Model metabolizmu węglowodanów

Ryszard Tadeusiewicz (Kraków)

Streszczenie

Model metabolizmu węglowodanów jest ciekawym przykładem dynamicznego biologicznego systemu ze sprzężeniem zwrotnym. W systemie tym można najpierw zamodelować zależności między spożywanym pokarmem, poziomem glukozy we krwi, wydzielaniem w trzustce insuliny, metabolizmem glukozy w tkankach i aktywnością wątroby wychwytującej nadmiar glukozy oraz produkującej i gromadzącej glikogen. Potem można stworzyć model głodu, kiedy spadek stężenia glukozy we krwi powoduje wydzielanie w trzustce glukagonu, wywołującego w wątrobie rozkład glikogenu i uwalnianie do krwi powstającej w efekcie glukozy.

Te oba modele można połączyć ze sobą tworząc układ ze sprzężeniem zwrotnym, w którym uwzględnione jest także dostarczanie glukozy (i innych węglowodanów, trawionych do glukozy) w formie pożywienia.

Stworzony model może służyć między innymi do tego, żeby zamodelować zaburzenia funkcjonowania opisanego wyżej systemu. Zaburzenia te określane są mianem cukrzycy. Ta przewlekła choroba metaboliczna ma dwie formy. Cukrzyca typu 1 polega na tym, że trzustka nie dostarcza wystarczającej ilości insuliny, w związku z czym poziom glukozy we krwi nadmiernie rośnie. Cukrzyca typu 2 polega na tym, ze insulina jest wprawdzie produkowana, ale tkanki na nią słabo reagują, więc nie odbierają glukozy z krwi, co skutkuje także szkodliwym wzrostem jej poziomu.

W artykule opisano model metabolizmu i modele obu typów cukrzycy.

Abstract

The carbohydrate metabolism model is an interesting example of a dynamic biological feedback system. In this system, we can first model the relationship between food intake, blood glucose level, insulin secretion in the pancreas, glucose metabolism in tissues and liver activity that captures excess glucose and produces and accumulates glycogen. Then we can create a model of hunger when the drop in blood glucose causes the secretion of glucagon in the pancreas, causing the breakdown of glycogen in the liver and release into the blood resulting in glucose.

These two models can be combined together to form a feedback system that also includes the delivery of glucose (and other carbohydrates, digested to glucose) in the form of food.

The created model can serve, among other things, to model the disturbances in the functioning of the system described above. These disorders are called diabetes. This chronic metabolic disease has two forms. Type 1 diabetes consists in the fact that the pancreas does not provide enough insulin and therefore the level of glucose in blood is growing excessively. Type 2 diabetes consists in the fact that insulin is produced, but the tissues react poorly to it, so they do not take glucose from the blood, which also results in a harmful increase in its level.

The article describes the metabolism model and models of both types of diabetes.

Wstęp pokazujący kontekst artykułu

Prezentowany tu artykuł – zgodnie z charakterem czasopisma, jakim jest Wszechświat – jest opracowaniem popularnonaukowym. Warto jednak odnotować, że jest on oparty na szeregu prac naukowych, wymienionych w bibliografii pod numerami od [1] do [5].

Artykuł ten wpisuje się w cykl prac na temat cybernetycznego modelowania systemów biologicznych, publikowanych we Wszechświecie, do których zainteresowany czytelnik może zajrzeć, ponieważ archiwalne numery tego czasopisma są dostępne w Internecie, między innymi pod adresem: http://wszechswiat.ptpk.org/archiwum-abstrakty/.

Jako pierwszy warto przeczytać artykuł [6], prezentujący ogólną metodologię tworzenia modeli biocybernetycznych. W pracy [7] można się zapoznać z poglądem, że modele matematyczne będą odgrywały w biologii i medycynie podobną rolę jak ta, jaką odgrywają od wielu lat w naukach ścisłych, w szcze-

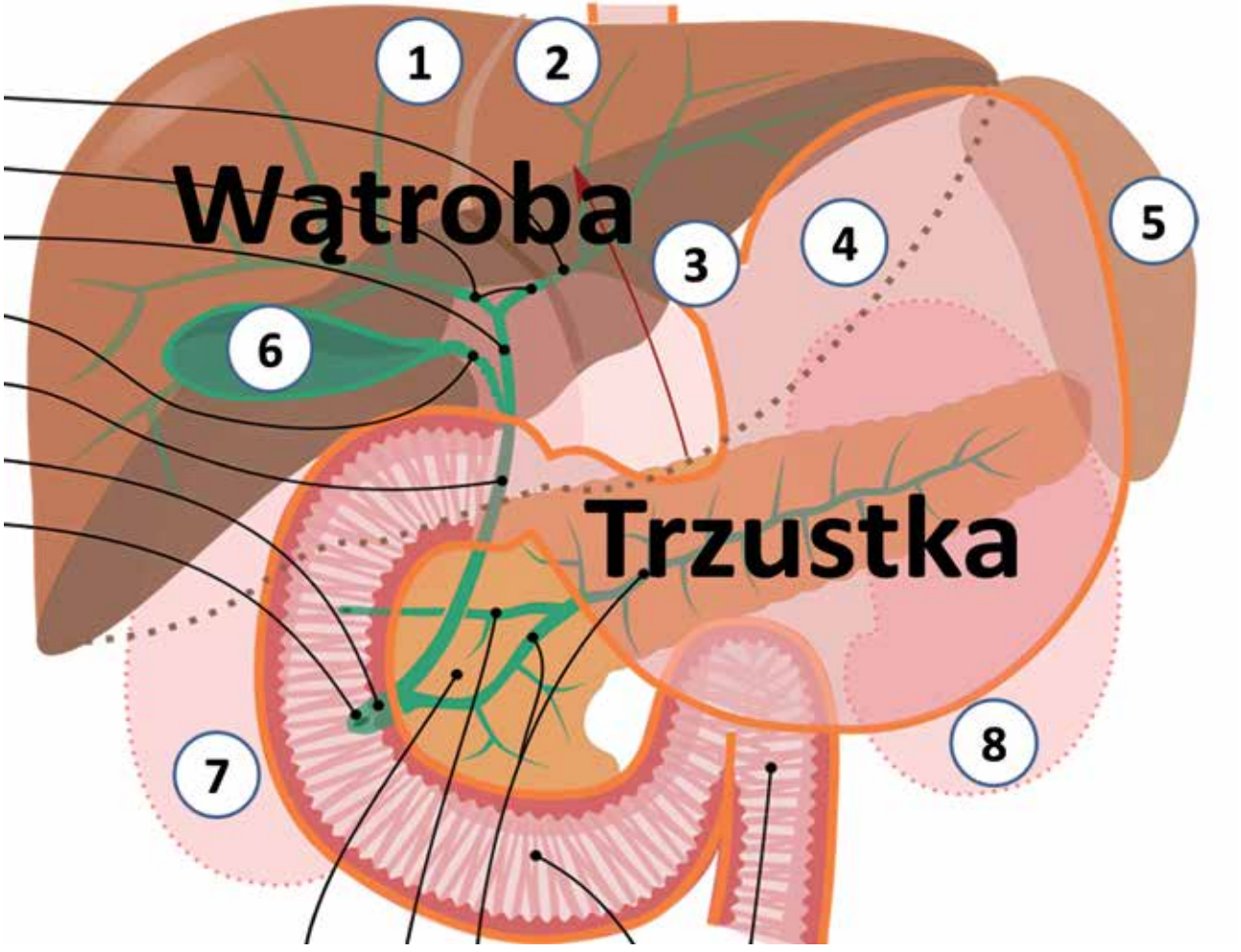
gólności w astronomii, w pracy [8] przedyskutowano możliwości budowy modelu najbardziej złożonego systemu biologicznego, jakim jest mózg człowieka. Artykuł [9] rozwija ten temat i pokazuje, jakie korzyści (naukowe i praktyczne) można odnieść korzystając z takiego modelu. Żeby Czytelnik mógł się sam przekonać, co daje modelowanie mózgu – w artykule [10] opisano dostępne za darmo narzędzie, pozwalające na samodzielne eksperymentowanie na domowym komputerze z modelami komórek nerwowych i struktur nerwowych. Dla Czytelników szczególnie zainteresowanych tematem przydatne może być także sięgnięcie do książki [11] albo [12].

