

Szénhidrát anyagcsere

Az anyagcsere

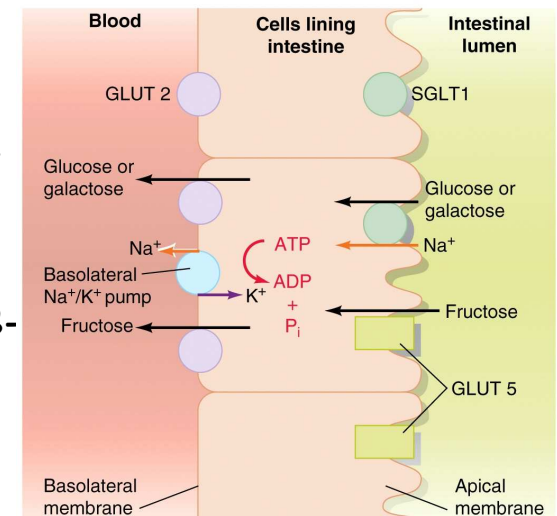
- a gerincesek többsége szakaszosan táplálkozik: táplálékfelvétel - raktározás - mobilizálás
- evés közben a gyors raktározás, étkezési szünetekben a mozgósítás a gond
- probléma a raktározás: pl. 200 mg% (11 mmól/l) felett a glükóz megjelenik a vizeletben (~éhgymri szint kétszerese)
- a sejtek tápanyag-ellátásának különböző típusai:
 - csak a vérből kaphatnak tápanyagot (pl. idegsejtek, vérsejtek)
 - egész szervezet számára raktároz: májsejt (glikogén), zsírsejt (neutrális zsír)
 - csak magának raktároz: izomrost (glikogén) - de tartós éhezésnél egész testnek is
- transzporttápanyagok: döntőek a szabályozásban; a szabályozás ezek kulcsenzimeire irányul
 - monoszacharidok (főleg glükóz)
 - aminosavak,
 - szabad zsírsavak,
 - acetecetsav, β -hidroxi vajsav (ketontest)

