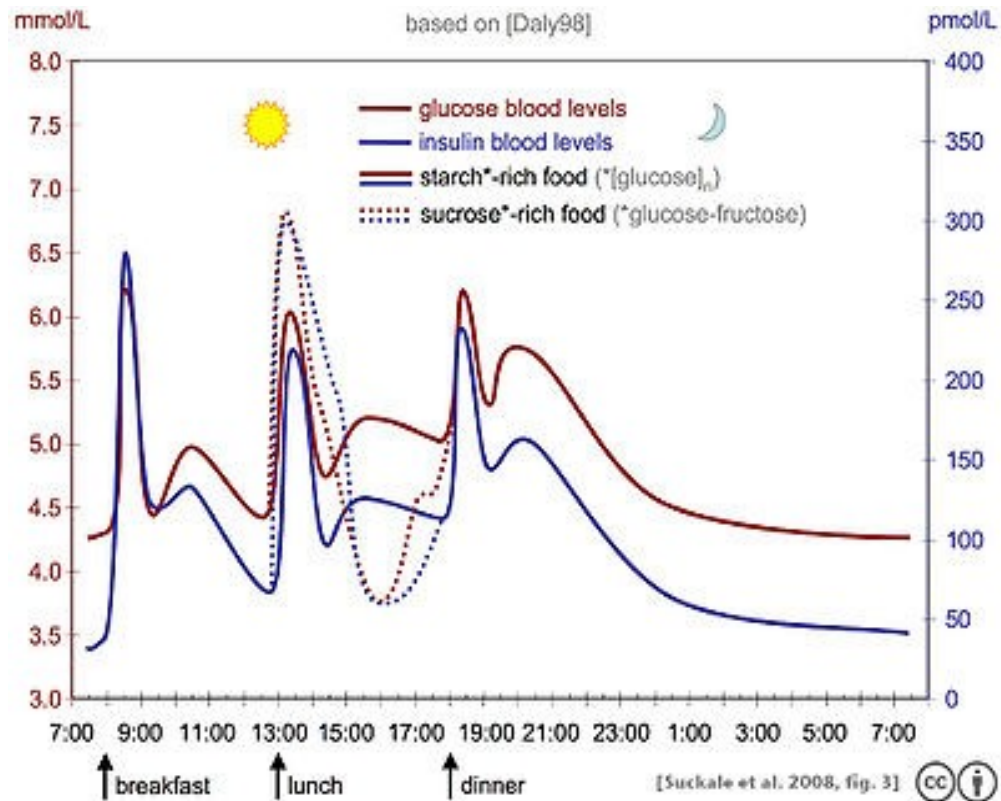


# **Vércukorszint szabályozás, cukorbetegség**

## . Vércukorszint napi ritmusa



Glükóz és inzulin szint napi alakulása egészséges emberben.

Keményítő: starch

Szacharóz: sucrose

Inzulinszint táplálékbevitelt követi.

*Délelőtt magasabb a vér inzulin koncentrációja mint délután.*

## *Inzulin*: anabolikus jellegű

Az inzulin csökkenti a vércukorszintet, gátolja a glükoneogenezist, elősegíti a glikogénszintézist.

Elősegíti, hogy a glükóz a vérből a sejtekbe jusson, a májban a piruvát-karboxilázt és a fruktóz-1,6-difoszfátot gátolja;

az izomsejtekben a glükóz glikogénné alakul, szintézisét az inzulin serkenti a glikogén-szintetáz rendszer aktiválásával gátolja a lipidek lebontását, serkenti az aminosavak fehérjékké alakulását.

