

# A cukorbetegséggel kapcsolatos nevezetek magyarítása

DOI: <https://doi.org/10.61333/mony.v24i1.17253>

A cukorbetegség hazai idegen elnevezéseinek jelentős része még a köznyelvben is elterjedt. Magyarításuk a szakemberek határozott véleménye szerint értelmetlen. Ezzel magunk is tisztában vagyunk, de hozzátartozik a Magyar orvosi nevezetárhoz. Itt is valljuk azt az elvét, hogy ha nem készülnek el a magyar nevezetek, nem lesz magyar nyelvű magyar orvosi nyelv (marad a keverék orvosi nyelvünk). Ha elkészül, az esély megvan – lehet, hogy csak emberöltők távlatában.

**vércukor** *blood sugar (glucose)* a vérben oldott glükóz. A vérben mindig van glükóz; élettani mennyisége szokásosan 3,5–6 mmol/l. Az értékek laboratóriumokként eltérhetnek, mindenkor az adott laboratórium alapértékéhez viszonyítunk. Például, ha valamely laboratóriumban az alapérték 3,5–5,5 mmol/l, az 5,8-as érték már kissé emelkedettnek számít. Használatos a mg/dl mértékegység is (6,1 mmol/l = 110 mg/dl).

- *Emelkedett vércukorszint (hyperglycaemia)* 6,1–7 mmol/l éhgyomri vércukorszint, a 120 perces cukorterhelési érték pedig 7,8–11 mmol/l.

Az *American Diabetes Association (ADA)* köztes csoportnak nevezi, megkülönböztetve:

- éhgyomri vércukorfelesleg\* *impaired fasting glucose (IFG)*: 6–6,9 mmol/l,
- inzulin-ellenállás *impaired glucose tolerance (IGT)*, a 120 perces cukorterhelési érték: 7,8–11 mmol/l.

Az emelkedett vércukorszint inzulin-ellenállás, előcukorbeteg (prediabetes) gyanúját kelti, és hajlamosít cukorbeteg kialakulására, valamint szív-érrendszeri zavarokra.

- *Vércukortöbblet* a cukorbetegség jellemzője,  $\geq 11,1$  mmol/l vércukorszint. Előfordulhat cukorbetegség nélkül is, például súlyos fertőzés, koszorúér-elzáródás, agyvérzés esetén. Súlyos állapot. Ha tartósan fennáll vagy túl magas, érkárosodást okoz, többek között látási, idegrendszeri és veseműködési zavarok keletkezhetnek. Kialakulhat életveszélyes állapot is, mint diabetik ketacidosis (DKA), hyperosmolar hyperglycaemic state (HHT) stb.

**vércukorvizsgálat** *plasma glucose test* a vérglükóz mennyiségének mérése visszeres vérből; szokásosan enzimes glükózoxidációs módszerrel önműködő gépekben.

- *A1C-vizsgálat (A1C test)* az előző 2-3 hónap átlagos vércukorszintjét adja meg. Előnye, hogy a vizsgálat előtt nem szükséges éhezni, glükózt fogyasztani.

- *Alkalmi vércukorvizsgálat (random, causal plasma glucose test / blood sugar, RBS)* a cukorbeteg tünetei miatt, a nap bármely szakában végzett (étkezéstől független) vizsgálat a cukorbeteg megállapítására. Végezhető több, a nap különböző időszakában vett vérmintából: egészségeseknél a vércukorértékekben nincs lényeges eltérés. Jelentősen eltérő értékek cukorbetegre utalnak.

- *Éhomi vércukorvizsgálat (fasting plasma glucose test / blood sugar, FBS)* 8–10 óras éhezés után (kevés víz fogyasztható) végzett vércukor-meghatározás. Az éhgyomri vizsgálat azért fontos, mert étkezést követően a vércukorszint átmenetileg mindig emelkedik, rendre egyénekenként eltérően, ezért az értékek nem értelmezhetőek egységesen. A gyakorlatban jószerivel mindig éhomi vércukorvizsgálatot végzünk.

- *Étkezés utáni vércukorvizsgálat (2-hour postprandial blood sugar test)* a vércukor meghatározása 2 órával a legalább 75 g szénhidrátot tartalmazó étkezés megkezdése után. Az étkezést követően a vérvételig pihenés szükséges. Testmozgás és/vagy ismételt evés megzavarja a vizsgálatot. Szokásosan az étkezés előtt is veszünk vért.

- *Terheléses vércukorvizsgálat (oral glucose tolerance test, OGTT)* kétórás, 75 g glükózt tartalmazó folyadék elfogyasztása előtti és utáni vércukor-meghatározás. Szokásosan veszünk vért éhgyomri vércukorszint megállapítására. A 75 g-os cukoroldatot néhány perc alatt kell elfogyasztani, majd 60 és 120 perc múlva ismét veszünk vért a vércukormennyiség mérésére; sokan a 90. percben is vesznek vért.

**vércukorvizsgálati értékek** (a *WHO* és az *American Diabetes Association [ADA]* irányelvei). Az értékek a nemzetközi szabványok szerinti. Laboratóriumonként eltérhetnek, függően az adott laboratórium alapértékétől.

	Éhomi	Cukorterhelés utáni 120. perc	A1C
Élettani állapot	≤6 mmol/l (100 mg/dl)	<7,8 mmol/l (<140 mg/dl)	<5,7%
Emelkedett vércukormennyiség • éhgyomri vércukorfelesleg* (IFG [increased fasting glucose]) (emelkedett éhomi vércukor) • inzulin-ellenállás (IGT [impaired glucose tolerance]) (inzulin-ellenállás)	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) 6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl)	7,8–11 mmol/l (140–199 mg/dl)  7,8–11 mmol/l	5,7–6,4%
Cukorbeteg (2-es formájú)	≥7 mmol/l (>126 mg/dl)	≥11,1 mmol/l (>200 mg/dl)	≥6,5%

▪ **Étkezés utáni vércukorvizsgálat:** szabályos a szénhidrátháztartás, ha az étkezés előtti vércukorérték 70–130 mg/dl, a kétórás étkezés utáni vércukormennyiség pedig <180 mg/dl.