A glükóz átalakulása, transzportja

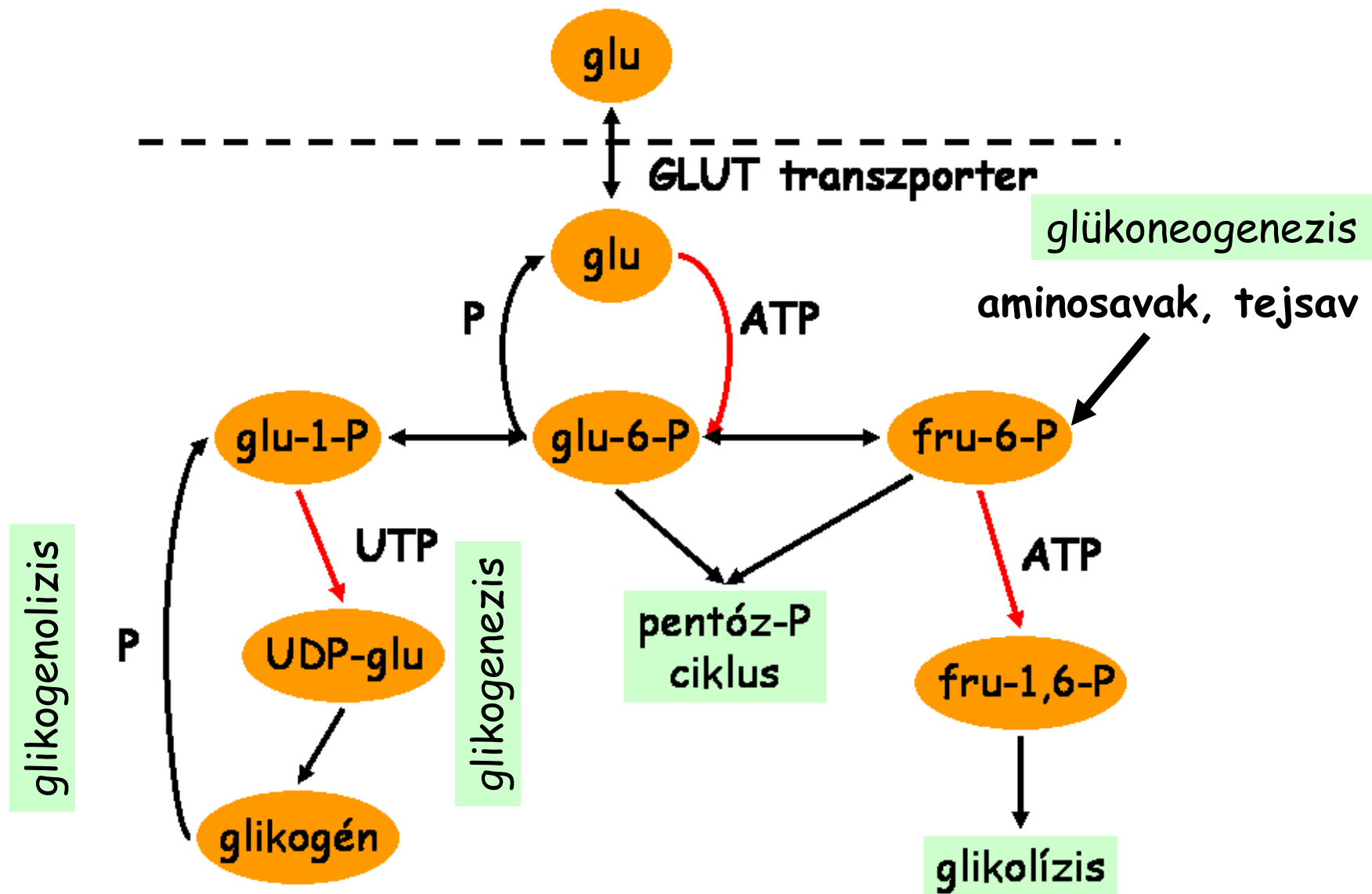
- a glükóz megfelelő szintje fontos: idegsejtek csak ezt tudják hasznosítani (hosszabb éhezés után ketontesteket is)
- normál esetben koncentrációja igen szűk hatások között: minimum 4,5 - 5 mmól/l, maximum 9-10 mmól/l
- a szabályozásban a hasnyálmirigy Langerhans szigeteinek hormonjai, az inzulin és a glukagon a legfontosabb
- főbb transzport-lépések:
 - vese tubulus sejtjei, bélhámsejtek: apikális membránban Na^+ -hoz kapcsolt közvetett energiafelhasználású aktív transzport
 - SGLT transzporter család
 - a bazolaterális membránon kifelé transzportálódik
 - többi szöveti sejtbe facilitált diffúzióval jut be

- GLUT család 12TM transzporter fehérjéi:

- GLUT 1 - vér-agy-gát endotél, vörösvérsejtek, nagy affinitás
 - GLUT 2 - vese tubulus sejtek és bélhámsejtek bazolaterális membránja, májsejtek, hasnyálmirigy B-sejtek, alacsony affinitás
 - GLUT 3 - idegsejtek, májsejtek
 - GLUT 4 - izom-, és zsírszövet
- inzulintól független
- inzulintól függ



