

Hücresel aktiviteler için gerekli enerjinin sağlanmasında 2 fonksiyonel periyoddan söz edilebilir:

■ **Absorbsiyon (A) periyodu/ Digestive Periyod/ Postprandiyal Periyod:**

Sindirilen besin maddelerinin GIS den kana geçtiği dönemdir. Bu dönemde besin maddelerinin bir kısmı vücudun enerji gereksinimini karşılarken, geri kalan kısmı vücudun enerji depolarına eklenir (takibeden postabsorbtif periyotta kullanılmak üzere).

■ **Postabsorbsiyon (PA) periyodu/ İnterdigestive Periyod:**

GİK in boş olduğu ve depo enerji kaynaklarının kullanıldığı dönemdir.



# ABSORBSİYON PERİYODU (TOKLUK)

## GLUKOZ

- Absorbsiyon periyodunun **major enerji** kaynağıdır.
- Karaciğer ve iskelet kasında **glikojen** olarak depolanır.
- Karaciğer ve yağ dokusunda **trigliserit** olarak depolanır.

## YAĞ ASİTLERİ

- Yağ dokusunda **trigliserit** olarak depolanır.
- Kısmen çeşitli dokularda **enerji** sağlamak amacıyla okside edilir.

## AMİNOASİTLER

- Çoğu, hücrelerde postabsorbsiyon döneminde katabolize olan proteinlerin yerine konulması için **protein sentezinde** kullanılır.
- Karaciğerde **proteinlerin sentezinde** kullanılır ya da deaminasyon işlemiyle **alfa-ketoasitlere** dönüşürler.



# POSTABSORBSİYON PERİYODU (AÇLIK)

## Kan glukoz kaynaklarının devreye sokulması

- Hepatik glikojenolizis
- Glukoneogenezis

## Enerji için yağın kullanılması (glukozun sakınılması)

- Yağ asitleri sinir sistemi dışında hemen tüm dokular tarafından enerji elde edilmek üzere metabolize edilir.
- Karaciğerde yağ asitlerinden oluşan asetil CoA'nın çoğu keton cisimleri olarak bilinen bileşikler haline dönüşür. Ketonlar kana geçer ve uzamış açlık sırasında sinir sistemi dahil birçok doku için önemli bir enerji kaynağı oluşturur.



# A ve PA DÖNEMLERİNDE GERÇEKLEŞEN METABOLİK OLAYLARIN KONTROLÜNDE YER ALAN MEKANİZMALAR

## ■ İnsülin

İnsülinin sekresyonu dolayısıyla plazma konsantrasyonu A döneminde artar, PA döneminde azalır. Plazma insülinin düzeyinin artması absorpsiyon dönemindeki olayların, plazma insülin düzeyinin azalması postabsorpsiyon dönemindeki olayların ana nedenidir.

## ■ Buna ek olarak açlık ve tokluk periyodlarında gerçekleşen metabolik olayların kontrolünde tümü anti-insülin etkilere sahip hormonal ve nöral faktörler de önemli rol oynar:

■ Glukagon

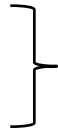
■ Sempatoadrenal yanıt



PA periyodunda **hipoglisemiye** yanıt olarak tetiklenirler. Etkileri PA dönemindeki metabolik olaylarla örtüşür.

■ Kortizol

■ Büyüme hormonu



Permisif role sahiptirler.



# İnsülin

İnsülinin kaynağı pankreas **Langerhans adacıklarındaki B (beta)** hücreleridir (adacık hücrelerinin yaklaşık %60 ını oluşturur).

MA: 5808, büyük bir polipeptid, Y.Ö.: yak. 6 dakika, hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanmış bölümü dışında başta karaciğer olmak üzere insülinaz enzimi ile yıkılır.

Preproinsülin  $\xrightarrow{\text{ER}}$  proinsülin  $\xrightarrow{\text{Golgi}}$  insülin (+ C-peptidi)

İnsülinin metabolik etkileri esas olarak **kas** (iskelet ve kalp) hücreleri, **adipoz doku** hücreleri ve **karaciğer** hücreleri üzerindedir.

Plazma insülin düzeyinin artmasının neden olduğu etkiler absorpsiyon döneminde gerçekleşen metabolik olaylarla; tersine plazma insülin düzeyinin azalmasının neden olduğu etkiler postabsorpsiyon döneminde gerçekleşen metabolik olaylarla örtüşmektedir.