Węglowodany

Przechodząc do modelu metabolizmu węglowodanów zacznijmy od przypomnienia, czym są węglowodany. Opis chemiczny, że są to organiczne związki chemiczne składające się z atomów węgla oraz wodoru i tlenu, niewiele wyjaśnia. Natomiast wystarczy powiedzieć, że węglowodanami jest ogromna większość produktów spożywczych. Głównie **cukry**: glukoza zawarta w winogronach albo w miodzie, sacharoza, której używamy do słodzenia, laktoza zawarta w mleku, fruktoza nadająca smak owocom – i wiele innych. Węglowodanami są też **polisacharydy**. Za tą uczenie brzmiącą nazwą kryją się rzeczy dobrze znane, bo polisacharydem jest skrobia, a ta występuje w mące (i wszystkich wypiekach, kluskach, pierogach itp.), w kaszy, ziemniakach itd. Węglowodany są więc obecne prawie we wszystkim, co jemy.

W naszym przewodzie pokarmowym węglowodany mające formę dużych cząsteczek chemicznych (na przykład skrobia) są trawione w taki sposób, że powstają kolejno coraz mniejsze cząsteczki, a proces ten kończy się na wytworzeniu glukozy, która jest wchłaniana do krwi i stanowi główny składnik dostarczający energii do wszystkich tkanek. Jest to „paliwo” bardzo wydajne: całkowite utlenienie 1 mola glukozy w komórce pozwala uzyskać 2872 kJ czystej energii.

Dla prawidłowego funkcjonowania komórek, tkanek, narządów i całego organizmu ważne jest, żeby



Ryc. 1. Schematyczny rysunek wątroby i trzustki – opracowanie własne z wykorzystaniem rysunku z Wikipedii. 1 – prawy płat wątroby, 2 – lewy płat wątroby, 3 – przełyk, 4 – żołądek, 5 – śledziona, 6 – pęcherzyk żółciowy, 7 – prawa nerka, 8 – lewa nerka.

podaż glukozy, to znaczy jej stężenie w krwi krążącej, było w miarę stałe. To nie jest łatwe, bo gdy coś zjemy (zwłaszcza słodycze!) to do krwi z przewodu pokarmowego przedostaje się bardzo duża ilość glukozy i jej stężenie gwałtownie rośnie. Nadmierne stężenie glukozy we krwi (gdy się utrzymuje przez długi czas) jest bardzo szkodliwe: grozi ślepotą, powstawaniem niegojących się ran, uszkodzeniem mózgu, serca, nerek itp. Z kolei po dłuższym poście (lub nawet głodówce) stężenie glukozy może spaść do tego stopnia, że człowiekowi zagraża omdlenie.

Natura musiała więc wytworzyć mechanizm, który będzie stabilizował poziom glukozy we krwi mimo dużych zmian w jej podaży ze strony przewodu pokarmowego i dużych zmian zużycia w narządach (wypoczynek albo duży wysiłek). Mechanizm taki powstał i funkcjonuje w oparciu o dwa narządy: trzustkę i wątrobę.

Model funkcjonowania stabilizacji poziomu cukru

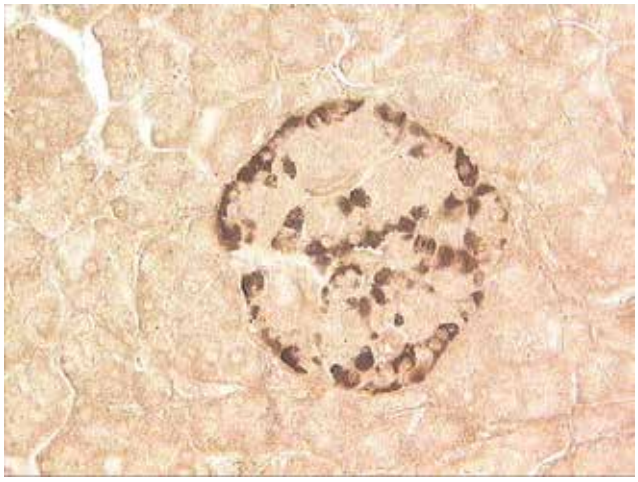
Anatomicznie wymienione narządy leżą w jamie brzusznej i są dużymi gruczołami o różnorodnych ważnych funkcjach biologicznych (Ryc. 1).

Rysunek anatomiczny nie wyjaśnia funkcjonowania narządów, więc rozważymy model ich funkcjonowania po spożyciu posiłku (kiedy trzeba sobie poradzić z nadmiarem glukozy) i w warunkach głodu (gdy trzeba dostarczyć do krwioobiegu potrzebną glukozę przy braku pożywienia). Sporządzimy więc model biocybernetyczny, który pokaże wszystkie zależności, a po zaprogramowaniu na komputerze może być przydatny dla osób chorych na cukrzycę. Ale do cukrzycy dojdziemy za chwilę, na razie rozważmy funkcjonowanie organizmu zdrowego człowieka.