▪ **Vércukorterhelés (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)**

Kivitelezés:

- éhomi vércukor-meghatározás (0. perces érték),
- cukorterhelés (75 g glükózt 300 ml vízben feloldva 5 perc alatt kell meginni),
- vércukormeghatározás 2 órával később (120. perces érték)\*

\*sokan meghatározzák a 30. és a 60., valamint a 90. perces értéket is.

A vizsgálatot nyugalmi állapotban végezzük (dohányzás, fizikai tevékenység nem megengedett).

A cukorháztartás zavarának felderítésére a fenti vizsgálat elegendő. Egyéb célból a terhelést követő 1, 3, esetleg 4 órával is vehetünk vért.

**szénhidrát-anyagcsere zavarai.** A klinikai gyakorlatban négyfélélt különböztetjük meg: →inzulinérzékenység, →csökkent cukorellenállás, →növekedett éhomi vércukor és a →cukorbeteg, amelyeknek 1-es és 2-es formája van.

**inzulinérzékenység** *insulin resistance, IR (inzulin rezisztencia)* olyan, cukorbetegség előtti állapot, amelyben a sejtek a szabálynál kevésbé érzékenyek az inzulinra az inzulin–GLUT4 jelátvitel gátlása következtében, de jelen van legtöbbszor a 2-es formájú cukorbetegségben is. A jelátvitelt a gyulladási állapot bénítja – a részletek ismertetése messzire vezetne. A visszafogott inzulinhatás miatt a sejtek kevesebb cukrot vesznek fel, a cukor mennyisége a szérumban nő, a vércukorszint emelkedik (hyperglycaemia). Ellensúlyozandó, a β-sejtek fokozzák az inzulinkepzést, és emelkedik az inzulinszint (hyperinsulinaemia). A folyamat önmagát gerjesztve a cukorbetegség (2-es formájú cukorbetegség) kialakulásához vezet. Az inzulinérzékenységben tehát a vércukor és a vérinzulin szintje is emelkedik. Az inzulinra kevésbé érzékeny sejtek szabadzsírsav-felvétele is csökken, de ez az energiaellátottságukat számottevően nem befolyásolja.

▪ **Körisme:** Az inzulinérzékenység megállapítása nem könnyű, leginkább IR-mutatókon (IR-indexek, IR = inzulinrezisztencia) és a széruminzulinszint mérésén alapszik. A 25 mIU/l (174 pmol/l) éhomi vagy 3 órával az étkezés után mért széruminzulinszint inzulinérzékenységet jelez, de ez önmagában nem elég, még egy mutató kell hozzá. A két leggyakrabban használt mutató a

→HOMA mutató és →QUICKI mutató; a HOMA-t használjuk, a QUICKI nem terjedt el. A csökkent szérum-SHBG-szint és a következményes emelkedett szabadtesztoszteron-szint szintén az inzulinérzékenység jelzője; nem feltétele a kórmegállapításnak. Ha a vércukorterhelés nem oldható meg, a HbA1C meghatározása helyettesítheti.

Az adiponektin szérumszintjének mérését elterjedten alkalmazzák az inzulinérzékenység felismerésére; viszonya fordított az inzulinszinttel. Alacsony adiponektinszint utal inzulinérzékenységre; a csökkenés mértéke arányos az inzulinszint emelkedésével és az inzulinérzékenység súlyosságával. Még kifejezettebb az összefüggés az inzulinérzékenység és a leptin/adiponektin (L/A) hányados között; ez ugyanolyan biztonsággal alkalmazható az inzulinérzékenység kórismézésére – vagy még érzékenyebb is –, mint a szokványos módszerek. Nem terjedt el.

**HOMA mutató (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA index, HOMA IR)** az inzulin-ellenállás kórismézésének vérvizsgálati módszere.

$$\text{HOMA mutató} = \frac{\text{éhomi inzulinszint } (\mu\text{U/ml}) \times \text{éhomi vércukorszint } (\text{mg/dl})}{405 (22,5)}$$

A sejtek inzulinérzékenységét fejezi ki: <2,7 szabályos inzulin-érzékenységet jelez.

**QUICKI mutató (quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI index)** az inzulin-ellenállás kórismézésének vérvizsgálati módszere.

$$1 / (\log \text{ éhomi inzulin } \mu\text{U/ml} + \log \text{ éhomi vércukor } \text{mg/dl})$$

$$\text{Rövidítve: } 1 / (\log I_0 \text{ m}\mu\text{U/ml} + \log G_0 \text{ mg/dl})$$

A sejtek inzulinérzékenységét jelzi, tehát fordítottja a HOMA mutatónak. Értéke számszerű: egészségeseknél: 0,45, a cukorbetegyeknél: 0,30. A köztes értékek jelzik az inzulinérzékenységet – súlyossági arányban a számérték kisebbedésével. Kevésbé terjedt el, mint a HOMA.

**előcukorbeteg**<sup>LL</sup> *impaired glucose tolerance, IGT, prediabetes;* nevezhetjük csökkent cukorellenállásnak\* is. Olyan állapot, amelyben a vércukorszint emelkedett, de nem annyira, hogy cukorbeteg kórismézhetőnk; csak vércukorterheléssel állapítható meg. Értéke: éhomi 7 mmol/l-nél kisebb, a terhelés utáni kétórás érték 7,8–11,1 mmol/l. Jellemző tünetei nincsenek, maradhat észrevétlen, ezért érdemes – főleg időseknél – egyszer-egyszer ellenőrizni a vércukorszintet. Veszélye, hogy előbb-utóbb átalakulhat 2-es for-

májú cukorbetegség. Rendszerint a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek csökkent működése miatt alakul ki. Hasonlóan az inzulin-érzékenységhez, a túlsúly, kövérség, mozgáshiány, 45 év feletti életkor, családi hajlam, magas vérnyomás, agy- és szív-érrendszeri károsodás; nőknél terhességi cukorbetegség előfordulása és soktömlős petefészekbaj hajlamosítanak a kialakulására. A megfelelő (kevés cukros, vegyes) étkezés, rendszeres mozgás és a súlyfelesleg leadása gátolja a keletkezését. A csökkent cukorellenállás népbetegség: hozzávetőlegesen minden harmadik felnőtt érintett.