# Glukoz Taşıyıcıları

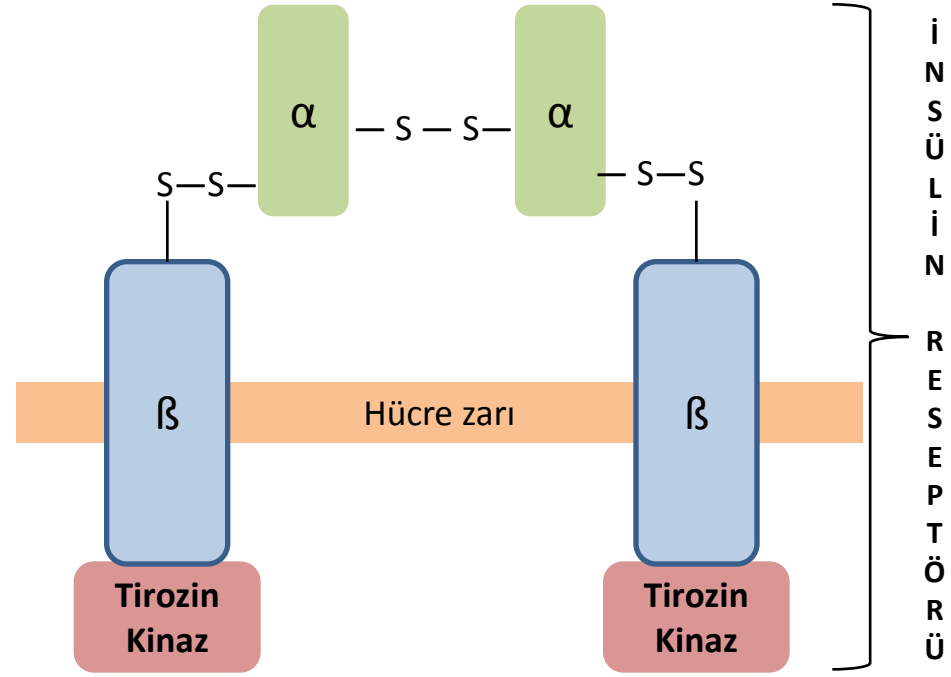
	Doku	Fonksiyon
GLUT 1	.....	.....
GLUT 2	.....	.....
GLUT 3	.....	.....
GLUT 4	İskelet kası, kalp kası, yağ dokusu	İnsülinle uyarılan glukoz girişi
GLUT 5	.....	.....
GLUT 6	.....	.....
GLUT 7	.....	.....
SGLT 1	.....	.....
SGLT 2	.....	.....

# İnsülin Reseptörü ve İnsülin Sinyal Yolağı

İnsülin reseptörü bir **tirozin kinaz** reseptörüdür.

**2 alfa** ve **2 beta** zinciri/subunitinden oluşan bir tetramerdir. Bu zincirler birbirlerine  $\beta$ - $\alpha$ - $\alpha$ - $\beta$  sekansında disülfid bağlarıyla bağlanmıştır.

İnsülin reseptörünün  $\alpha$  zincirleri ekstrasellüler yerleşiktir ve **insülini** bağlar.  $\beta$  zincirleri bir ekstrasellüler bölüm, bir membranı kateden bölüm ve bir intrasellüler bölümden oluşur. İntrasellüler bölüm **tirozin kinaz** aktivitesine sahiptir.