Szekréción: 2% konstitutív, 98% szabályozott

Szekréción fokozása: tápanyagok: glükóz, aminosavak (Arg, Leu) zsírsavak, ketontestek

hormonok: gasztrin, szekretin, CCK,

paraszimpatikus hatás

Szekréción gátlása: éhezés, fizikai munka, szomatosztatin, glukagon, szimpatikus hatás

*Gyors:*

Izom- és zsírszövetben a sejten belül, membránnal körülvett organellekbe zárt GLUT-4 reverzibilis kihelyezése a plazmamembránba.  
Meglévő enzimek poszttranszlációs kovalens módosítása: cAMP-t bontó foszfodiészteráz aktiválása: glukagon és egyéb cAMP-képződésen keresztül ható hormonok antagonizálása

*Lassú:*

Génexpressziójának specifikus szabályozása:  
GLUT-4 szintézise, génkifejeződés módosulása

## *Glukagon:*

katabolikus hatás; vércukorszint növelése

Májra hat: hepatocytákban: glikogenolízis és a glukoneogenezis gyorsulása: nő a glukóz-6-foszfát-szint és glukóz kiáramlás vérbe.

Lipidanyagcserében a zsírsavak nagyobb mértékben lépnek be a mitochondriumokba, fokozódik az acetyl-Co-A egységek kondenzációja ketontestekké.

mobilizálja az izmok aminosav-tartalmát;

termelés fokozása: vér glukózsztint csökkenése

termelés gátlása: magas vércukorszint, inzulin gátolja a proglukagon gén átírását.

## Hyperglükémiára bekövetkező inzulinszekréción válasz mechanizmusa:

Vér glükózsztintjének emelkedése növeli az inzulinszekréción: küszöb:  $4,6 \pm 0,2$  mmol/l glükóz

A glükóz a  $\beta$ -sejtbe a GLUT-2-vel jut, (kis affinitású:  $K_m$  magasabb a fiziológiás glükózkoncentrációnál).  $\beta$ -sejtben glükózt a **glukokináz** foszforilálja ( $K_m$  itt is kicsi). A glükóz-6-foszfát bontása a glükolízis és a citromsav ciklus során a  **$\beta$ -sejt ATP-szintjének** emelkedéséhez vezet, és az ATP-érzékeny  $K^+$  csatorna záródásához vezet, depolarizáció alakul ki ami fokozza az inzulin szekréción.

Az ATP a  $K_{ATP}$ -csatorna szabályozó alegységeinek intracelluláris részén hatnak a szulfonilurea típusú gyógyszereket is.

*Inzulinelválasztását módosító tényezők: “Rásegítő”, és “csillapító” mechanizmusok:*

A rásegítő mechanizmusok időben előbbre hozzák az inzulinelválasztást (felkészülés), a csillapító mechanizmusok vér glükózsztint csökkenést akadályozzák meg (intenzív izomtevékenység, vészhelyzetek, stresszállapot).

## **Relatív inzulinhiány**

Inzulin minden sejthez kötődik, hatására a GLU4-T mennyisége megnő a sejtek felszínén.

A vérben levő cukor eltávolításához bizonyos mennyiségű GLU-4-T kell, ehhez megfelelő mennyiségű inzulin szekréciónak van szükség de a hasnyálmirigy kapacitása korlátozott.

Az egyes sejtek „inzulin érzékenysége„ eltérő: legtöbb inzulint a zsírsejtek igénylik, legkevesebbet az idegsejtek, közepesen az izomsejtek.

Relatív inzulinhiány: nem tud a szervezet annyi inzulint előállítani amennyi kellene a vércukorszint normalizálásához: sok cukor a táplálékban, sok zsírsejt, kevés izomsejt.

(biztonsági okokból vannak sejtek, amelyek inzulin jelenléte nélkül is képesek a cukor felvételére: idegsejtek, vázizmok, májsejtek )

## **Abszolút inzulinhiány**

Ha a hasnyálmirigy elpusztul ( gyulladás, baleset )

Ha az immunrendszer az inzulintermelő sejteket idegennek véli, és elpusztítja

Ha genetikailag elégtelen és hamar kimerül az inzulin termelő apparátus

## **Típusai:**

Ismert eredetű (szekunder): hasnyálmirigy eltávolítása, gyulladás, tumor, gyógyszerek okozta (szteroid, vízajtók).

Primer (genuin):

- a.) Inzulindependens DM (juvenilis- gyerekkori)
- b.) Nem inzulin dependens DM (felnőttkori)

Gesztációs DM:

terhesség alatt jelenik meg és szülés után eltűnik.