Megjegyzés: az IFG-t és az IGT-t egyaránt előcukorbetegségnek tartják.

**növekedett éhomi vércukor** *impaired fasting glycaemia (IFG)*, nevezik cukorbeteg előtti állapotnak (prediabetes) is. Az éhomi vércukor értéke: 6,1–6,9; a terhelés utáni kétórás érték  $<7,8$  mmol/l. Veszélye, hogy 2-es formájú cukorbetegség alakulhat ki, ezért az érintettek rendszeresen ellenőrzik.

Megjegyzés: az IFG-t és az IGT-t egyaránt cukorbeteg előtti állapotnak (prediabetesnek) tartják.

**cukorbeteg diabetes mellitus**, egyszerűen: diabetes (~~diabetes mellitus~~) az inzulin részleges vagy teljes hiányának és/vagy a sejtek inzulinnal szembeni érzéketlenségének (inzulinérzékenység, insulin resistance) következtében kialakult glükózfeldolgozási zavar (kóros szénhidrát-anyagcsere), amely érinti a zsír- és a fehérje-anyagcsere is. Az inzulin hiánya a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek csökkent inzulintermelése; lehet a szigetek károsodásának következménye, de másodlagos is. A cukorbetegség számos szerv működését károsíthatja, tehát sokarcú kórkép. Több formája ismert, ezek csupán kóreredetük szerint vehetők egy kalap alá.

A cukorbeteg alaptünetei: sokszori, bő vizelet (polyuria) – a vizelet édes, mert cukor választódik ki benne; a betegség innen kapta nevét (édes vizelet, diabetes mellitus) –, rendkívüli szomjúság (igen bő folyadékfogyasztás) és mással nem magyarázható fogyás, amely kialakulhat szokásos, fokozott vagy rossz étvágyúaknál is. Egyéb tünetek: rossz közérzet, hányinger, fáradtságérzés. Előfordulhat még homályos látás, elhúzódó sebgyógyulás és mások is, sok egyáltalán nem jellemző. Ha szokatlan tünet vagy szokatlanul viselkedő, nem nagyon magyarázható elváltozás jelentkezik, mindig gondoljunk cukorbetegre. Az is előfordul, hogy jóformán nincs tünet, avagy fordítva: eszméletvesztés az első megnyilvánulás.

Kórisma: vércukorvizsgálattal állapítható meg. Ez végezhető a tünetek alapján vagy szűrővizsgálatként. A WHO állásfoglalása szerint, ha a véletlenszerűen vett vérminta értéke  $11,1+ \text{ mmol/l}$ , vagy ha az éhomi  $7+ \text{ mmol/l}$ , illetve a terhelés (OGTT) után 2 órával a vércukorszint  $+11,2 \text{ mmol/l}$ , az eltérés cukorbetegnek tartható. Több formáját különböztetik meg. Alapformái az 1-es és a 2-es formájú cukorbeteg; egyéb formái:

- a  $\beta$ -sejt-működés genetikai zavara, a MODY (maturity onset diabetes of the young). A HNF génnek valamelyikének másulása okozza, családi halmozódású, rendkívül ritka;
- az inzulin genetikai zavara;
- a hasnyálmirigy kiválasztásos rendszerének betegségeihez társuló formák;
- immunformájú cukorbeteg; ritka. Például autoimmun 1-es formájú cukorbeteg, amely a  $\beta$ -sejtek pusztulásának a következménye.

A keringő szigetsejt elleni fajlagos autoellenanyagok már akkor felismerhetők, amikor a szénhidrát-anyagcsere még szabályos;

- gyógyszerek okozta.

Külön csoportba soroljuk a várandóssági cukorbetegséget.

- Az 1-es formájú cukorbeteg a  $\beta$ -sejtek pusztulásának a következménye. A beteg életben maradásához inzulin szükséges, ezért nevezték korábban inzulinfüggő cukorbetegnek. Általában fiatalabb, 35 év körüli korban kezdődik (fiatalkori cukorbeteg), de kialakulhat felnőtt korban is. Két formája: az autoimmunkeletkezésű (1A-forma), amelyet a T-sejtek által közvetített autoimmunválasz hoz létre. Kialakulásában genetikai hajlam vesz részt. A másik forma az ismeretlen eredetű (1B-forma). Feltételezhető, hogy létrejöttében vírusfertőzéseknek vagy más környezeti hatásoknak van kóros szerepe.

Tünetek: rendkívüli szomjúság, igen bő vizelet, éjszakai vizeletzavar (főleg gyermekeknél), fokozódó étvágy, nem magyarázható fogyás, gyengeség, fáradtság, ingerlékenység vagy más hangulatváltozás, égő szem érzése.

Súlyos szövődései lehetnek: szív- és érkárosodás, vese- és idegrendszeri bántalmak.

- Az 2-es formájú cukorbeteg a glükóz felhasználásának zavara, amelynek következtében emelkedik a vércukor szintje. Idült állapot. Elsősorban azért keletkezik, mert a sejtek válasza az inzulinra csökkent. Ritkábban, mert kevesebb inzulin képződik, akadályozott a keletkezése. Az emelkedett vércukor keringési, idegrendszeri és immunzavarokat okozhat, akkor is, ha nem éri el a kórosan magas vércukorszintet (hyperglycemia,  $30 \text{ mmol/l}$ ). A  $30 \text{ mmol/l}$  feletti érték életveszélyes állapot, eszméletvesztéssel jár, a lehelet acetonszagú.

Tünetek: alapvetően egyeznek az 1-es formájú cukorbetegség tüneteivel. Lényeges különbség, hogy legtöbbször lassan alakulnak ki, sőt élhet valaki úgy a cukorbetegséggel, hogy évekig semmi panasz. Szövődései is sokfélék, hasonlóak.

A cukorbeteg egyik formája sem gyógyítható, de egyensúlyban tartható.