# İnsülin Reseptörü ve İnsülin Sinyal Yolağı

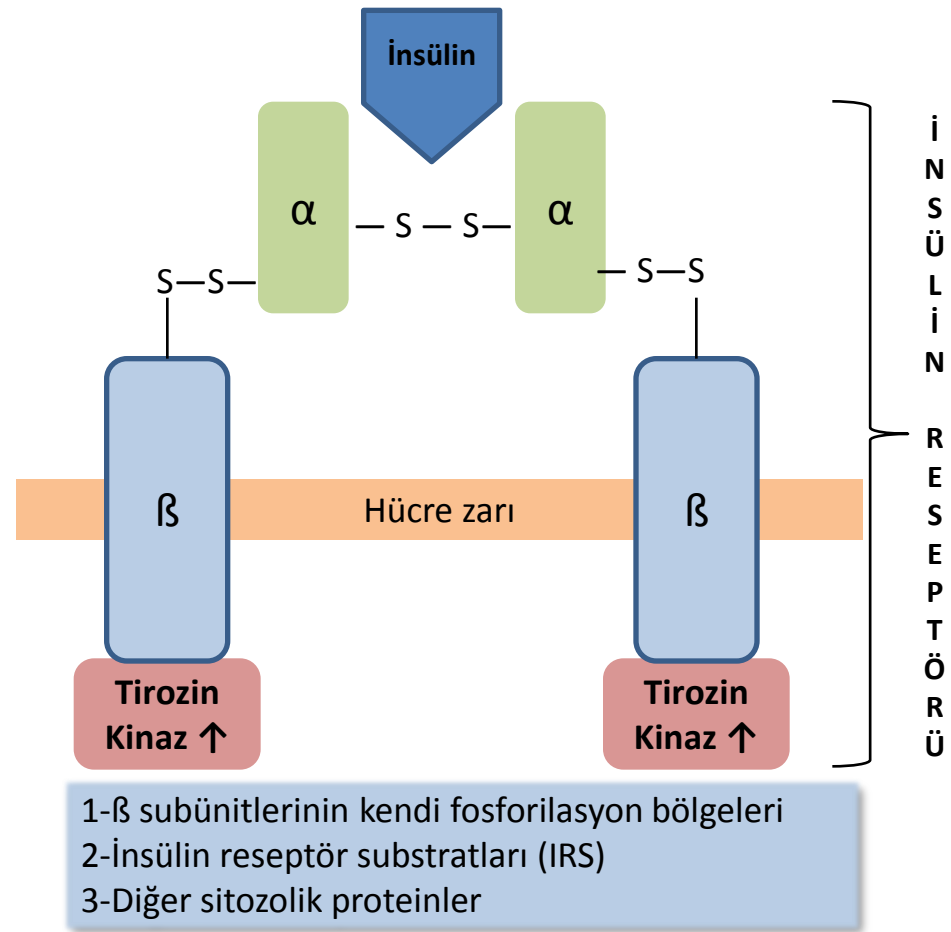
İnsülinin bağlanması  $\beta$  subünitlerinin  **tirozin kinaz**  aktivitesini tetikler:

1- $\beta$  subünitlerinin kendi fosforilasyon bölgelerini (otofosforilasyon)

2-İnsülin reseptör substratları (IRS-1, IRS-2, IRS-3 ve IRS-4) olarak bilinen sitozolik proteinleri

3-SHC (Src homology C terminus) gibi diğer sitozolik proteinleri

tirozin rezidülerinde olmak üzere fosforile eder. Tirozin rezidülerinin fosforilasyonu insülin sinyal yolağında merkezi bir konuma sahip kabul edilir.





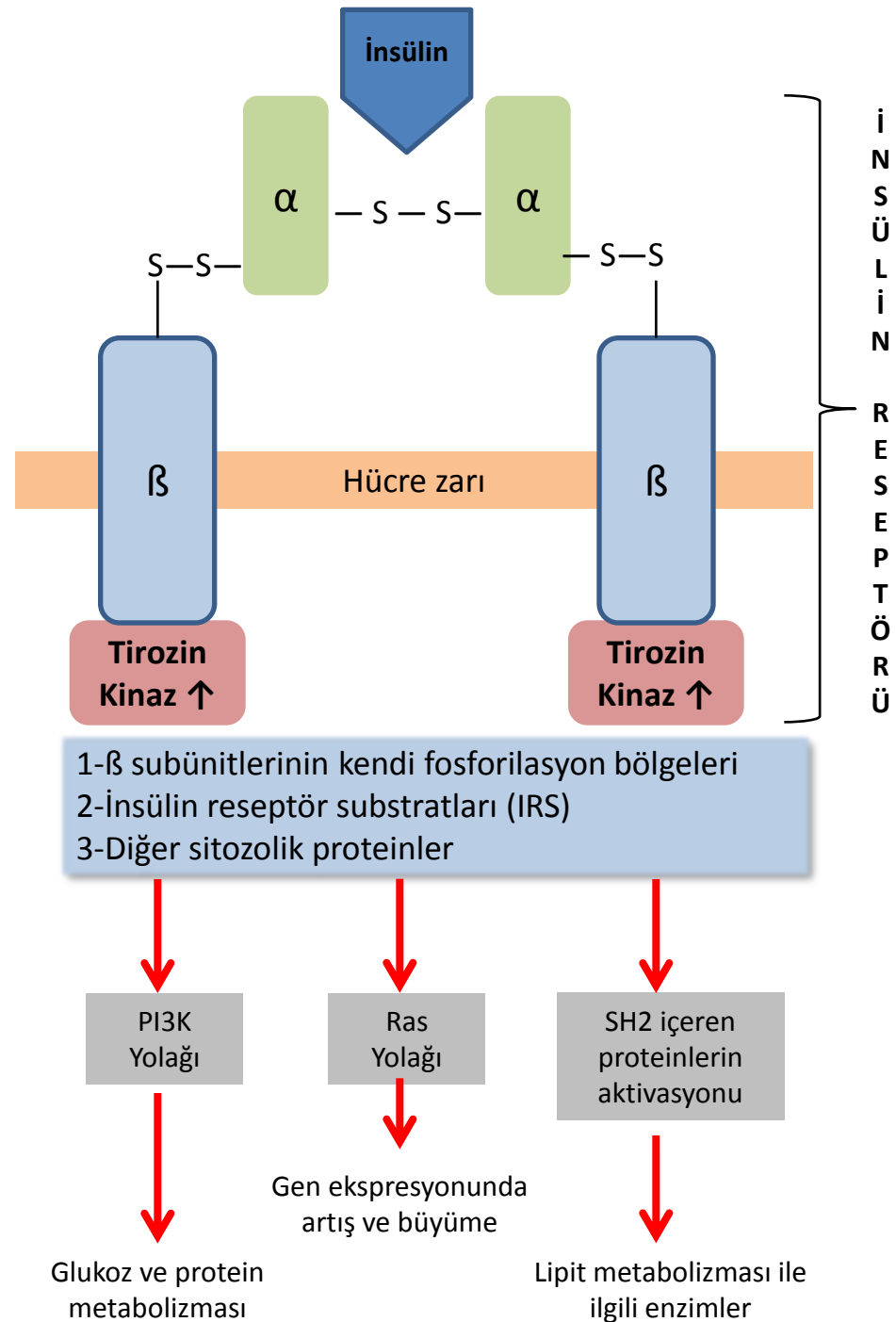
# İnsülin Reseptörü ve İnsülin Sinyal Yolağı