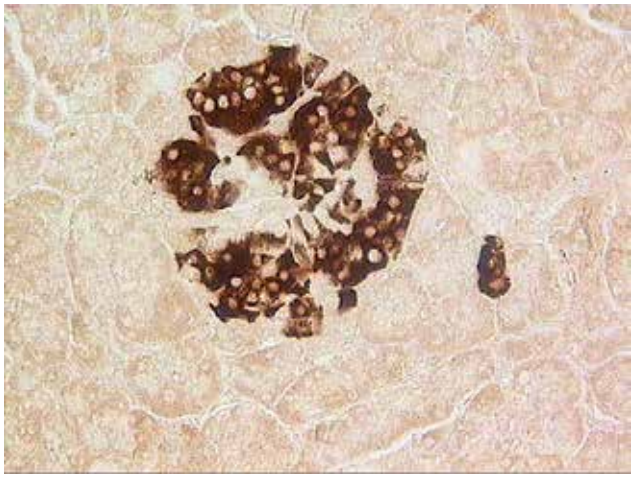
Trzustka jest tym narządem, który w gospodarce węglowodanami odgrywa kluczową rolę. Wydziela ona do dwunastnicy sok trzustkowy, który ułatwia trawienie. Ale nie o tej roli trzustki chcemy tu mówić. Trzustka zawiera bowiem także struktury odgrywające kluczową rolę w regulacji stężenia glukozy we krwi. Te struktury to tak zwane wysepki trzustkowe, wydzielające (między innymi) dwa ważne hormony: **insulinę** oraz **glukagon.** Napisałem „między innymi", bo w wysepkach tych są komórki produkujące także inne hormony, ale o nich nie będziemy tu wspominać.

Na temat wysepek trzustkowych przypomina mi się żart, jaki z upodobaniem stosowaliśmy podczas moich studiów medycznych w stosunku do mniej zorientowanych w anatomii znajomych, przesyłając im w czasie wakacji „pozdrowienia z wysp Langerhansa", tak bowiem, od nazwiska ich odkrywcy, Paula Langerhansa, przez ponad sto lat owe wysepki były nazywane. Obecnie w anatomii rezygnuje się z nazw związanych z nazwiskami odkrywców, więc nazwisko Langerhansa poszło w zapomnienie, ale na przykład inny żart studentów medycyny, polegający na wysyłaniu pozdrowień od Ani Levator, nadal może być stosowany. Zainteresowany Czytelnik może poszukać informacji, na czym ten żart polegał.

Wracając do wysepek trzustkowych trzeba odnotować występowanie w nich dwojakiego rodzaju komórek: **alfa** (lub krótko A), wydzielających **glukagon** (Ryc. 2) oraz **beta** (albo krótko B), wydzielających **insulinę** (Ryc. 3).



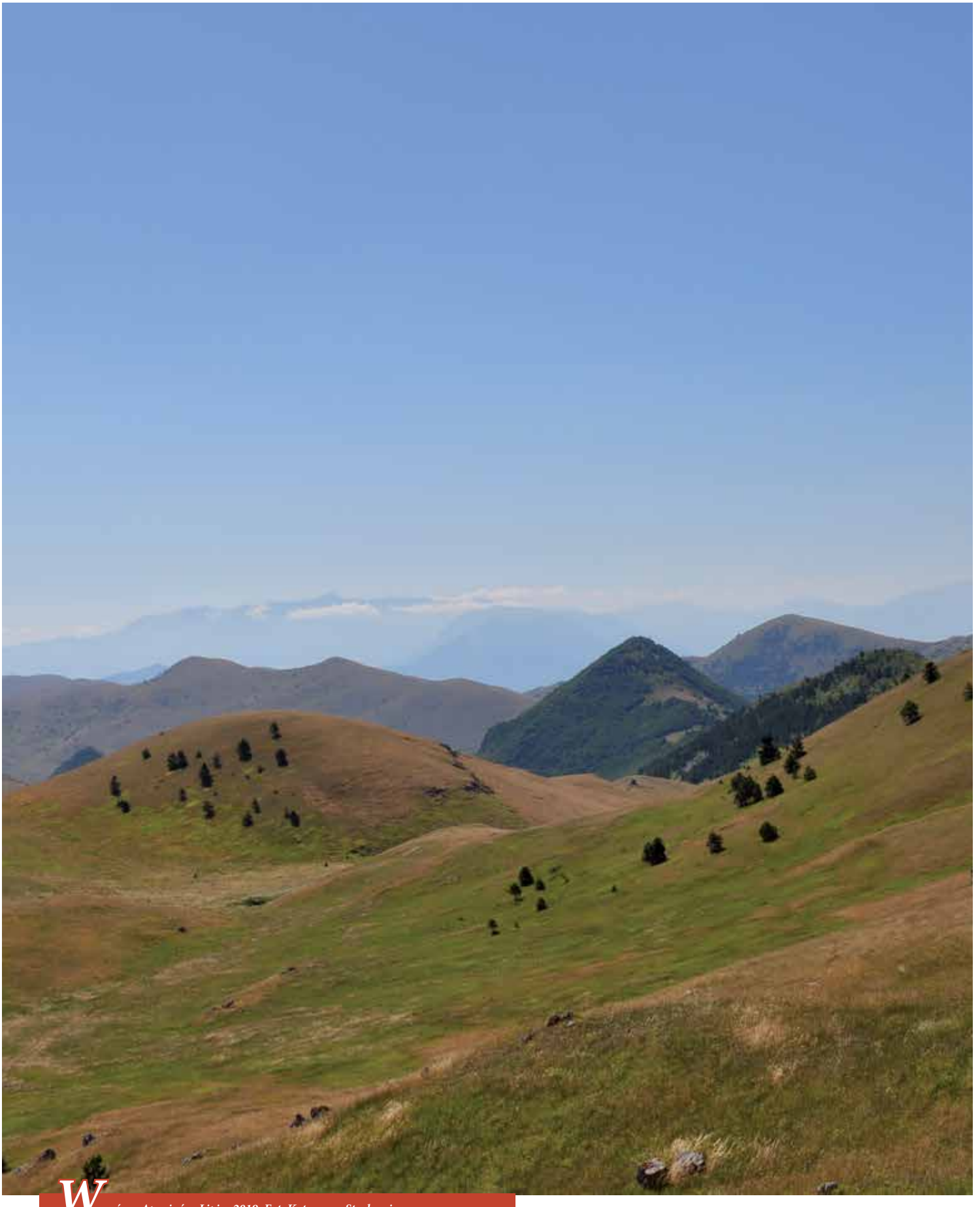
Ryc. 2. Wysepka trzustkowa z oznaczonymi komórkami A (zdjęcie z Wikipedii).



Ryc. 3. Wysepka trzustkowa z oznaczonymi komórkami B (zdjęcie z Wikipedii).