## **Az 1-es típusú cukorbetegség**

leggyakrabban gyermekeknél és fiatal korban lép fel (későbbi életkorban is lehet).

Hasnyálmirigy béta-sejtek elpusztulnak, megszűnik az inzulintermelés.

Genetikai hajlam jellemző rá.

Környezeti tényezők (vírusok) indítják el a béta-sejtek pusztulását.

Inzulin hiányában vércukorszint magas, sejtekben nincs glükóz, fehérjét és zsírt kezdenek használni.

A fokozott zsírégetés „melléktermékeként” ketontestek termelődnek, melyek megváltoztatják a vizelet szagát; aciditást okoznak.

A túl sok glükózt vese nem tudja eltávolítani a szűrletből, bekerül a vizeletbe és megnöveli a mennyiségét.

Túlzott aciditás illetve folyadékhiány vezethet kómához.

## **Tünetek:**

- kifejezett szomjúságérzet,
- nagy mennyiségű, gyakori vizeletürítés,
- fogyás,
- álmoság,
- visszatérő bőr- és szájfertőzés,
- a látás romlása.

## **LADA diabetes:**

Az 1-es típusú cukorbetegségnek egy lassan kialakuló formája a tünetek nem olyan súlyosak, mint a klasszikus 1-es típusban, későbbi életkorban jelennek meg, ezért sokszor 2-es típusú cukorbetegségnek tartják. Felismerése azért fontos, mert a kezelést mindig inzulinnal kell kezelni.

## 2-es típusú cukorbetegség

általában idősebb korban lép fel, de manapság egyre gyakrabban fiataloknál, sőt gyermekeknél is előfordul.

a béta-sejtek nem pusztulnak el, de nincs megfelelő mennyiségű inzulin.

A 2-es típusú cukorbetegségben az inzulin hatása is gyengülhet (inzulin rezisztencia). •

*fokozott kockázati tényezők:*

- túlsúly
- az ülő életmód
- a helytelen étrend
- a magas vérnyomás
- 40 év feletti életkor
- cukorbetegség előfordulása családon belül
- a terhesség során mért magasabb vércukorértékek
- 4500 grammnál nagyobb gyermek születése.

A 2-es típusú cukorbetegségre való hajlam jobban öröklődik, mint az 1-es típusúra való fogékonyság.

Lassúbb a vércukorszint emelkedése, és emiatt a magas vércukorra jellemző tünetek (szomjúság, sok vizelet, fogyás) kevésbé kifejezettek.

*Egyéb tünetek jelentkezhetnek:*

- bőrviszketés
- sebek lassú gyógyulása
- fáradtság
- látási problémák
- kéz-lábszibbadás
- szexuális problémák.

Kórlefolyás progresszív: a vércukor-anyagcsere állapota folyamatosan romlik.

Alkalmazható terápiák a betegség egyes fázisaiban különbözőek

- diéta és testmozgás önmagában
- antidiabetikus tablettás kezelés és diéta + testmozgás
- tablettá + inzulin és diéta + testmozgás- inzulin és diéta + testmozgás.

- A betegség bizonyos idejű fennállása után a legtöbb betegnek inzulinkezelésre van szüksége ahhoz, hogy a vércukorszintje megfelelő legyen.

Ma már számos tudományos bizonyíték igazolja, hogy a korán elkezdett inzulinterápia kedvező hatású mind a szövődmények megelőzése, mind az életminőség biztosítása terén.

- Minden egyes 2-es típusú cukorbetegnek kicsit más a kórlefolyása, és ezért különböző megközelítést, különböző kezelést igényelnek.

- A két típus előfordulási gyakorisága 1:9, vagyis a cukorbetegekből kb. 90%-a 2-es típusú.

## **Szövődményei**

Érrendszer elváltozása: a nagy és a középnagy erek meszesedése

Koszoruselégtelenség, szívinfarktus, agyi keringési zavarok, periferiás erek szűkülete (gangréna)

Kisérbetegség: szem: látásromlás és vakság

Vese károsodás.