A glukóz átalakulásai



A glukoneogenezis

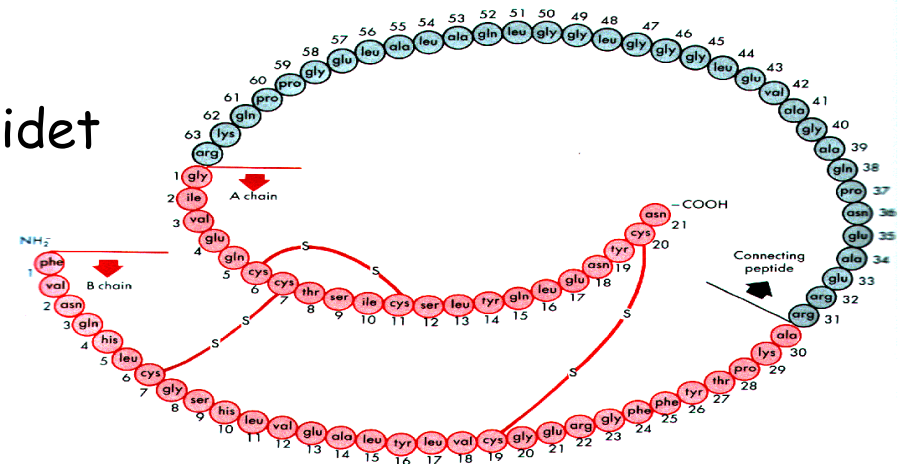
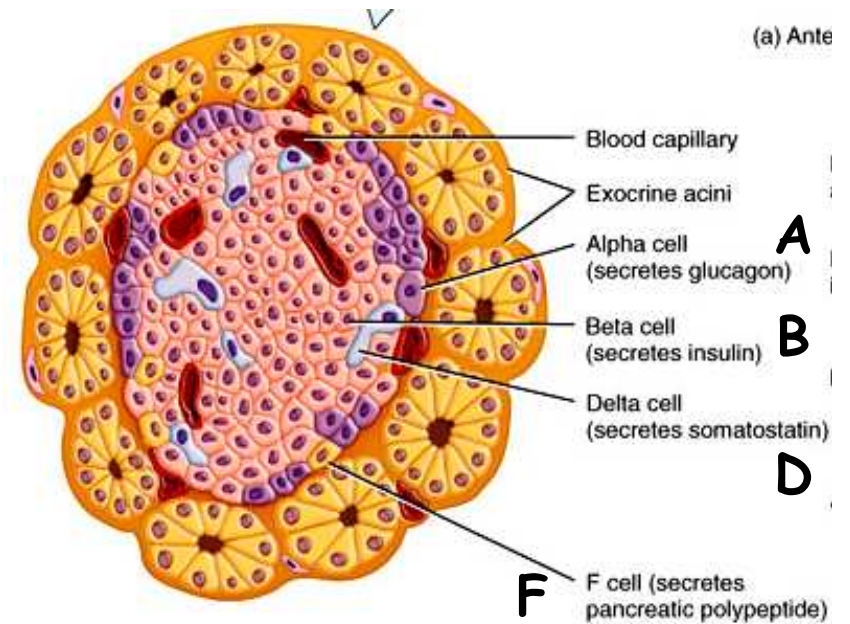
- glukoneogenezis = glukóz reszintézise
- éhezéskor főleg aminosavakból (az idegrendszernek glukóz kell!)
- felhalmozódott tejsav cukorra alakítása is
- ketogén (-> ketontest-képzés) és glükogén (-> piruvát, α -ketoglutarát, succinil-CoA, fumarát, oxálacetát; glukóz-reszintézis) aminosavak

A zsírok anyagcseréje

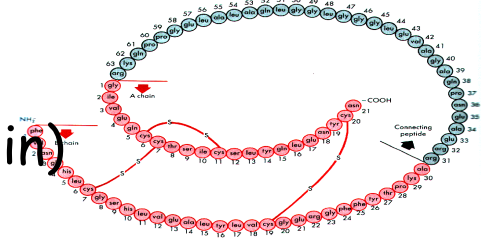
- a felszívódott zsírok lipoproteinek formájában jutnak a keringésbe
- mitokondriumban β -oxidáció - NADH, acetyl-CoA keletkezik
- acetyl-CoA-ból ketontestek is keletkezhetnek, de glukóz nem (citrát kör: oxálcetsavig 2 CO_2 lép ki)
- szintézis ER-ben, acetyl-CoA citromsavvá alakulva kilép a mitokondriumból és visszaalakul acetyl-CoA-vá
- malonil-CoA-vá alakulva lép a ciklusba, NADPH kell a folyamathoz
- a zsírsavak a glikolízisben keletkező glicerín-1-foszfáthoz kapcsolódva alakulnak zsírrá