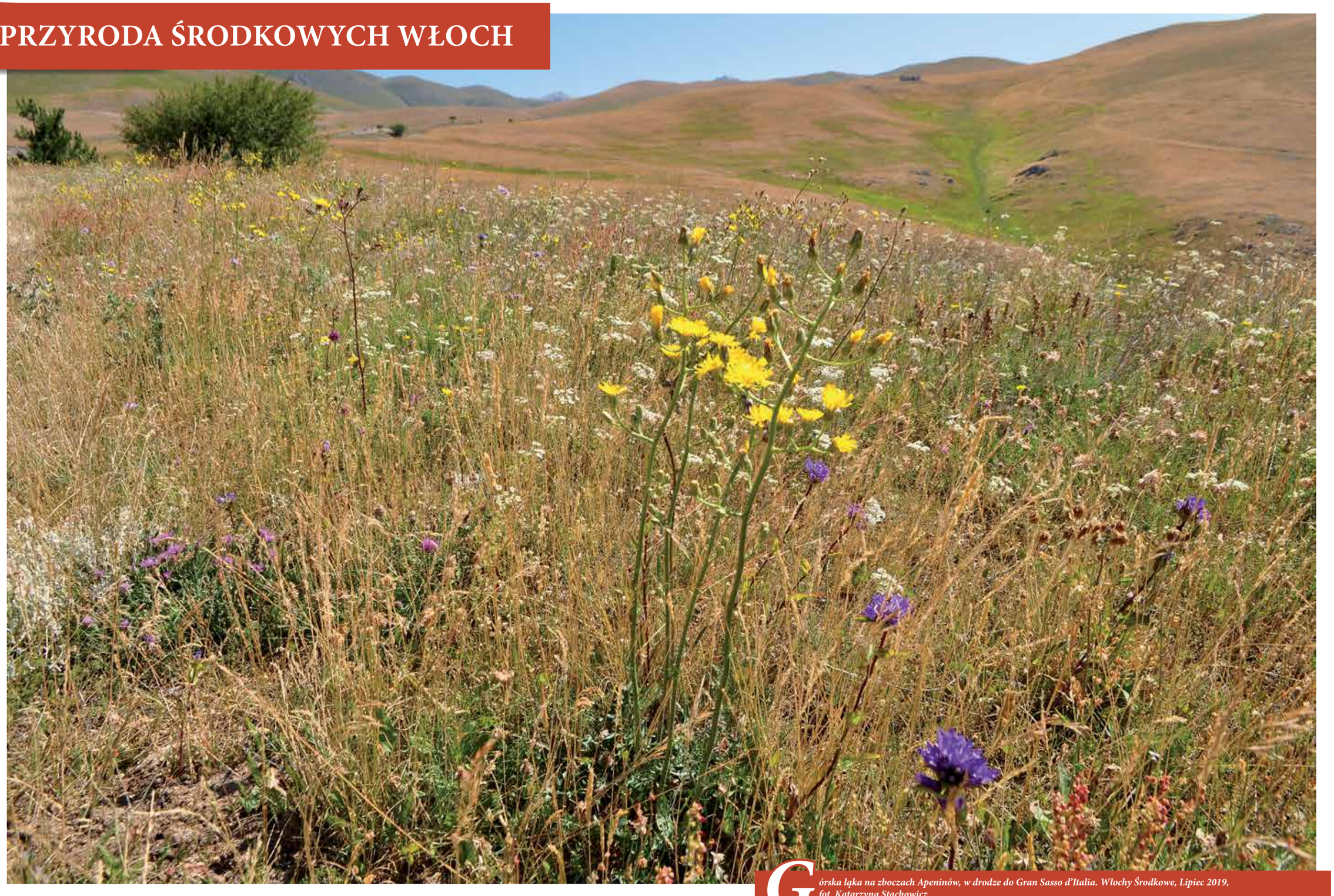
Insulina pobudza komórki wszystkich narządów ciała do pobierania glukozy i do wytwarzania na jej bazie swoich wewnętrznych zapasów energii (w postaci molekuł ATP). Dodatkowo insulina pobudza wątrobę do wychwytywania nadmiaru glukozy i do wytwarzania **glikogenu** – substancji, którą łatwo jest gromadzić, a z której w razie potrzeby można z powrotem uzyskać glukozę.

Glukagon jest tym hormonem, który powodu-

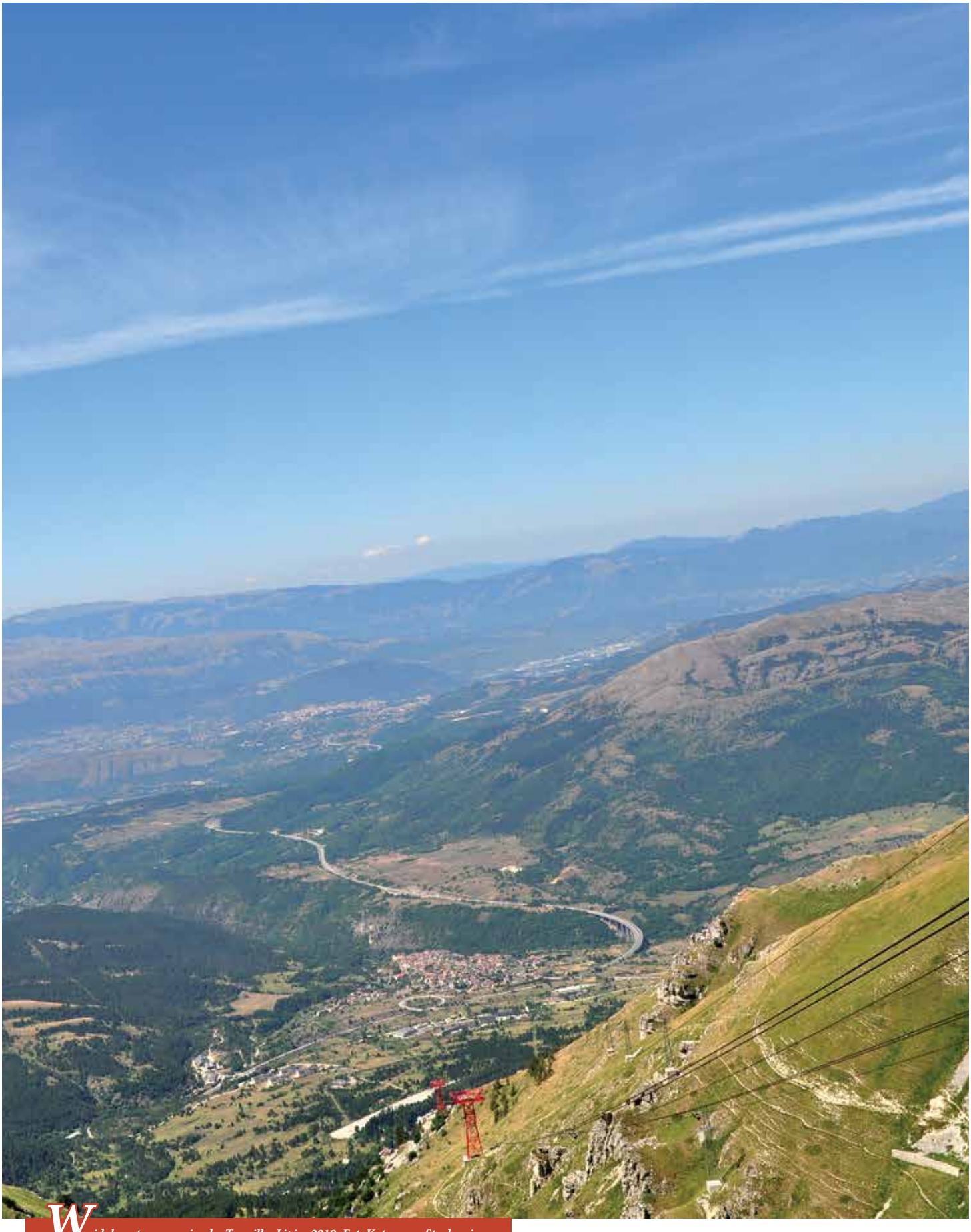


Wzgórza Apeninów. Lipiec 2019. Fot. Katarzyna Stachowicz.