Idegrendszeri tünetek peripherias idegek gyulladása és a vegetatív idegrendszer rostjainak a megbetegedése (hólyag, a belek, epehólyag tónusa csökken).

A halált a szövődmények okozzák:

Érelzáródások / infarktus, agyi katasztrófák /

Veseelégtelenség

Vakság

Fejlett országokban a lakosság 5%-a beteg

Túlsúly

Alkoholfogyasztás

Élelmiszer adalékok / tartósítószeresek egy része/

## *Az inzulinhiány és a glukagon-túltermelés szerepe a patomechanizmusban*

Az elsődleges inzulinhiány

anyagcsere-következményi:

inzulinérzékeny perifériás

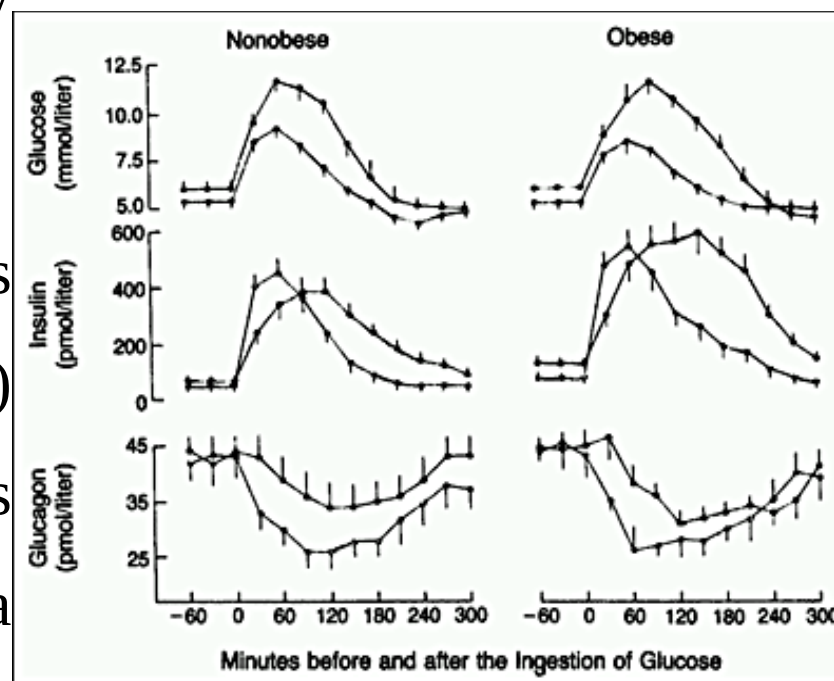
szövetek (vázizom, zsírszövet)