**várandóssági cukorbeteg gestational diabetes** változó mértékű vércukor-emelkedéssel járó, olyan szénhidrát-anyagcsere-zavar, amely először a várandósságban nyilvánul meg, avagy derül ki. A szénhidrát-anyagcsere zavarának bármely formája lehet. Legtöbbször a 24–28. héten végzett szűrővizsgálat ismerjük fel. Akkor beszélünk várandóssági cukorbetegségről, ha az éhomi vércukorérték  $+7 \text{ mmol/l}$  és/vagy a kétórás terhelés  $7,8+ \text{ mmol/l}$ . Felismerése fontos, mert károsíthatja az anyát és a magzatot is. A szülést követő 6–8 héttel ellenőrző vércukorterhelés végzünk. Az értékek lehetnek élettaniak, de maradhatnak kórosak is. Ezek az asszonyok veszélyeztetettek, folyamatos ellenőrzést igényelnek.

Korábban terhességi cukorbetegnek nevezték, és ezt ma is gyakran mondják. Mióta a babát váró édesanya várandós, állapotos stb., de nem terhes, a szénhidrátanyagcsere-zavar is várandóssági cukorbeteg (terhességi-cukorbeteg).

**GLUT4 (glucose transporter type 4** [solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4]; glükószállító-4) glükózt szállító fehérje, leginkább a zsír- és izomsejtekben van.

Viszonylag egyszerű fehérje; az N-végen fenilalanin és két leucin van, a COOH-végen savmintázat. Ezek segítik elő a cukor szállítást a sejtthártyán át. Található benne UBX gomoly, amelynek a jelkövetítésben van szerepe. Az *SLC2A4* (solute carrier family 2 member 4) gén kódolja; a 17-es kromoszómán helyezkedik el.

A GLUT4 a sejt plazmától elkülönülve, tároló hólyagcsában (GLUT4 storage vesicle) található. A hólyagcsa a mag körül helyezkedik el a sejt tubo-vesicularis hálózatába építve, és kapcsolatban az endosomal trans-Golgi hálózattal. A GLUT4 a sejtthártyától nyúló actinonallal (actin filament) van összekötve; ennek az összehúzódnásával jut a sejtthártyához. A sejtthártyával összeolvadva, szabaddá válik a sejt környezet felé, felveszi a cukrot, és a sejtbe szállítja.

A sejtek glükózfelvele a GLUT4 közreműködésével valósul meg. A GLUT4 egyike a 13 (GLUT1–13) glükózt szállító fehérjének; sajátos tulajdonsága, hogy inzuliningerre a sejtthártyához vándorol, de az inger elmúlásával visszakerül az eredeti helyére.

**inzulin** *insulin* a sejtek glükózfelveletét és ezáltal energia-szükségletét biztosító hormon. A tápanyagháztartás legfőbb szabályozója: segíti a tápanyagok raktározását a legfőbb energiahordozók (glikogén, triglicerid és fehérjék) felépítésével, valamint befolyásolja a tápanyagszállító vésztintjét: csökkenti a vércukorszintet és a szabad zsírsavak mennyiségét a szérumban. Nélkülözhetetlen a sejtek mindegyikének a működéséhez.

Két (A és B) polipeptidláncból álló fehérjehormon; a hasnyálmirigy Langerhans-szigeteinek  $\beta$ -sejtjei termelik. Az inzulin szabadon kering a szérumban (nem kötődik fehérjéhez); hatását az inzulin/IGF1 jelátvitelen keresztül érvényesíti. Legfontosabb hatásai:

- A májban elősegíti a glükóz felvételt, valamint a glikogén és a lipidek felépítését, arányosan az inzulinhatás erősségével. Egyúttal gátolja ezek lebontását, végeredményben fokozza a glikogén raktározódását. A glikogén képződésével csökken a cAMP-szint, ennek következtében pedig a glikogén bontása (glikogenolízis), valamint a zsírok, fehérjék glikogénné alakítása (glikoneogenezis).

A májsejtekben a zsírsav is a glükózból keletkezik, majd észterifikálódik trigliceriddé – ebben a SREBP1c (steroid regulatory element-binding protein) és a PKB (fehérje-kináz-B) vesz részt. A trigliceridek fehérjékbe épülve, mint a nagyon alacsony sűrűségű lipoproteinek (VLDLP very low density lipoprotein) jutnak közvetlenül a szérumba. A májsejt nem tart vissza trigliceridet.

A májsejtekben a lipidek bomlásából származó szabad zsírsavakból ketontestek ( $\beta$ -oxi-vajsav, acetetsav) keletkeznek, amelyek a keringésbe jutnak. A ketontesteket más szövetek sejtjei lebontják; ez korlátozott folyamat, ezért ha sok ketontest keletkezik, mert sok a szabad zsírsav, a ketontestek felszaporodnak a vérben (ketonaemia), és megjelennek a vizeletben (ketonuria). Az inzulin a szabad zsírsavak lipidekké alakításával mérsékli a ketontestek keletkezését, de hátráltatja a ketonképződés enzimjeit is.

A sejtek glükózfelvele következtében csökken a vércukorszint. Az inzulin gátolja a glükóz leadását – ez is csökkenti a vércukorszintet. Befolyásolja továbbá a ketonok képződését.

- Az izomsejtekben is fokozza a glükóz felvételt és a glikogén képződését, jóllehet kevésbé, mint a májsejtekben. Ugyanakkor az izmok nagy tömege miatt a vázizomzat jelentős glikogénraktár, és lényeges a vércukorszint szabályozásában.

Elősegíti még az izomfehérjék képződését – alapvetően az aminosavak felvételének a fokozásával és leadásuk akadályozásával –, ugyanakkor gátolja is a fehérjék lebontását. Inzulin hiányában az izomfehérjék bomlanak, az inzulin tehát jelentős az izomfehérjék megtartásában. Fokozza az izomsejtek  $K^+$ -felvételt is – ha ez túlzott, káliumhiány (hypokalaemia) keletkezhet.

- A zsírsejtekben akadályozza a lipidek lebomlását (lipolysis), és elősegíti a képződésüket a sejtek glükóz- és szabadzsírsav-felvételének serkentésével – ennek eredményeként a trigliceridek elraktározódnak a zsírsejtekben, csökken a szabad zsírsavak leadása a sejtekből, ebből adódóan pedig a mennyiségük a szérumban. A zsírsejtek trigliceridjei képezik a szervezet legnagyobb energiaraktárát.