“Tirozin rezidülerinin fosforilasyonu” takiben tetiklenen 3 major sinyal yolağı söz konusudur:

**-PI3K yolağı:** PI3K bir membran lipidi olan  $PIP_2$  yi fosforile ederek  $PIP_3$  oluşumuna yol açar. Glukoz ve protein metabolizmasındaki majör etkilerden sorumludur.

**-Ras sinyal yolağı:** Artmış gen ekspresyonu ve büyüme etkilerinden sorumludur.

**-SH2 (Src homology domain 2) içeren proteinlerin aktivasyonu:** Lipit metabolizması ile ilgili enzimler üzerinde etkili olur.



# İnsülin Sekresyonunun Kontrolü

- Periferik venöz plazmada normal açlık değeri: 0-70  $\mu$ U/mL
- İnsülin sekresyonunun kontrolünde **glukoz** esas faktördür. Plazma glukoz konsantrasyonunun artması (bir öğünü takiben olduğu gibi) insülin sekresyonunu uyarmak üzere pankreas B hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterir.
- Glukoza yanıt bifaziktir:
  - 1-Sekresyonda hızlı ve kısa süreli bir artış
  - 2-Daha yavaş gelişen ve uzun süreli bir sekresyon artışı



# İnsülin Sekresyonunun Kontrolü: Glukoz

Glukoz B hücrelerine GLUT 2 taşıyıcısıyla girer ve glukokinaz tarafından fosforile edildikten sonra ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını inhibe eden ATP yi oluşturmak üzere metabolize edilir. ATP-sensitif  $K^+$  kanallarının kapanması B hücrelerini depolarize eder ve voltaj kapılı  $Ca^{+2}$  kanalları aracılığıyla hücre içine  $Ca^{+2}$  insülin içeren sekresyon granüllerinin ekzositona neden olur.



# İnsülin sekresyonunu uyaran ve inhibe eden faktörler

Uyarıcılar	İnhibitörler
Kan glukozunun artması	Kan glukozunun düşmesi
Amino asitler (arginin, lösin gibi)	
Serbest yağ asitleri	
$\beta$ -keto asitler	
cAMP	Somatostatin
$\beta_2$ -adrenerjik stimülasyon	Leptin
Glukagon	
Teofilin	
Parasempatik stimülasyon	Sempatik stimülasyon
Asetilkolin ( $M_4$ reseptörleri)	$\alpha_2$ -adrenerjik stimülasyon
	Galanin
İntestinal hormonlar (gastrin, sekretin, CCK, GIP, GLP-1)	
Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçlar	Diazoxide, Tiazid diüretikleri, Fenitoin, Alloksan, Mikrotübül inhibitörleri