glukóz-felvételének és

-felhasználásának csökkenése, a

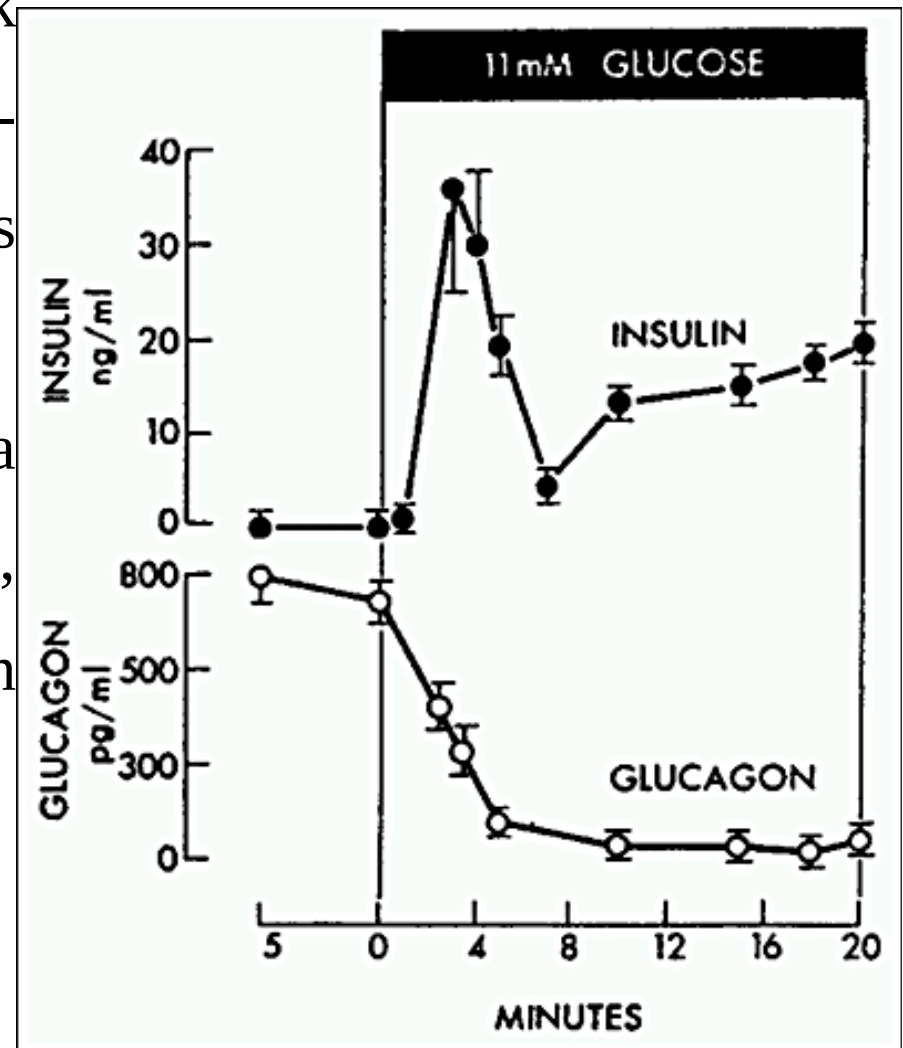
“glukóz-alulértékesítés”.

Szénhidrát-tolerancia csökkenése, glukóz adásakor a vérglukózsztint-emelkedés nagyobb, mint normálisan.



Az inzulinhiány másik következményeként a pancreas  $\alpha$ -sejtjeiben a glukagonelválasztás felszabadul az inzulingátlás alól.

Az inzulin/glukagon arány nemcsak a kisebb inzulinelválasztás miatt csökken, hanem az abszolút glukagon koncentráció növekedés miatt is.



Másodlagosan bekövetkező glukagon túlprodukciónak hatásai:

Glükóz-túlprodukciónak: fokozott glikogenolízis és erősen megnövekedett glukoneogenezis: ezek együttesen az éhgyomri, endogén hyperglükémiát okoznak.

Fokozott ketogenezis: inzulin hiány miatti fokozott lipolízis miatt a glukagon-túltermelés ketontestek szintézisét indítja be.

<b>Az inzulinhiány következménye</b>	<b>A glukagontúlsúly következménye</b>
<p>Glikogénképzés a májban csökken</p> <p>Zsírsavképzés glukózból csökken</p> <p>Zsírsejtek, izomsejtek glukózfelvétele csökken</p> <p><i>Exogén hyperglykaemia</i></p>	<p>Glikogenolízis fokozódik a májban</p> <p>Glukoneogenezis fokozódik a májban</p> <p><i>Endogén hyperglykaemia</i></p>
<p>Zsírszövetben a lipoproteinlipáz aktivitása csökken</p> <p>Zsírszövetben a trigliceridszintézis csökken</p> <p>Zsírszövetben a lipolízis fokozódik</p> <p><i>Szabad zsírsavszint a vérben emelkedik</i></p> <p>Májszövetben a ketogenezis fokozódik</p>	<p>Ketogenezis fokozódik a májban</p>
<p>Proteolízis fokozódik</p>	
<p>Glukagonelválasztás fokozódik</p>	

## **Cukorbetegség gyógykezelése**

Ha lehet, a kiváltó tényezők megszüntetése:

Alkoholfogyasztás csökkentése, súlytöbblet megszüntetése

Étkezésben a cukor és szénhidrát bevitel csökkentése

Az inzulintermelés fokozása / ha van működő inzulintermelés /:pl. Diaprel  
tbl.