A trigliceridek felépítéséhez szükséges szabad zsírsavak a lipoproteinekből származnak: a szabad zsírsavakat a zsírsejteken és az erek endothelsejtjein megjelenő lipoprotein-lipáz hasítja le a fehérjékről. A szabad zsírsavak szabadon jutnak a sejtbe. Az inzulin sarkallja a lipoprotein-lipáz képződését.

A trigliceridek lebomlását a HSL (hormone-sensitive lipase, hormonérzékeny lipáz) gátlásával fékezi. A HSL működését a cAMP serkenti – a hormonok, neurotranszmitterek (főleg catecholaminok) ezen keresztül fokozzák a lipidképződést: az adenilát-cikláz tevősitik. Az inzulin a cAMP-szintet mérsékli.

A trigliceridek lebomlási termékei: a szabad zsírsavak és a glicerol (glicerol-1-foszfát formájában) a keringésbe jutnak.

Szabályosan a jelfogó-jelmolekula kapcsolódását azonnal követi a legnagyobb cukorfelvitel, ilyenkor van a sejtthártyánál a legtöbb GLUT4, és az inzulinhoz kapcsolt lipolysis is ekkor a legkifejezettebb.

Visszaszorítja a glikogén, a trigliceridek és az izomfehérjék lebontását fokozó hormonok, catecholaminok és a glukagon hatását. Ezeket a lebontó molekulákat a cAMP hozza működésbe – hatásuk növekszik a cAMP töménységével párhuzamosan. Az inzulin a cAMP képződést akadályozza a cAMP-t bontó foszfo-diészteráz tevékenységének növelésével.

- Elősegíti a sejtburjánzást az IGF1/inzulin jelúton keresztül és a sejtvégzet (apoptosis) gátlásával. Mindkét jelút a sejtburjánzást serkenti. Az inzulin az ösztrogénnel kölcsönhatásban is sarkallja a sejt-fokozódást.

- Szerepe van a szteroidok (ösztrogének, androgének, progeszteron) képzésében. Az IGF1-hez hasonlóan hat, de attól függetlenül. Részt vesz:

- a szteroidmolekulák felépítésében, a petefészekben és a mellékvesekéregben egyaránt,
- továbbá a szteroidok GnRH–GTH szabályozásában.

Fokozza az androgén–ösztrogén átalakulást az aromatáz működésének serkentésével. Az androgének ezt fékezik. Az androgének gátló hatása érvényesülhet helyileg is. Az inzulin és az LH együtt hatása (szinergizmus) mérsékeltén fokozza az androgének képződését, de ez elegendő a tüszők elzáródásához. Megfoghatónak a granulózasejtek, helyüket androgént képző sejtek foglalják el. Ennek következtében nemcsak az ösztrogének keletkeznek mérsékeltbben, de több lesz az androgén is.

Összegezve az inzulin élettani hatásai:

- Gátolja a glyconeogenesis és a glycogenolysis.
- Elősegíti a lipidképződést és gátolja a lebontását – ehhez a SREBP1c (steroid regulatory element-binding protein) és a PKB fehérjékináz-B fokozott tevékenysége szükséges.

- A zsírsavakban akadályozza a lipolysist a HSL (hormone-sensitive lipase) gátlásával.
- Hasonlóan az IGF1-hez, elősegíti a sejtosztódást.
- Szerepe van a szteroidok (ösztrogének, androgének, progeszteron) képzésében; az FSH-val egymást fokozva.

Vérinzulin: élettani érték 25 µU/ml, terheléses vércukorvizsgálat 120 perces értéke <45 µU/ml.

**inzulinjelfogó** *insulin receptor, human insulin receptor, hINR* négyegységes fehérje-kináz: két kétegyeséges alegységből (α és β) tevődik össze, ezeket S–S híd egyesíti. A jelfogó átnyúlik a sejtártyán (ártyaátjáró fehérje): az α-alegység teljesen a hártán kívül helyezkedik el, és inzulin-kötő gomolya van, ciszteinben gazdag; ez tartja a β-alegységet tétlen állapotban. A β-alegységnek parányi sejten kívüli, továbbá sejtali és sejten belüli részei vannak. Az utóbbinak, közvetlenül a sejtal melletti részéhez (ATP-kötő hely, SH2) fűződik az ATP-n kívül az IRS kapcsolófehérje; ennek van szerepe a jelfogó sejtbe kerülésében (internalisatio) is. Alatta kiterjedt foszforilező tirozin-kináz és kisebb C-végi gomolya található.

Az inzulinjelfogót egyetlen, 22 képezőt tartalmazó, *INSR* nevű gén kódolja. A 11-es képező kiválasztó kivágásával kétféle mRNS képződik, ezért az inzulinjelfogónak két azonmása (A- és B-azonmás) fordul elő. Az A-azonmás a rövidebb, a 11-es képező kivágásával keletkezik; ez leginkább a magzati sejtekben jelenik meg. A B-azonmás kétszer olyan erősen köti az inzulint, és a jelfogó megújulása is jóval erősebb. A kivágódást/megmaradást hormonok és anyagcsere-molekulák befolyásolják: összefügg a testsúlyjal (BMI-vel), a vércukor és a széruminzulin szintjével.

Az α-alegység veleszületett hibája vagy bomlása következtében a β-alegység átalakul, és elindul a jelátvitel. A jelfogó egyébként tétlen állapotban van. A jelfogó megjelenését az inzulin szabályozza; fokozott inzulinhatás csökkenti a számukat.