A hasnyálmirigy szigetei

- a hasnyálmirigy 70-80 g, 1-2%-a az 1-2 millió sziget
- 50-300 sejt szigetenként
- A, B, D, F sejtek meghatározott elhelyezkedésben - B-sejtek tömörülve, A és D sejtek körülveszik
- parakrin és helyi véráram útján való kölcsönhatás
 - **A-sejtek:** 20-25%, glukagont termelnek
 - **B-sejtek:** 60-75%, inzulint termelnek
 - **D-sejtek:** 10%, szomatostatint termelnek
 - **F-sejtek:** ?, pankreatikus polipeptidet termelnek
- pancreas vénás vér - v. portae -> máj vénás vérében nagyobb az inzulin konc., mint más szerveknél

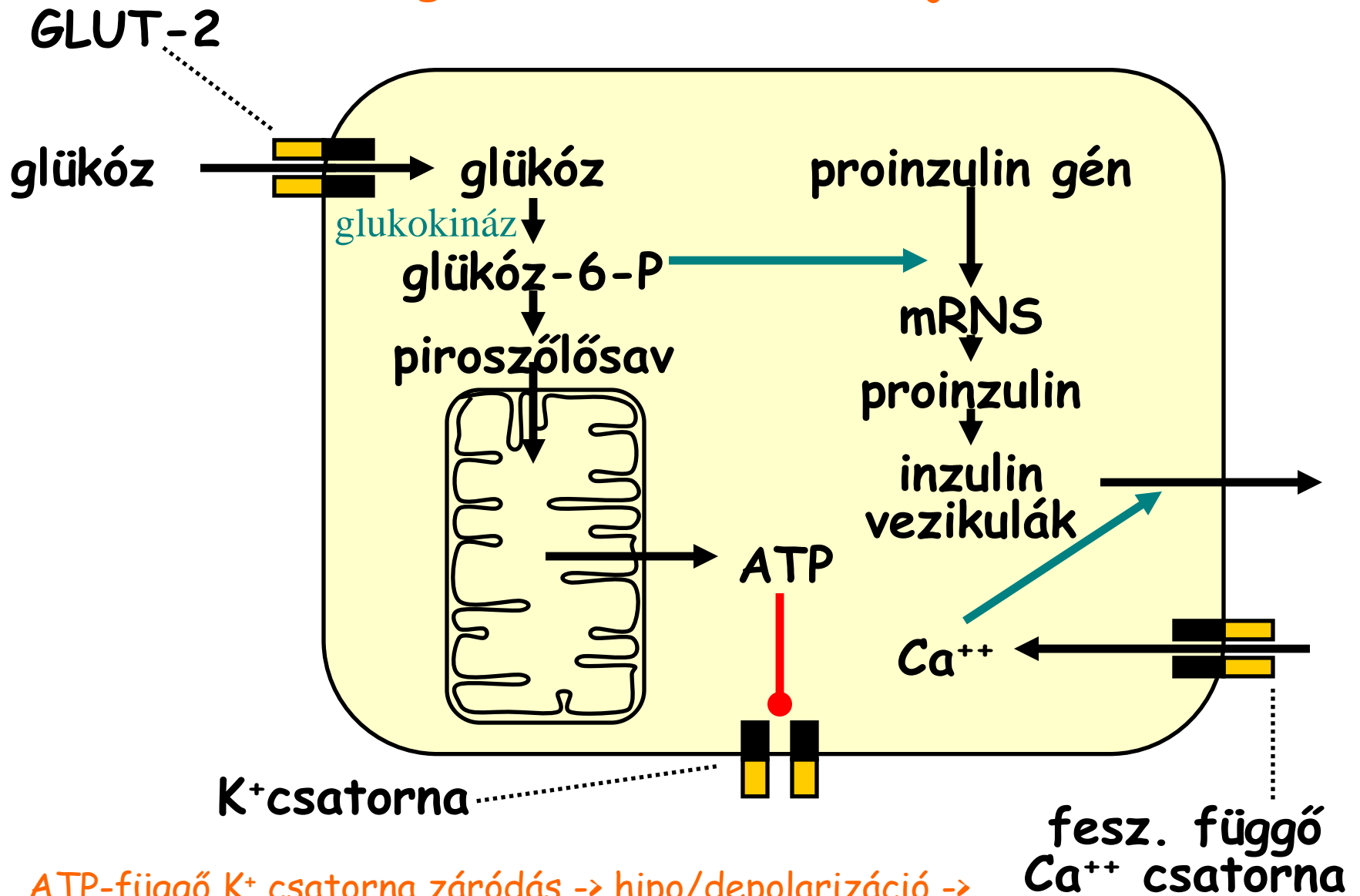


Az inzulintermelés szabályozása



- a RER-ben preproinzulinból keletkezik (szignál+proinzulin)
- a szignál leválása után Golgi, majd vezikulum:
 - C-peptid kihasad, A és B lánc marad 2 diszulfid híddal összekötve
- raktározódik, exocitózissal ürül Ca^{++} hatására
- **termelésében glükózsztint a fő regulátor:** negatív visszacsatolás
 - vér glükózsztintje $\uparrow \Rightarrow$ inzulintermelés $\uparrow \Rightarrow$ $\left\{ \begin{array}{l} \text{glükózfelhasználás, -raktározás} \uparrow \\ \text{glükoneogenezis} \downarrow \end{array} \right.$
 - \Rightarrow vér glükózsztintje $\downarrow \Rightarrow$ inzulintermelés \downarrow
- **termelését fokozza** (már a felszívás előtt jelentkezhet!):
 - vér glükóz szintjének emelkedése (belépés GLUT2-n át, glikolízisből ATP \rightarrow K^+ csatornát zár \rightarrow depolarizáció \rightarrow Ca^{++} belépés \rightarrow exocitózis)
 - aminosavak (arginin, leucin, lizin)
 - reflexes paraszimpatikus hatás (n. vagus - édes íz a szájban, táplálékfelvétel)
 - bélhormonok (GIP, CCK)
- **termelését gátolja:**
 - szomatosztatin - "csillapító" hatás
 - szimpatikus hatás B sejtek α_2 -receptorain (A, NA): stressz - hiperglikémia fontos, ennek hatását így az inzulin nem gyengíti