Az inzulihatás megnyújtása : Merckfomin

A cukorfelszívódás akadályozása / Glucobay /

A hiányzó inzulín pótlása injekcióval / Inzulín /

# Obezitás

Magyarországon a felnőtt lakosság kb. 20 %-a, a gyermekek 7-15 %-a túlsúlyos.

WHO adatai szerint több mint 300 millió elhízott és több mint 1 milliárd túlsúlyos ember él a Földön.

Az utóbbi száz évben az életmódban és életkörülményekben történt jelentős változás fizikai inaktivitáshoz és túlzott mértékű energiabevitelhez vezetett. Evolúciós örökségünk, hogy az éhezés elleni védelem sokkal hatékonyabb, mint a túlzott táplálkozás elleni.

Az elhízás számtalan betegség kockázati tényezője (myocardialis infarktus, hypertonia, stroke, 2. típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia, köszvény, alvási apnoe, mozgásszervi és daganatos betegségek).

Kövértség: nem definiálható egyértelműen.

Férfiaknál, ha a testsúly több mint 20, nőknél, ha több mint 25 %-a zsír, akkor túlsúlyról beszélünk. Általában 25 feletti BMI-hez köthető az elhízás, illetve 30 fölött már súlyos elhízásról, 40 fölött morbid elhízásról van szó.

## **Az energiaforgalom zavara**

A szervezet zsírtartalmának és a test tömegének növekedése.

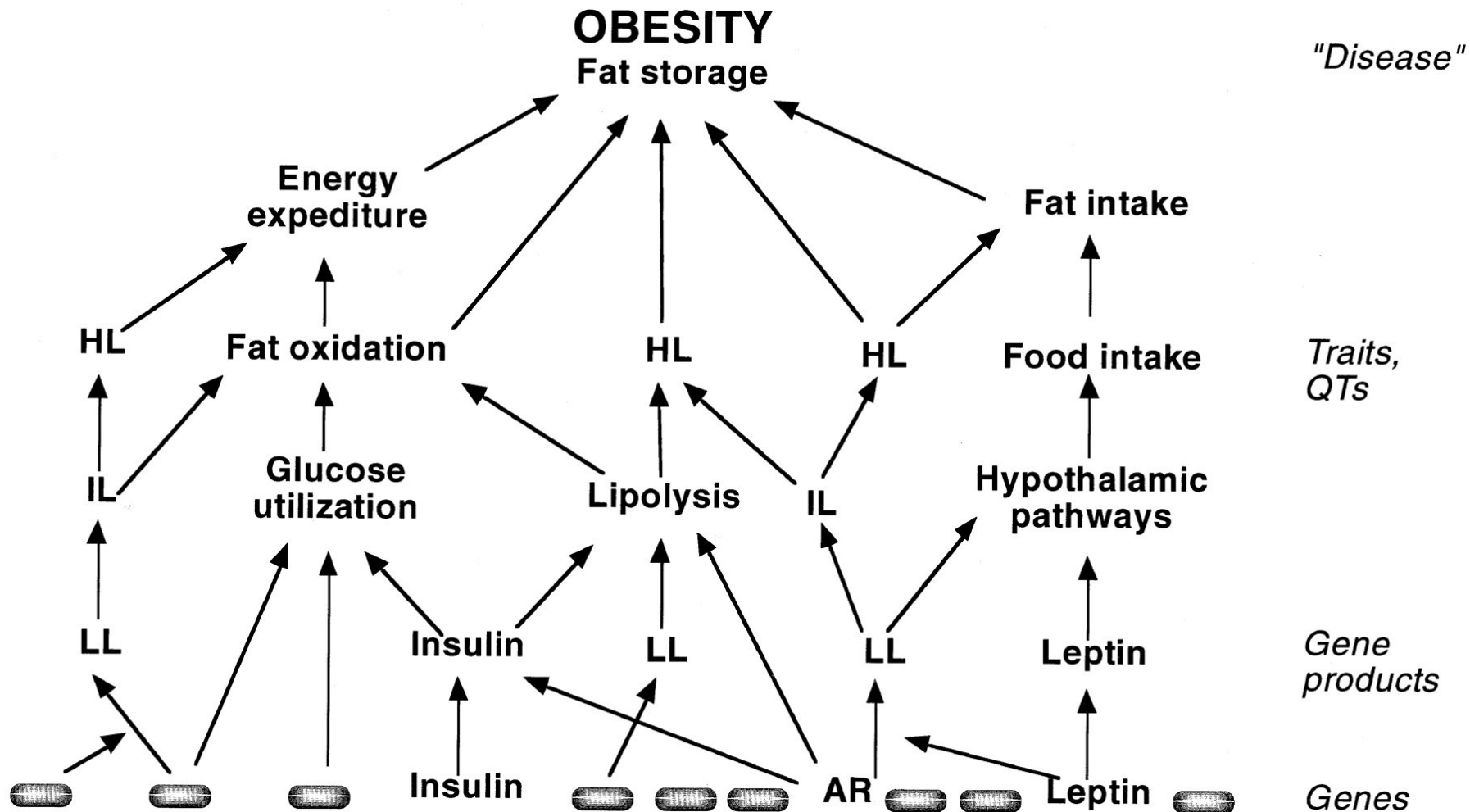
A táplálékfelvétel nincs arányban az energialeadással.