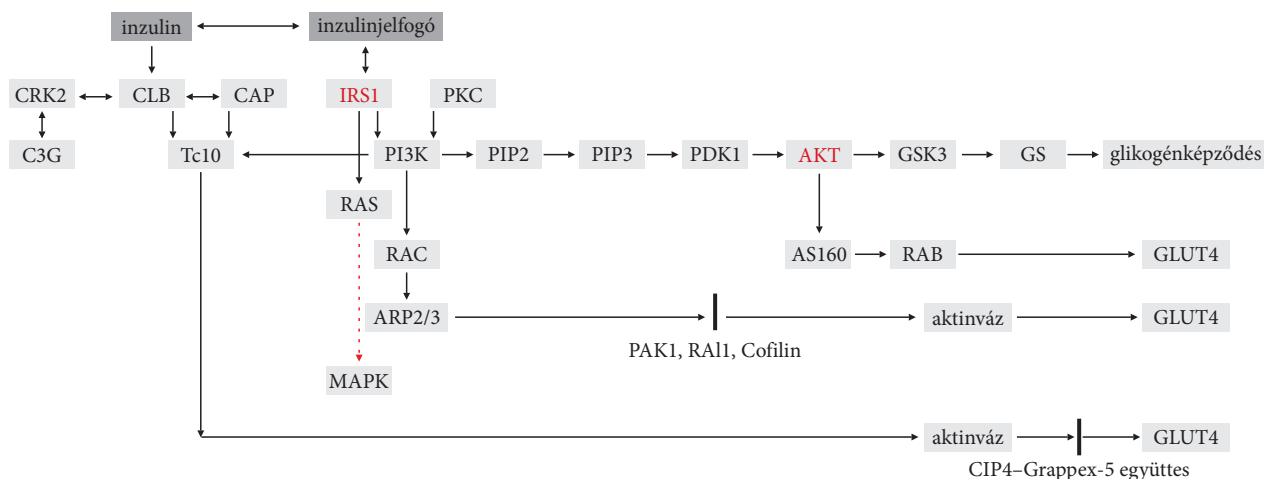
A jel átadását követően az inzulinjelfogó–inzulin együttes a sejtbe kerül, az inzulin lehasad, majd lebomlik. A jelfogó újra a felszínre kerülhet. Ha nem hasad le az inzulin, az egész együttes lebomlik. (→jelfogó tirozin-kináz)

**inzulin jelátviteli útjai** Az inzulin és az inzulinjelfogó kapcsolódásával indul el. A kapcsolódás hatására a jelfogó β-alegységének szerkezete módosul, és a jelfogó foszfortirozinjai foszforilezik egymás tirozinjait (kereszt-foszforilezés); foszfortirozinok keletkeznek. A foszfortirozinok kötőhelyek, hozzájuk többféle, de csak az SH2 vagy PTB gomolyt hordozó fehérje kapcsolódhat. A jelvivő molekula irányítja, hogy a fehérje melyik foszfortirozinhoz csatlakozzék, de közvetlenül a foszfortirozinok körüli aminosavsorrend szabja meg a kötődés helyét. Egyazon kettőzött jelvivő–jelfogó együttesben sokféle célfehérje foszforileződhet, sokféle sejtválasz keletkezhet. Ez lényegi különbség, például a G-fehérjékhez kapcsolt jelátvitellel szemben. A jellemzőjével társult inzulinjelfogó foszfortirozinjához a PTB gomollyal bíró IRS1 (inzulinreceptor-szubsztrát-1) kapcsolódik és foszforileződéssel gerjesztődik, ez a másodlagos jelvivő.

- A tevékeny (foszforilezett) IRS1 kétféle enzimet (RAS, PI3K) is köthet és foszforilez.
- A PI3K (foszfoinozid-3-kináz) a PIP2-t PIP3-má alakító enzim. A PIP (foszfatidil-inozitol-4-foszfát) foszfolipid; PIP3 formában kapcsolja és foszforilezi a PDK1-t (foszfatidil-inozitol-függő kináz-1), ez az enzim az AKT-t tevősíti, amely azonos a fehérje-kináz-B-vel. Az AKT kétféle molekulával is kapcsolatba léphet:
  - a GSK3-mal, azon keresztül a GS-sel, és fokozódik a glikogén képződése;
  - a másik oldalt AS160–RAB vonal: az AKT az AS160-at (GLUT4-et szállító fehérje) foszforilezi a GTP-áz részén. Ennek következtében, a GEF (GDP/GTP exchange factor) segítségével, GTP felvételével tevősödik a RAB-fehérje; ez fokozza a GLUT4-t, a sejtek cukorfelvételét.

A PI3K tevősítésével serkentődik a CYP17A1 enzim is, amely a progrenolon–17OH-proggenolon átalakulást segíti elő, és ezzel fokozza az androgének keletkezését is (az ábrán nincs feltüntetve).

- Másik láncfolyamat indulhat a PI3K-tól a RAC (az aktinvázat szabályozó fehérje-kináz) irányába. Ez az ARP2/3, majd a PAK1, RAI1, Cofilin és az aktinvázon át a GLUT4-et fokozza.



... áttételes, más molekulák által közvetített jelvonal

- Az IRS1-től (a PI3K-tól független jelkövetítés) a RAS (GTPáz) kötésével beindul a MAPK-jelvonat, a sejtburjánzás. Az IRS1 és a RAS kapcsolódásához a GRB2 kapcsoló- és a SOS cserélőfehérje együttese szükséges. A MAPK tevősitésével gátlódik az androgének képződése.
- A jelvivővel társult jelfogó – függően a jelvivőtől – IRS1 helyett CLB-t is köthet a foszfortirozinjához. A CBL állványfehérje, amelyik a CAP (CBL-associated protein) közvetítésével kapcsolódik az inzulinjelfogóhoz. A CAP az N-végével a sejtthártyához rögzül, a C-végével köti a CLB-t. Másrészt a TC10-et helyezi a sejtthártyához. A CLB foszforilelézésével a CLB–CAP együttes elszakad a jelfogótól, és lehetővé válik, hogy a CRK2–C3G együttes kapcsolódjék hozzájuk. A C3G cserélőfehérje (insulin-regulated guanine nucleotide exchange factor, GEF), amely TC10-fajlagos: a tétlen GDP-t kötő TC10-et átalakítja GTP-t kötő hatékony TC10-zé. A TC10 tevékenysége átmeneti, a C3G hatásától függ. A TC10 – a RAC1-hez hasonló – Rho-családhoz tartozó kis GTPáz, a sejtváza hat. A TC10 a sejtthártyához irányítja CIP4–Grappex-5 együttest, és ezáltal fokozza GLUT4 sejtthártyához jutását.
- Végeredményben az inzulin jelátvitelén keresztül a sejtek cukorfelvétele fokozódik leginkább, GLUT4 közreműködésével. A sejtek glükózfelvétele következtében csökken a vércukorszint. Ugyanez a folyamat játszódik le az IGF1 és az IGF1-jelfogó társulásakor, de akkor is, ha az inzulin az IGF1-jelfogóhoz vagy fordítva: az IGF1 az inzulinjelfogóhoz fűződik. Az inzulin sejtburjánzó hatása a RAS–MAKT jelvitellel jön létre.

