker bliver til pyruvat og derefter til acetyl-CoA der er substrat for fedtsyresyntesen. I leveren bliver fedtsyrerne koblet som triglycerider og transporteret rundt.

Insulin stimulerer perifert i karrene lipoprotein lipase der fraspalter de frie fedtsyrer, således at de kan optages direkte i fedtvævet.

Insulin hæmmer fedtcellernes lipase således at frigivelsen af frie fedtsyrer mindskes.

Insulin stimulerer aminosyretransporten ind i cellerne, øger proteindannelsen ved at øge transskriptionen og translationen. Insulin hæmmer katabolismen af proteiner, dvs. altovervejende anabolt.

Muskelvæv er under hvile ikke særligt afhængigt af glucose, men af fedtsyrer. Dette skyldes at cellemembranen er relativt impermeabel for glucose. Under arbejde bliver cellemembranen permeabel (insulinafhængig) og glucose bruges som energi. Efter glucoseholdigt måltid, frigives insulin der også basalt øger muskelcellernes permeabilitet for glucose. Hvis musklen ikke arbejder og bruger glucose, opbevares dette i musklen som glykogen. Dette kan bruges også ved anaerobt arbejde hvor glykogenet omdannes til laktat uden oxygen.

I hjernen er glucose permeabelt selv uden insulin. Hjernen bruger glucose som overvejende energikilde hvorfor det er vigtigt at holde et vist basalt niveau.

Insulin virker synergistisk på vækst med væksthormon og begge er nødvendige for normal vækst.

Kontrol af insulinsekretion

Under fastende blodsukkerkoncentrationer (3-4.5 mM) er insulinsekretionen minimal. Efter indgift af f.eks. intravenøs glucose stiger insulinkoncentrationen bifasisk. Først en kraftig peak der skyldes frigivelse af præformede insulin granula fra β -cellerne.

Herefter falder insulinindholdet i blodet efterfulgt af en længerevarende top, der skyldes de novo syntese fra β -cellerne.

Aminosyreindtagelse har en supraadditiv effekt med glucose på insulinsekretionen. Alene øger de dog ikke insulinsekretionen ret meget.

Gastrin, cholecystokinin, sekretin og GIP, øger insulinsekretionen. Kan virke så hurtigt ved fødeindtagelse at insulinsekretionen stiger før kulhydraterne optages medførende postprandial hypoglycæmi.

Glucagon, væksthormon, cortisol, progesteron og østrogen virker også stimulerende på insulinsekretionen. Sekretion i store mængder kan udtrætte β -cellerne. Diabetes ses ved acromegali og cushing.

Glukagon

Glukagon syntetiseres i α -cellerne i de langerhanske øer som preproglukagon. I pancreas bliver preproglukagon til glukagon, mens det samme stof i tarmen bliver til glycentin (indeholder glukagon) + GLP1 + GLP2. Glukagon er et enkeltstrenget polypeptid, 29 aminosyrer (MW=3485).

Cirkulerer ubundet i plasma, og har derfor en kort halveringstid ca. 6 min.

Virker lige modsat insulin. Virker kraftigst hyperglycæmisk i leveren ved at øge glykogenolyse og gluconeogenese. Kan fordoble blodsukkeret på få minutter.

Øger i mindre grad fedtcellernes lipase aktivitet, og frigør dermed frie fedtsyre hvorved ketogenesen øges.

Øger omdannelsen af aminosyrer til glucose.

Har ikke den store virkning på øvrigt perifert væv. Hæmmer dog Na^+ reabsorptionen i nyren og deltager i appetitreguleringen i hjernen.

Virker bedst når der ikke er insulinfrigørelse, og insulin potenti- serer glukoses hæmmende virkning på α -cellen. Endvidere hæmmer GLP-1, secretin glukagonfrigørelsen.

Stress f. eks. Ved infektion, forbrændinger og kirurgi øger glukagonsekretionen. Derfor skal diabetikere ofte have ekstra insulin før og operation.

Sjældent ses glukagonproducerende tumorer, der oftest øger se-glucose (pga øget insulinfrigørelse). Frie aminosyrer i plasma falder og man får sår og væggtab.

Somatostatin

Somatostatin syntetiseres i δ -cellerne i de langerhanske øer. Laves såvel i en 14 aminosyre som en 28 aminosyre variant. Hæmmer somatotropin frigørelsen fra hypofysen, samt frigivelsen af gastrointestinale hormoner inklusive såvel insulin som glukagon. Hæmmer den exocrine pancreas sekretion som mave/tarmkanalens motilitet.

Stimuleres af alle insulinstimulatorer (glucose, aminosyrer, hormoner)

Hæmmes af sympatisk nervestimulation.

Somatostatins rolle er muligvis at øge det tidsrum føden bliver optaget i blodet på.

Pancreatisk polypeptid

Pancreatisk polypeptid syntetiseres i PP-cellerne i de langerhanske øer. Har 36 aminosyrer.

Hæmmer den exocrine pankreas funktion (bicarbonat, enzymer)

Stimuleres af n. vagus og div. Gastrointestinale hormoner.

Amylin + Pancreastatin

Producerses som et biprodukt i β -cellerne. Virker antagonistisk til insulin.

Diabetisk coma

Ved diabetes sker der et skift fra kulhydrat metabolisme til fedt metabolisme. Der dannes derfor ketonstoffer (β -hydroxysmørsyre, acetedikkesyre) Da disse er stærke syrer udskilles de i urinen på $R\text{-COO}^-$ form, sammen med Na^+ . Dette medfører at Na^+ forsvinder og til dels erstattes af H^+ medførende acidose.

Der ses en dyb hurtig vejrtrækning (for at vaske CO_2 ud og dermed syre) (Kussmauls resp.) bevidsthedssvækkelse.

Lugter ofte af acetone.

Husk for meget sukker dør man efterhånden af.

For lidt sukker dør man ligenu og her af!!!

.

Hypoglycæmi

Ved et blodsukker fald til 3 mM sker der en frigørelse af en række hormoner. Primært øges glukagon sekretionen (hos diabetikere fungerer dette ikke godt pga. destruktion af de langerhanske øer), derefter adrenalin/noradrenalin sekretionen fra binyrerne. Til sidst cortisol og væksthormon.

Symptomer: bleghed, rysten på hænderne, sved, hurtig puls (catecholaminfrigørelse) træthed, bevidsthedssvækkelse, kramper, neurologiske udfald.

Behandling: Saft. Hvis bevidsthedssvækket af pårørende glukagon. Koncentreret sukkeropløsning.

Årsag: Insulin overdosering

Insulinom

Alkohol (hæmmet glukoneogenese ved alkoholindtagelse. Ses især hos fastende samt børn)