PRZYRODA ŚRODKOWYCH WŁOCH



Górska łąka na zboczach Apeninów, w drodze do Gran Sasso d'Italia. Włochy Środkowe, Lipiec 2019, fot. Katarzyna Stachowicz.



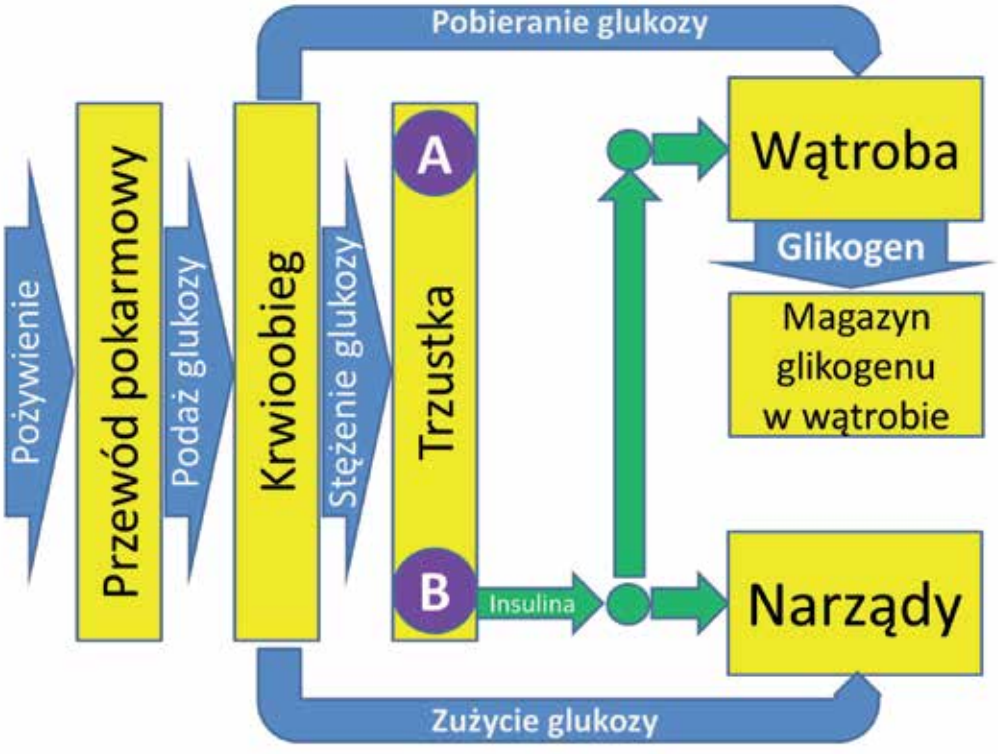
Widok na trasie narciarską Termillo. Lipiec 2019. Fot. Katarzyna Stachowicz.

je rozpad glikogenu w wątrobie i syntezę glukozy, zwiększając jej stężeni w krwi.

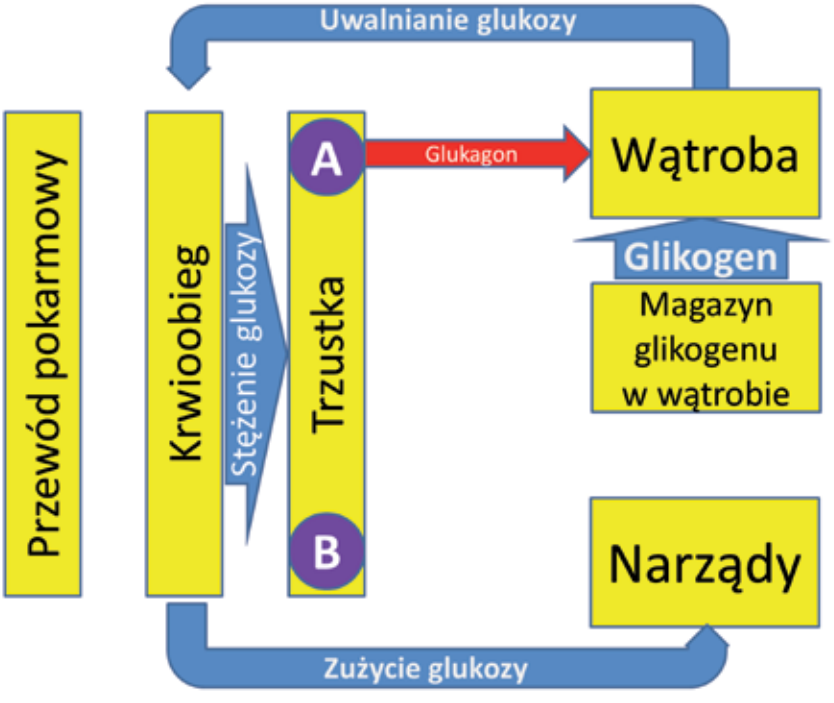
Zobaczmy teraz na modelu, jak to działa. Na rycinie 4 pokazano, jak napływ glukozy z pożywienia aktywizuje wydzielanie insuliny – i jakie są dalsze skutki jej działania. Z kolei rycina 5 pokazuje model funkcjonowania rozważanego systemu w warunkach braku pożywienia.

Modelowanie cukrzycy

Opisany wyżej model może być traktowany jako ciekawa pomoc dydaktyczna, ale może on mieć także praktyczne zastosowanie. Otóż na modelu tym można pokazać, czym jest groźna choroba metaboliczna, jaką jest cukrzyca. Objawem cukrzycy jest wysoki poziom stężenia glukozy, zazwyczaj utrzymujący się zarówno



Ryc. 4. Regulacja poziomu glukozy po posiłku.