Kóros körülmények között (inzulinérzékenység, elhízás, soktömlős petefészekbaj) részben vagy egészben az IRS1 szerinje foszforileződnék. Mivel ezek az enzimek nem tevősitik sem PI3K-t, sem MAPK-ot, elmarad az inzulin-anyagcserét, a sejtburjánzást és az androgénképzést befolyásoló hatása, főleg az androgénképződés fékezése – valószínűleg ezért keletkezik több androgén.

**IGF1 (inzulinszerű növekedési tényező-1, insulin-like growth factor-1)** polipeptid növekedési tényező (azonos a szomatomedin-C-vel), az inzulinhoz hasonló szerkezetű és hatása – innen az elnevezése. Működését a növekedési hormon szabályozza. A legkülönbözőbb sejtekben képződik, de csak a májsejtekből származók jutnak a keringésbe, a többi a saját vagy a szomszédos sejtekre hat. A szérumban fehérjéhez kötődve (IGF-kötőfehérje; IGF binding proteins, IGFbps) kering, ez gátolja kijutását a keringésből. Hatféle kötőfehérje ismert. A tartós inzulinhatásra mérséklődik az IGF1-kötőfehérjék képződése, több lesz a szabad IGF1-molekula.

Az IGF1 a jelfogójához kötődve indítja el a jelátvitelt, és serkenti a sejtek növekedését, szaporodását; meghatározó a szövetszaporulatban, a magzati szervezet kifejlődésében és növekedésében.

**IGF1R (inzulin-like growth factor receptor)** az IGF1 jelfogója, sejtfelszíni tirozin-kináz jelfogó; szerkezete hasonló az inzulinjelfogóéhoz, ezért az inzulin is képes kapcsolódni hozzá; ez rendszerint csak akkor következik be, ha az inzulin a szérumban felszaporodik (hyperinsulinaemia).

**IGF2/IGF2R** ez a másik IGF és a jelfogója; mindenben hasonló az IGF1/IGF1R-hez, de más jelátviteli utakat mozgósítanak.

**GSK3 (glycogen synthase kinase 3)** szerin/treonin-kináz, fékez átírási folyamatokat, és gátolja a fehérjék és a glikogén felépítését. Sokféle folyamatban vesz részt: sejtburjánzás, sejtmozgás, sejtvégtet és a glikogénképződés. A GSK3 a szerin és a tirozin részén is foszforilálódhat, az utóbbi serkenti, a szerin foszforilálása pedig bénítja a működését. Visszahat az IRS-re: szerinfoszforilálással hátráltatja. A glikogénképzés negatív szabályozója, foszforilálva tartja a glikogén-szintetáz (GS). GS (glikogén-szintetáz) transzferáz: a glükózból glikogén képez; foszforilált állapotban tétlen. A GSK3, a PKA (fehérjekináz-A) és a CK2 (kazein-kináz-2); mindegyik foszforilálással hatástalanítja. A GSK3 bénításával a GS defoszforilálódik, és beindul a glikogénképződés.

**IRS (insulin receptor substrate)** kapcsolófehérje, az inzulin- és az IGF1-jelfogó  $\beta$ -alegysége foszforilezi, amikor hozzá kapcsolódik, szabványosan a tirozinján. Az IRS a jelátvitel szabályozója: ha a szerinje foszforileződik, megszakad a jelátvitel. Az IRS1 az inzulin/IGF1 jelkövetítés kapcsoló fehérjéje, ~130 kDa nagyságú, az NH-végen PH gomolya, valamivel odébb PTB gomolya van, a C-végen törzökös farok. Az *IRS1* gén kódolja. A jelfogóhoz kötődő IRS a PTB gomolyán foszforileződik, a PH (pleckstrin homológia) része a sejtfaalhoz tapad.

- Négyféle IRS fehérjét ismerünk (IRS1–4); legjobban az IRS1-et.
- A tirozinján foszforilezett IRS1 közvetlenül foszforilezi a PI3K–AKT jelvonat, a RAS-on keresztül pedig a MAPK-jelvonat.
- A többi IRS-ről nincsenek részletes ismereteink, holott nagyon is valószínű, hogy az IRS2 meghatározó, hiszen az IRS2-hiányos egerekben kifejlődik a 2-es formájú cukorbetegség. Az IRS fehérjék működését befolyásolják az SOCS szabályozó fehérjék, a folyamat részletei szintén homályosak.

**AKT** (azonos a protein-kináz-B-vel, PKB; neve nem utal működésre, az AKT nevű egértörzsről kapta) 57 kDa nagyságú szerin-treonin-kináz, amely három nagyon hasonló formában (AKT1, AKT2, AKT3) fordul elő a sejtplazmában és a sejtmagban is. Mindegyiknek PH és sarkalló gomolya van, valamint szabályozó töredéke a C-végen. A PH gomolyával kapcsolódnak a sejtfaalhoz. Azonos nevű (AKT1, AKT2, AKT3) gének képezik.

- A tevékeny AKT alapvető sejt folyamatok (sejtnövekedés, sejtburjánzás, sejtanyagcsere, szénhidrát-anyagcsere, sejt túlélés stb.) meghatározó enzime. Elsődlegesen a sejtek megmaradását biztosítja, főleg a sejtvégtet gátlásával, de segíti a sejtszaporodást is. Ezek részleteit a vonatkozó részeknél ismertetjük. (→inzulin jelátviteli útvai, mTORC2, PI3K) Tevősitett formában bejut a sejtmagba is, a FOXO1-t például ott gátolja.
- AKT1 sejtvégtet gátló enzim, a jelvitel fontos eleme (PI3K–AKT–mTOR jelkövetítés), segíti a fehérjék képződést is. A sejtvégtet akadályozása miatt lényeges szerepe van a rákképződésben.

- AKT2 a cukorháztartás fontos enzime.
- AKT3 működése kevésbé ismert, közreműködik az agy bizonyos folyamataiban.