Ok: szénhidrátban és zsírban gazdag táplálkozás,  
finomított nagy energiatartalmú ételek, italok,  
kevés mozgás.

Genetikai tényezők

Kimutatható bizonyos zsírsanyagcserezavar hyperinzulinaemia (kimerülnek a későbbiekben a hasnyálmirigy B sejtjei)

Erősen terjedő betegség



Súlyreguláció és testzsír felhalmozásban szerepet vállaló gének és géntermékek: Nyilak vastagsága jelzi a kapcsolatok erősségét, de ez variál. AR, adrenerg receptor; HL, high-level fenotípus; IL, intermediét fenotípus; LL, low-level fenotípus (see text).

*Szövődményei:*

Cukorbetegség, magasvérnyomás, krónikus vesebaj, érrendszeri megbetegedések, infarktus, májbetegség

Tünetei: fáradtság, munkabírás csökkenése, diszpnoe, szívpanaszok, a bőr izzadékos, testhajlatokban bőrgomba, visszértágulatok, aranyér.

Prognózisa rossz. Minél nagyobb a testtömeg annál több a szövődmény és annál rövidebb a várható élettartam

# Az elhízás kockázatát befolyásoló tényezők a bizonyítékok rangsorolása szerint

Bizonyíték	Csökkenti a kockázatot	Növeli a kockázatot
	Rendszeres testmozgás	Ülő életmód
Meggyőző	Nem keményítő (szénhidrátok, élelmi rostok] fogyasztása	Energiadús, mikronutriens szegény ételek nagymértékű fogyasztása
		Az energiadús ételek és gyorséttermek erőteljes reklámozása
Valószínű	Az egészséges táplálkozást támogató otthoni és iskolai környezet Szoptatás	Cukrozott üdítőitalok és gyümölcslevek nagymértékű fogyasztása
		Hátrányos társadalmi-gazdasági helyzet (fejlett országokban, főleg nők esetében)
Lehetséges	Alacsony glikémiás indexű ételek	Nagy adagok
		Ha az ételek nagy részét nem otthon készítik (fejlett országokban) „Szigorú megszorítást / időnként feloldást” váltakoztató étkezési szokás
Nem elegendő	Alacsony glikémiás indexű ételek	Alkohol

Forrás: Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Techn. Rep. Series 916, Geneva, 2003

A túlsúlyos emberek kb. felénél emelkedett éhomi vércukorszintet és csökkent glükóz toleranciát találtak.