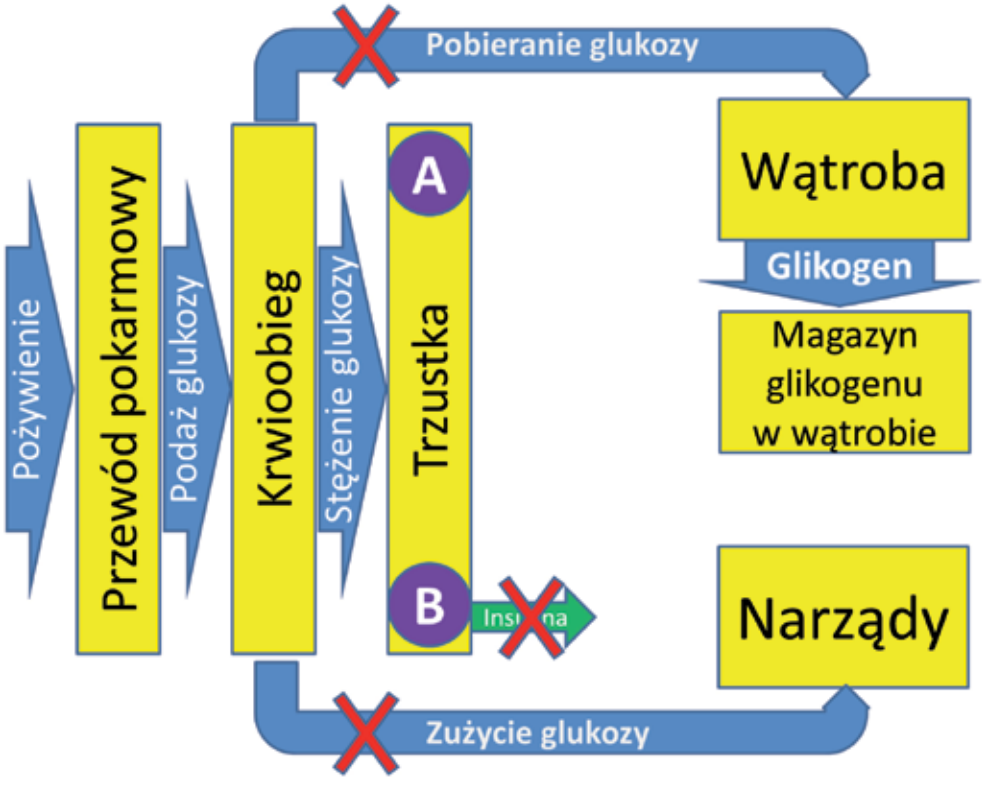


Ryc. 5. Regulacja poziomu glukozy podczas braku jej dopływu z zewnątrz.

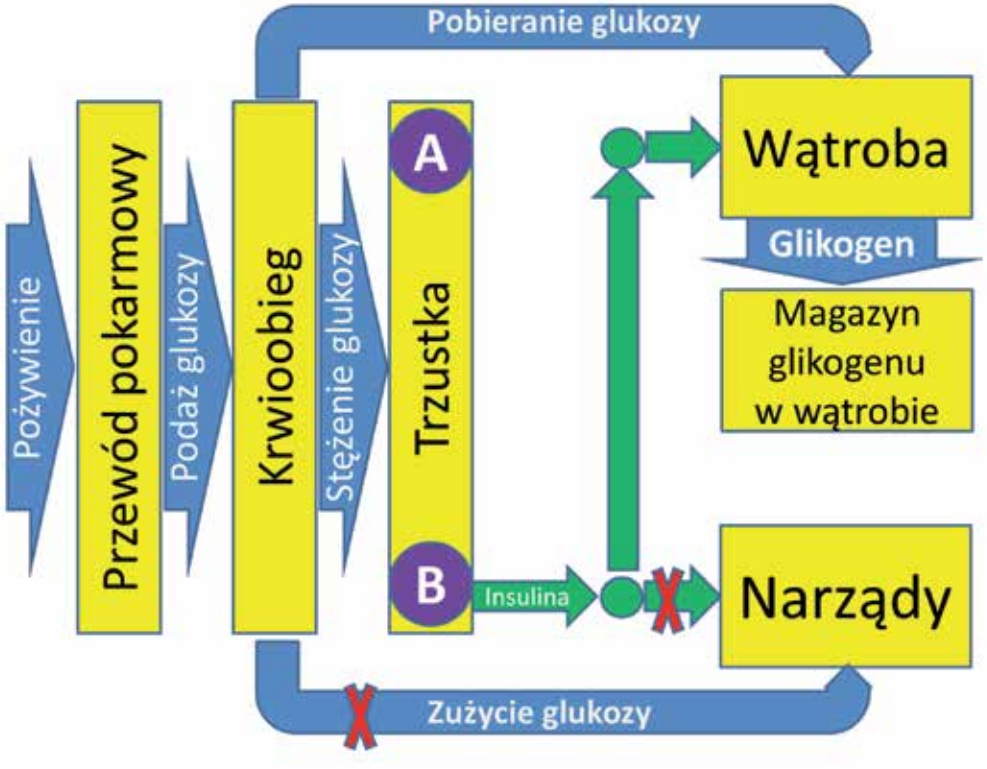
po posiłku, jak i między posiłkami. Na początku artykułu napisałem, czym to grozi. Tak zwana hiperglikemia – jeśli nie jest leczona – może doprowadzić do wyniszczenia organizmu i do śmierci pacjenta.

Wyróżnia się dwa rodzaje cukrzycy.

Cukrzyca typu 1 (najczęściej wrodzona lub pojawiająca się w młodym wieku) polega na tym, że komórki B trzustki nie wytwarzają insuliny pomi-



Ryc. 6. Model cukrzycy typu 1.

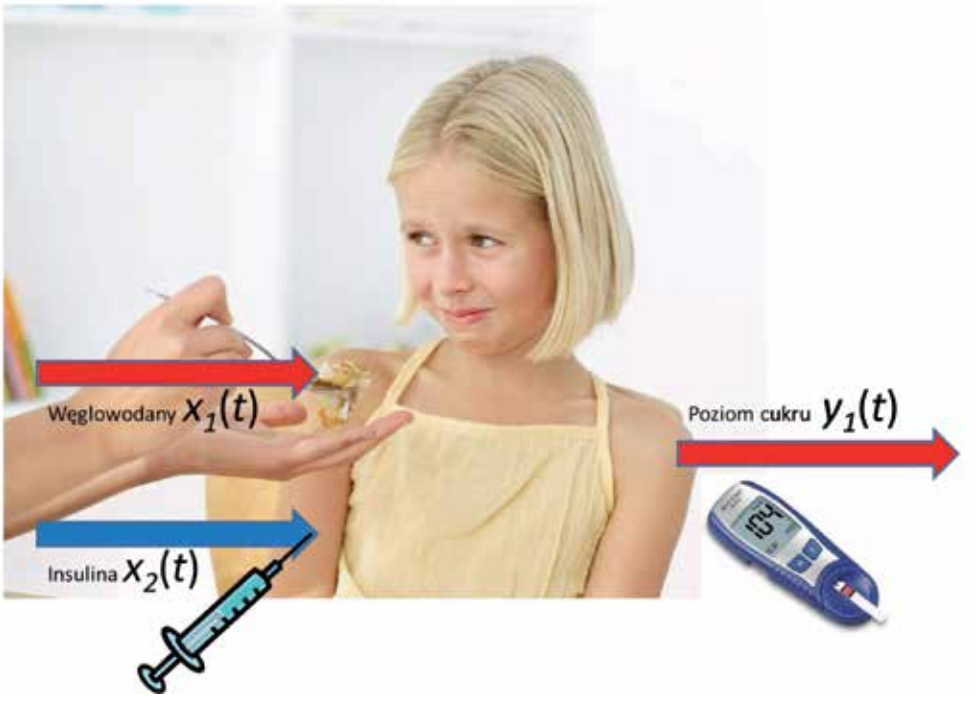


Ryc. 7. Model cukrzycy typu 2.