**AS160 (AKT substrate of 160 kDa)**, más néven TBC1 domain family member 4 (TBC1D4) a GLUT4 szállításához szükséges fehérje, szerin/treonin kináz. *TBC1D4* gén kódolja. Az AKT foszforilez a GTP-áz (szerin) részén. Ennek következtében, a GEF (GDP/GTP exchange factor) segítségével, GTP felvételével tevődik a RAB-fehérje. A tevékeny RAB elősegíti a GLUT4 sejthártyához szállítódását.

**RAB-fehérjék** a G-fehérjék RAS nagycsaládjának (superfamily) a tagja, GTPáz (RAB-GTP-áz). A sejthártyához horgonyozódik, és közreműködik sokféle, sejthártya körüli mozgásban, mint sejthólyagsák képződése és szállítása az aktin- és a tubulusrendszeren keresztül. Mint minden GTPáz, a RAB is tétlen állapotban van, ha GDP-t köt, tevékeny a GTP kapcsolódásakor válik.

**AMPK (adenozin-monofoszfát [AMP] által serkentett protein-kináz, AMP-függő kináz)** működését az AMP szabályozza: foszforilezéssel élénkíti. Legfőbb feladata a sejtek energiafolyamatainak a szabályozása; ez rendkívül sokrétű. Ha a sejtet ártalom, oxigénhiány stb. éri, jelentősen fokozódik az AMPK működése.

**mTOR (mammalian target of rapamycin)** (mechanistic target of rapamycin, FK506-binding protein 12-rapamycin-associated protein 1; FRAP1) szerin/treonin kináz. Az *MTOR* gén kódolja (1p36.22). Más fehérjékkel kapcsolódva összetett alkot, így fejti ki hatását. Ismert a mTORC1 és az mTORC2 összesen; egyszerűen mTORC1 és mTORC2.

- Az mTORC1 foszforilezi az S6K1 és a 4EBP1 átíráshéjéket: fehérjeképződéshez, sejtnövekedéshez és sejtosztódáshoz vezet. Tevéssítetik az aminosavak; az AMPK-k, az oxigén- és energiahiány viszont gátolja. A rapamycin ezt akadályozza.
- Az mTORC2 serkenti a PKC $\alpha$ , SGK1 és az AKT molekulákat, amelyek az aktint (sejtíváz) és a sejttanyagcsereét szabályozzák. A rapamycinre érzéketlen.

**PIP (foszfátidil-inozitol-4-foszfát) foszfolipid.** Az inozitol foszfátidil foszfátcsoporthoz kötődik, és egy másik foszfátot is tartalmaz; jellegzetes, hogy továbbiakat is képes megkötni: PIP2 (foszfátidil-inozitol-4,5-bifoszfát) és PIP3 (foszfátidil-inozitol-1,4,5-trifoszfát) keletkezik. A foszfátidil-inozitol-lipideket közösen *inozitideknek* is nevezik, javarészt a sejthártya belső részén vannak, jelátvitelvésben (Ca-anyagcsere, PI3K-AKT jelvonala, inzulin jelviteli útjai) vesznek részt.

**inzulin/IGF1 és az androgének.** Kétféleképpen befolyásolja az androgének képződését. Egyrészt a GnRH-LH/ACTH vonalon serkenti, másrészt közvetlenül az inzulinjelvonalon, amely – mint a fentiekben ismertettük – serkenti és gátló is lehet.

- Növeli a tüszők toksejtjeiben az androgének képződését; fokozza a szteroidképző sejtekben a CYP17A1 és a 3 $\beta$ HSD enzimek működését. A CYP17A1 hatása az LH-hoz kapcsolódva hatványozódik, amelynek magyarázata az inzulin és az LH jelátvitelének kapcsolódásában keresendő.
- GTH-szerűen, leginkább LH-ként hatva serkenti a tüszők tok- és granulózasejtjeit; ennek is szerepe van az androgénképzés fokozásában.
- Fokozza az agyalapi sejtek érzékenységet a GnRH-val szemben, és megzavarja a szabályos GTH-kiáramlást.
- Növeli az ACTH hatását az androgénképző sejtekre: ACTH adásakor a mellékvesekéreg sejttényezetében több androgén képződik, ha inzulin is adnak.
- Az inzulin többlet csökkenti az SHBG keletkezését, ezáltal lesz több szabad tesztoszteron, amelynek szerepe van a kórkép kialakulásában.
- A CRH-ACTH rendszert nem módosítja.

**inzulin/IGF1** és a kövérség. A kövérség emeli a inzulin szérumszintjét, alapvetően a fokozott ösztrogénhatás következtében. Sok elhízott emberben mutatható ki inzulinérzékenység. Többségük nem is tud róla, és csak a cukorbetegség kialakulásakor derül ki. A kövérség és a cukorbetegség társulása jól ismert.

Az inzulinérzékenységben vagy cukorbetegségben szenvedő kövér nőknél hatványozott a méhestrák veszélye, náluk ugyanis nemcsak csökken az IGF1-kötőfehérjék képződése (tartós inzulinhatás), de fokozódik az IGF1-termelés is (ösztrogénhatás), következésképpen még kifejezettebb az IGF1-jelátvitel. A kövérség tehát a fokozott ösztrogénképződés mellett a cukorháztartás zavarán keresztül is előmozdítja a méhestrák kialakulását. Testsúlycsökkenéssel visszafordul az inzulinérzékenység, csökken az inzulinszint és az IGF1-hatás, és nem alakul ki a kövérséggel összefüggő cukorbetegség; így a méhestrák veszélye is kisebb lesz.

## ÖSSZEGZÉS

A cukorbetegséggel kapcsolatos nevezetek magyarázata nem nehéz, mert nagyon soknak van elterjedt magyar megfelelője; másrészt könnyű találni magyar változatot. A közreműködő fehérjék neveiben a betűszókat szokásosan megtartjuk.

## Idegen nyelv, ahogy Juhász Gyula látja

„Ismerj meg tehát idegen nyelvet is, hogy jobban gondolkozhass a magadén. De csak a magadén gondolkodjál, ha azt nem akarod, hogy gondolkodásod roskatag legyen, mint a felemás kövekből épített ház.”