# Glukagon

- Glukagon sekresyonu PA döneminde (ve uzun süreli açlıkta) artar ve etkileri PA dönemindeki metabolik olaylarla örtüşür. Glukagon sekresyonu için major stimulus bu dönemlerdeki **hipoglisemidir**.
- Tersine absorpsiyon döneminde olduğu gibi plazma glukoz konsantrasyonunun yükselmesi glukagon sekresyonunu inhibe eder.
- Pankreas adacıkları A (alfa) hücreleri (adacık hücrelerinin yaklaşık %25 ini oluşturur) tarafından üretilir.
- Major fizyolojik etkileri karaciğerde gerçekleşir ve insülininkine zıttır.
  - 1-Glikojenoliz ↑
  - 2-Glukoneogenez ↑
  - 3-Yağların oksidasyonu ve keton sentezi ↑
  - 4-Glukoz metabolizması ↓
- Polipeptid (29 amino asit), M.A. yak. 3500
- A hücrelerinin majör sekresyon ürünüdür.
- Y.Ö.: 5-10 dak.
- Öz. karaciğerde parçalanır.



# Glukagon

- GLUKAGON'un reseptörüne ( $G\alpha_s$  bağı) bağlanması adenilil siklaz / cAMP / PK-A kaskadını aktive eder.

## GLİKOJENOLİZ ↑

Glukokinaz ↓  
Glikojen sentaz ↓  
Glikojen fosforilaz ↑  
Glukoz-6-fosfataz ↑

## GLUKONEOGENEZİS ↑

Fosfoenolpiruvat karboksikinaz ↑  
Fruktoz-1,6-bifosfataz ↑  
Glukoz-6-fosfataz ↑

## YAĞLARIN OKSİDASYONU ve KETON SENTEZİ ↑

Asetil CoA karboksilaz ↓

## GLUKOZ METABOLİZMASI ↓

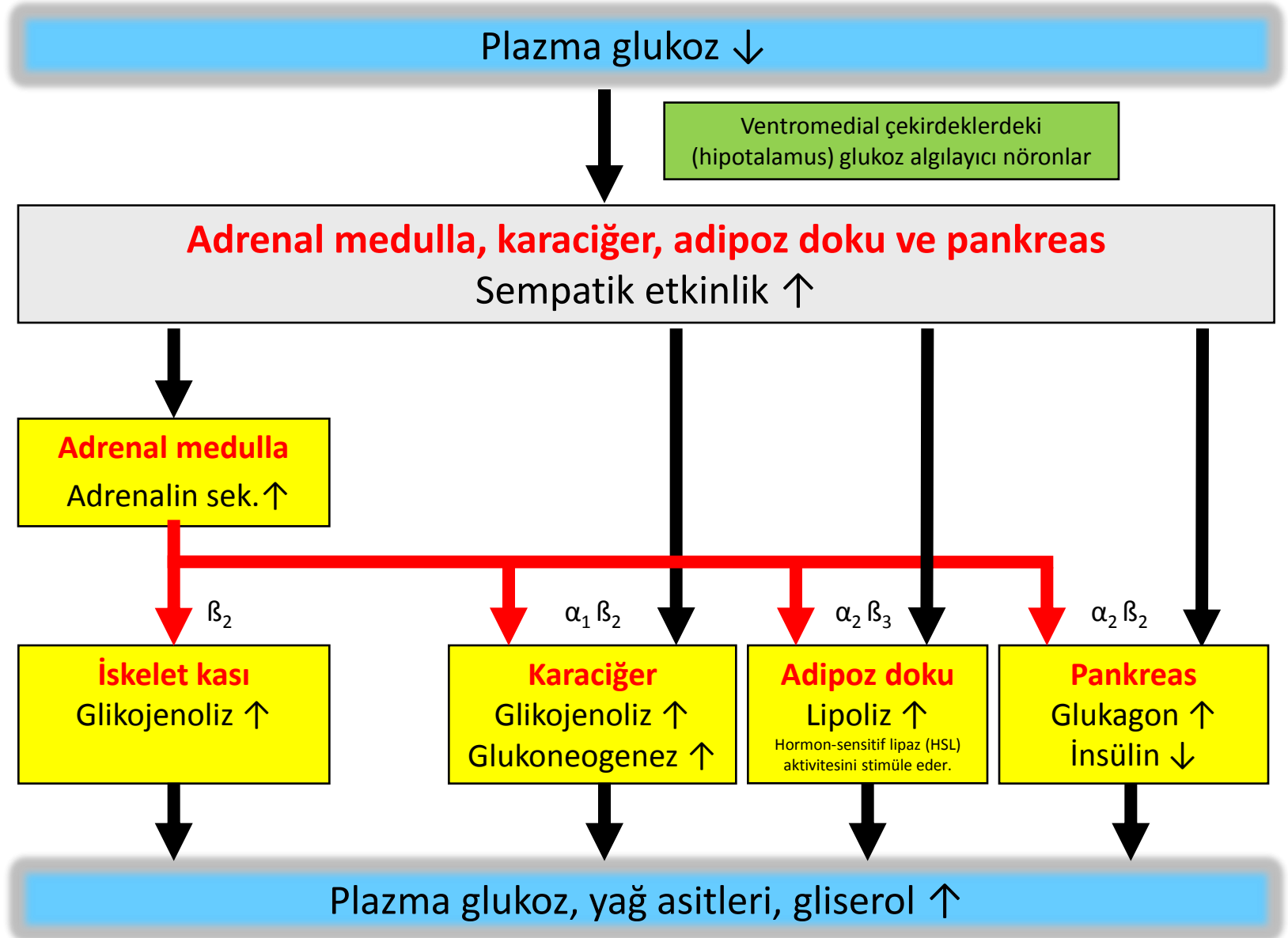
Glukokinaz ↓  
Fosfofruktokinaz-1 ↓  
Piruvat kinaz ↓