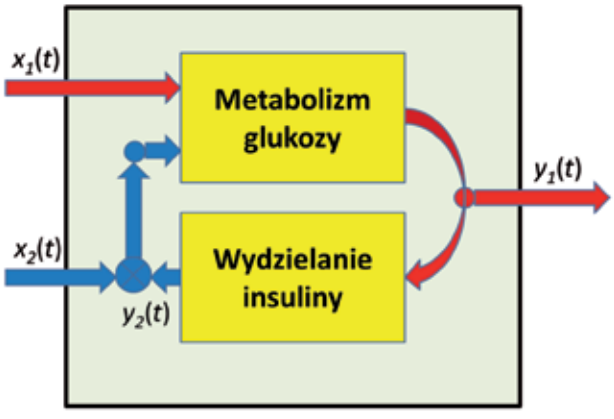
mo wysokiego stężenia glukozy w krwi. Sytuację tę w modelu ilustruje rycina 6.

Pacjent cierpiący na cukrzycę typu 1 może się ratować podając insulinę z zewnątrz, czym za chwilę zajmiemy się, tworząc odpowiedni model. Zanim to jednak nastąpi, chciałbym jeszcze wspomnieć o cukrzycy typu 2, pojawiającej się u ludzi w starszym wieku, najczęściej u osób otyłych. Otóż cukrzyca typu 2 tym się charakteryzuje, że pomimo dobrego (do czasu) funkcjonowania trzustki, która produkuje i wydziela insulinę – narządy przestają odbierać i wykorzystywać glukozę. Sytuację te ilustruje rycina 7.

Cukrzycą typu 2 nie będziemy się zajmować w tym opracowaniu, natomiast skupimy uwagę na modelu, który pomaga pacjentom z cukrzycą typu 1 w prawidłowym stosowaniu insuliny. Sprawa nie jest banalna, bo ilości glukozy dostarczanej do organizmu z różnymi posiłkami są bardzo zróżnicowane, a terminy tych posiłków też nie są stałe. Dlatego wielu diabetyków (osób chorych na cukrzycę) ma trudności z określeniem, kiedy powinni zastosować kolejny zastrzyk insuliny – i jak dużą dawkę powinni sobie wstrzyknąć. Może im w tym pomóc opracowany model i oparty na tym modelu program komputerowy.



Ryc. 8. Sposób rozważania organizmu pacjenta przy modelowaniu cukrzycy.



Ryc. 9. Schemat rozważanego modelu.

Model przydatny przy leczeniu cukrzycy

W celu stworzenia potrzebnego modelu organizm osoby chorej na cukrzycę rozważamy jako system dynamiczny o dwóch wejściach (podaż węglowodanów jako funkcja czasu $X_1(t)$ i dawkowanie insuliny jako funkcja czasu $X_2(t)$) oraz o jednym wyjściu (poziom cukru jako funkcja czasu $y_1(t)$). Przedstawia to schematycznie rycina 8.

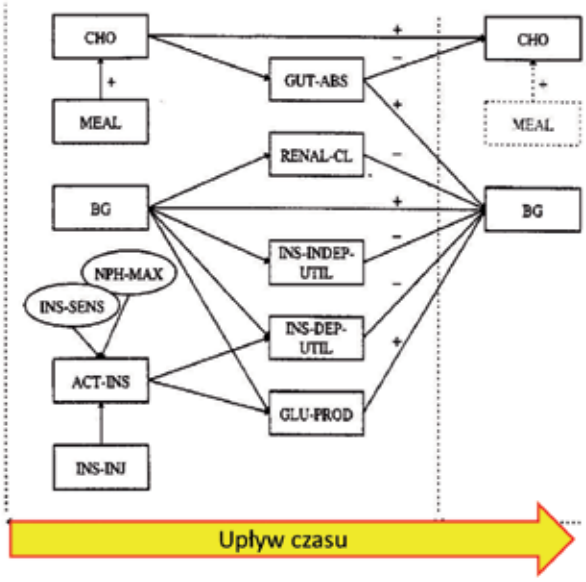
Schematowi temu odpowiada model biocybernetyczny przedstawiony na rycinie 9.

Model jest bardzo uproszczony, ale właśnie dlatego jest przydatny, bo można go używać nawet w zwykłym smartfonie. Opisu matematycznego modelu nie przytaczam, bo jako model systemu dynamicznego musi on odwoływać się do równań różniczkowych, a nie wszyscy Czytelnicy „Wszechświata" są biegli w tym dziale Analizy Matematycznej. Jednak zainteresowane Osoby mogą te matematyczne opisy znaleźć, korzystając prac naukowych, wymienionych w bibliografii pod numerami od [1] do [5]. **Model wykorzystuje zmienne stanu:**

1. CHO – ilość niewchłoniętych węglowodanów w przewodzie pokarmowym,
2. BG – ilość glukozy w kompartmencie krwi,

zmienne procesu:

1. GUT–ABS – ilość glukozy wchłanianej w przewodzie pokarmowym,



Ryc. 10. Powiązania pomiędzy elementami modelu.

oraz parametry, charakteryzujące danego pacjenta:

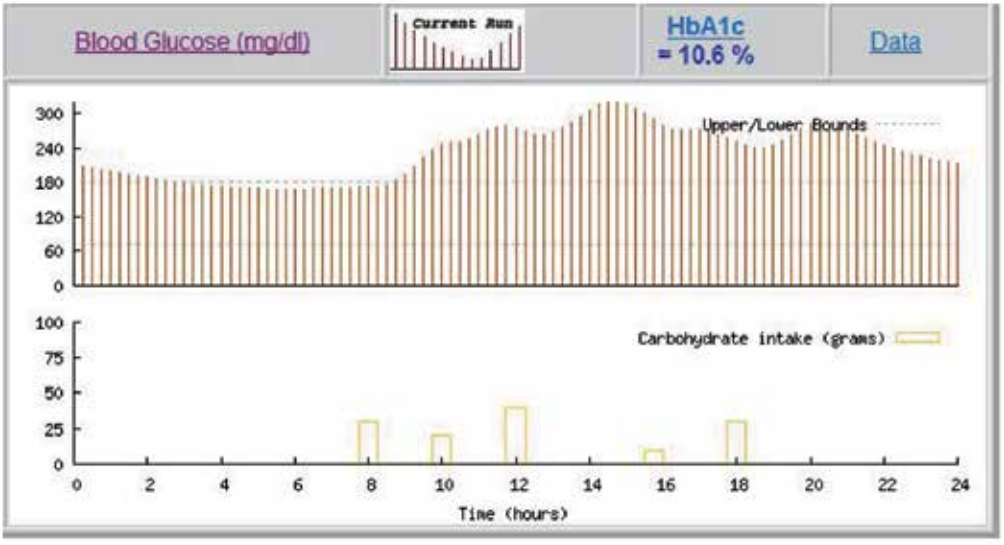
1. INS-SENS – wrażliwość na insulinę, od której zależy ilość insuliny aktywnej ACT-INS
2. NPH-MAX – maksymalny czas, po którym insulina długodziałająca osiągnie swój szczyt działania.