Az abdominális elhízás, a magas vérnyomás ( $>140/90$  Hgmm), a dyslipidemia (megnövekedett triglicerid- ( $>1,7$  mM), a csökkent HDL szint ( $<1,0$ mM,  $<1,3$ mM) és a csökkent glukóztolerancia a metabolikus szindróma tünetei (a „halálos négyes” a kardiovaszkuláris halálozások emelkedése miatt).

Kardiovaszkuláris szempontból különösen a viscerális (ún. alma típusú) elhízást tekintették nagy rizikójúnak, de ezt az újabb metaanalízisek nem erősítették meg.

Eszerint a kockázatbecslés során az elhízás mértéke fontosabb tényező, mint az elhízás típusa.

Magyarországon a hypertóniás populáció kb. negyedét érinti a metabolikus szindróma.



## **Zsírmáj kialakulása:**

FFT májba kerül, acetil-KoA-vá bomolhat le.

A májban így a koleszterin és triacil-glicerid prekursorok szintje emelkedik, a szintetizálódó triacil-glicerid és koleszterin a VLDL-be kerül, és megemelkedik a vérbeli szintjük.

Az inzulinrezisztencia csökkenti a glukóz felhasználását (elégtelen GLUT4 kihelyezés a sejtfelszínre) a zsírszövetben és az izomban, ezért a glukózt az inzulin independens módon felhasználó máj dolgozza fel, zsírsavat készít belőle, a zsírsav VLDL-be kerül, illetve zsírmáj kialakulását eredményezi.

## **Magas vérnyomás kialakulása:**

Az inzulin rezisztencia fokozott szimpatikus tónust eredményez, ez  $\text{Na}^+$  és víz visszatartást okoz, ennek következménye vazokonstriktió, hypertenzió.

## **Magas vérsírszint kialakulása:**

A glikogén szintézis gátolt, ezért a glikogénszint a májban és az izomban alacsony.

A májban megnő a VLDL-hez szükséges apoB100 szintézise.

A csökkent inzulinérzékenység emeli a szabad zsírsav koncentrációját étkezés után is.

A kilomikronokból a zsírszövetben a lipoprotein lipáz zsírsavakat szabadít fel, de ezt a zsírszövet csak korlátozott mértékben tudja hasznosítani. A zsírszövet triacilglicerid szintéziséhez szénhidrát is kellene, de a szőlőcukor felvétel nem kielégítő.

A csökkent inzulinválasz miatt hyperinzulinaemia alakul ki. Ez a májban az inzulinreceptor szubsztrát 2-t érintő anyagcsereutak fokozódásával jár (zsírsavsintézis, trigliceridszintézis, VLDL szintézis).

## **Genetikai háttér:**

Az elhízás kialakulásában több gén is szerepet játszik, idáig kb. 30 gént azonosítottak. A leírt polimorfizmusok néhány kivételtől eltekintve a testtömeget csak kismértékben befolyásolják.

A környezeti tényezők alapvetően határozzák meg a testsúlyt, a genetikai háttér úgy tűnik, inkább módosítja ezek hatását.

Az örökletes tényezők szerepét 30-70 %-ra becsülik az elhízásban, lebecsülni hatásukat emiatt nem szabad.

A gének szerepét az elhízással kapcsolatban legalább három csoportra érdemes osztani a megelőzés és kezelés szempontjából:

1. hízást segítő,
2. testsúly csökkentését segítő,
3. testtömeg megtartó polimorfizmusok.

Az elhízást okozó polimorfizmusokat különböző fenotípusokhoz lehet társítani.

Elhízáshoz vezető fenotípusok és néhány hozzákapcsolható gén

<b>Fenotípus</b>	<b>gén</b>
Takarékos	adrenoreceptor $\beta$ , szétkapcsolófehérje
Hiperfágiás	leptin, leptin receptor, melanokortin receptor
Inaktív	melanokortin 4 receptor,
Csökkenet zsíroxidáló	TNF- $\alpha$ , IL6
Adipogenezis	PPAR- $\gamma$ ,

### **Egy-génes elhízással járó betegségek:**

ritkák

leptin termelését, leptin receptort, melanocortin-3 receptort (étvágy szabályozása), proopiomelanocortin termelést befolyásoló gének hibája.