# Glukagon Sekresyonu Üzerinde Etkili Faktörler

Uyarıcılar	İnhibitörler
Hipoglisemi	Hiperglisemi
Aminoasitler (özellikle glukojenik amino asitler; serin, alanin, glisin, sistein ve treonin)	GABA (B hücreleri) Serbest yağ asitleri Ketonlar
Sempatik stimülasyon	
Vagal stimülasyon	
Asetilkolin	
Kortizol	İnsülin
Egzersiz	Somatostatin
Enfeksiyonlar	
Diğer stresler	
CCK, gastrin	Sekretin
$\beta_2$ -adrenerjik stimülasyon	$\alpha_2$ -adrenerjik stimülasyon
Teofilin	
	Fenitoin

# Sempatoadrenal Yanıt





# Kortizol ve Büyüme Hormonu: İzin verici etki

Kortizol ve büyüme hormonunun sekresyon hızları genellikle ise PA dönemi ile ilişkili bir paterne sahip değildir. Ancak PA döneminde karbonhidrat ve lipit metabolizmasında gerçekleşen düzenlemeler için kortizol ve büyüme hormonunun kanda bazal konsantrasyonlarda varlığı gereklidir (permisif rol).

Bununla beraber her iki hormonun uzamış hipoglisemiye yanıt olarak sekresyonları artar. Aşırı düzeyleri plazma glukoz düzeyinde artışa neden olur.



## Somatostatin:

- D (delta) hücrelerinden salgılanır (adacık hücrelerinin %10 kadarını oluşturur)
- Sekresyon artışı:  
Besin alınması ile ilişkili etkenler (kanda glukoz ↑, amino asitler ↑, yağ asitleri ↑, üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonlar ↑)
- Etkileri:  
Gastrointestinal kanalda motilite, salgılama ve emilimi azaltır.  
Parakrin etki: İnsülin, glukagon ve pankreatik polipeptid sekresyonunu inhibe eder.

# Diğer Pankreas Adacık Hücre Hormonları



## Pankreatik polipeptid:

- PP (F) hücrelerinden salgılanır.
- Sekresyon artışı:
  - Protein içeren öğün
  - Açlık
  - Egzersiz
  - Akut hipoglisemi
- Fizyolojik fonk. kesin olarak bilinmiyor.
  - Besin emilimini yavaşlatır.

## KAYNAKLAR:

- Ganong's Review of Medical Physiology: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, 24. Edition, McGraw Hill, 2012
- Tıbbi Fizyoloji: Guyton ve Hall, Çeviri Editörü: Prof.Dr.Berrak Ç. Yeğen, Onikinci Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013
- Vander's Human Physiology: Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Eleventh Edition, McGraw-Hill, 2008.
- Berne & Levy Physiology: Koeppen BM, Stanton BA, Sixth Edition, Mosby Elsevier, 2008.
- Medical Physiology: Boron WF, Boulpaep EL, Third Edition, Elsevier, 2017
- Medical Physiology, Principles for Clinical Medicine: Rhoades RA, Bell DR, Fourth Edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2012