Powiązania między tymi elementami można odczytać na schemacie przytoczonym na rycinie 10.

Zbudowany na podstawie modelu program doradza, kiedy i jaką dawkę insuliny należy wstrzyknąć, a także pozwala śledzić na ekranie komputera lub smartfona zmienność stężenia glukozy we krwi (Ryc. 11).

Uwagi końcowe

Opisany model jest jednym z wielu narzędzi informatycznych, jakie stosuje się w nowoczesnej terapii cukrzycy. Powstają już automatyczne dozowniki insuliny, które mierzą na bieżąco stężenie glukozy we krwi (albo w płynie śródmiąższowym) i na podstawie modeli podobnych do opisanego wyżej ustalają dawkę potrzebnej insuliny, którą podaje do organizmu pacjenta specjalna pompa insulinowa. Są też systemy, które dodatkowo potrafią bezprzewodowo łączyć się z centrami telemedycznymi, w których komputerowy program ocenia bieżące dane każdego pacjenta i w przypadku wykrycia sytuacji zagrożenia może zaalarmować lekarza diabetologa, a nawet automatycznie wysłać pogotowie do osoby, która znalazła się w stanie krytycznym. Jednak to są już sprawy organizacji opieki medycznej nad przewlekle chorym cukrzykiem – ważne, ale nie mające przełożenia do badań naukowych. Natomiast jądrem wszystkich tych rozwiązań i systemów jest zawsze model procesu metabolizmu węglowodanów – taki, jak opisano w tym artykule.



Ryc. 11. Prezentacja zmienności stężenia glukozy we krwi.

2. RENAL–CL – klirens nerkowy,
3. INS- INDEP–UTIL – insulino-niezależna utylizacja glukozy,
4. INS–DEP–UTIL – insulino-zależna utylizacja glukozy,
5. GLU-PROD – produkcja glukozy w wątrobie,

zmienne wejściowe:

1. MEAL - ilość spożytych węglowodanów w danym czasie,
2. INS-INJ – ilość wstrzykniętej insuliny

Bibliografia

1. Bułka J., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R., Izworski A. (2007): *Diabetes diet visualization in GIGISIM – Telemedicine solution for patient education,* In: Proceedings of VI International Congress on Health Informatics, Cuba (CD form only).
2. Izworski A., Koleszynska J., Tadeusiewicz R., Bulka J., Wochlik I. (2009).: *Artificial Intelligence Algorithms in Computer Aided Diabetes Therapy*, In Arabnia H.R., Qu Yang M. (eds.): Proceedings of the International Conference on Bioinformatics & Computational Biology BIOCOMP 2009 (ISBN 1-60132-093-0), Vol. 1, CSREA Press, USA, pp. 364-369
3. Izwroski A., Koleszynska J., Tadeusiewicz R. (2007): *Educational Simulators - Compliance with the Requirements of Diabetes Patients and Diabetes Therapy Guidelines*. Proceedings of the Ninth International Conference on Enterprise Information Systems, Volume HCI, Funchal.
4. Izworski A., Koleszyńska J., Tadeusiewicz R., Bulka J., Wochlik J. (2006): *Internet Tools and Computer-Aided Diabetes Education – Introducing GIGISim Online,* Communications, Internet, and Information Technology , ACTA Press, 2006, Internet form only, 4 pages, ISBN10: 0-88986-613-9
5. Izworski A., Koleszynska J., Tadeusiewicz R., Bulka J., Wochlik I. (2005): *GIGISIM (Glucose-Insulin and Glycemic Index Web Simulator) - The Online System Supporting Diabetes Therapy*, In P. Jennet, R. M. Rangayyan (eds.): Proceedings of the IASTED International Conference on TELEHEALTH, ACTA Press, Calgary July 19-21, Banff, Canada, pp. 80-83.
6. Tadeusiewicz R.*(2015)*: *Most łączący nauki biologiczne z techniką – biocybernetyka*, Wszechświat: pismo przyrodnicze, 116: 119 – 124.
7. Tadeusiewicz R. (2013): *Czy w biologii modele matematyczne odegrają podobną rolę, jak w rozwoju astronomii*? Wszechświat: pismo przyrodnicze,114, 372 – 377.
8. Tadeusiewicz R. (2005) *Czy możliwe jest zbudowanie sztucznego mózgu?* Wszechświat: pismo przyrodnicze, 106: 22–25.
9. Tadeusiewicz R. (2018) *Co modelowanie neurocybernetyczne i symulacja komputerowa mogą wnieść do wiedzy o mózgu?*, Wszechświat: pismo przyrodnicze, 119: 6-16.
10. Tadeusiewicz R. (2007) *Model mózgu do samodzielnych domowych eksperymentów.* Wszechświat – pismo przyrodnicze, 108, 278-280.
11. Tadeusiewicz R. (2013): *Biocybernetyka – Metodologiczne podstawy dla inżynierii biomedycznej*, PWN, Warszawa 2013 (ISBN: 978-83-01-17376-0).
12. Tadeusiewicz R., Jaworek J., Kańtoch E., Miller J., Pięciak T. Przybyło J (2012) *Wprowadzenie do modelowania systemów biologicznych oraz ich symulacji w środowisku MATLAB*], UMCS Lublin, 2012 (ISBN: 978-83-62773-31-2).

Źródła wykorzystanych rysunków

13. https://pl.wikipedia.org/wiki/Trzustka#/media/Plik:Biliary_system_multilingual.svg
14. https://pl.wikipedia.org/wiki/Trzustka#/media/Plik:Alfa-cells_of_islets_of_Langerhans.jpg
15. https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Beta-cells_of_islets_of_Langerhans.jpg

Prof. zw. dr hab. inż. Ryszard Tadeusiewicz, członek PAN i PAU, były Prezes Krakowskiego Oddziału PAN, Absolwent AGH 1971, informatyk, automatyk, biocybernetyk. W latach 1998–2005 Rektor AGH. Doktor Honoris Causa 12 uczelni krajowych i zagranicznych.