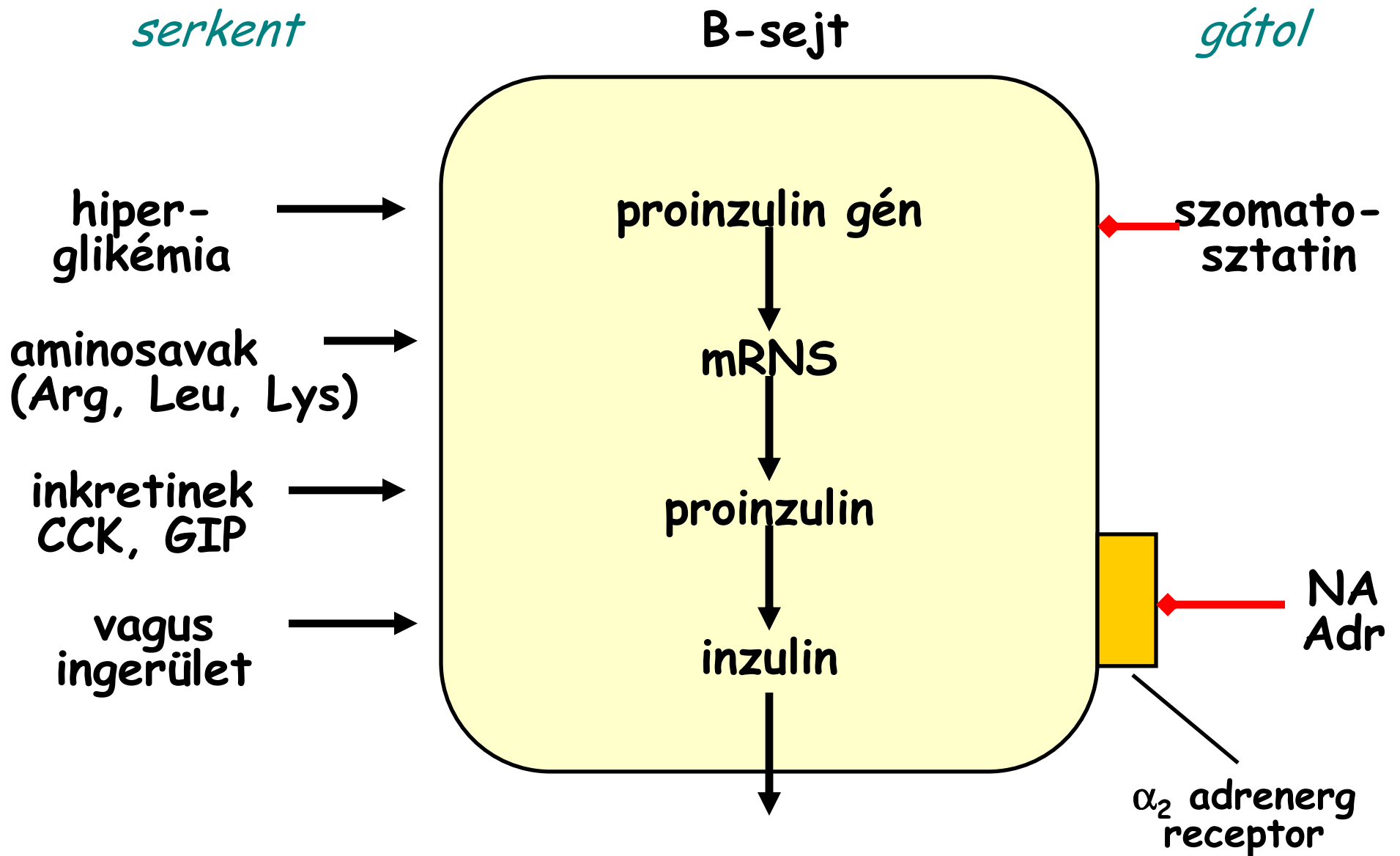
glükóz hatása a B-sejten



ATP-függő K⁺ csatorna záródás → hipo/depolarizáció →
fesz.függő Ca²⁺ csatorna nyitás

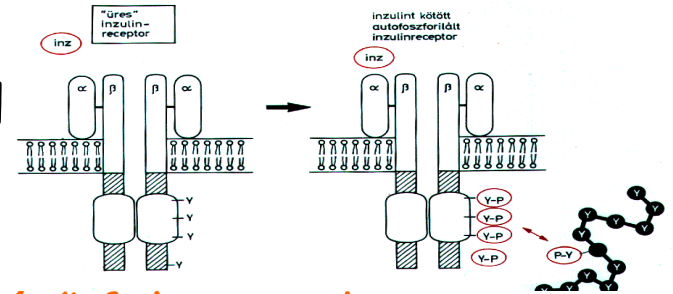
(szulfonil-urea: orális antidiabetikum, II. típusú diabetes esetén)

Az inzulinszekréció szabályozása




Az inzulin általános hatásai

- tirozin-kináz receptorhoz kötődik
- autofoszforiláció után több fehérjét foszforilál
 - internalizáció szünteti meg a hatást (magas inzulinszint -> internalizálódás fokozódik)
- **főbb hatások: vércukor szint csökkentése, felépítő folyamatok serkentése**
 - fokozza a szintetikus folyamatokat, csökkenti a transzport-tápanyagok (glükóz, FFA, ketontest, aminosav) szintjét
 - máj glükózleadását csökkenti
 - K^+ felvétel növelése - **hipokalémia** (nem tisztázott mechanizmussal)
 - glukagon-termelés gátlása
 - gátolja a lebontást segítő hormonok hatását
- intracelluláris hatások (sejtenként eltérő mértékben):
 - az endoszómákban tárolt **GLUT-4 kihelyeződése a membránba** (zsír-, és izomsejtek): glükóz-felvétel sokszorosára nő
 - **enzimek foszforilációja-defoszforilációja** - pl. foszfodiészteráz serkentés -> $cAMP \downarrow$ -> glukagon, katekolaminok és más, $cAMP$ -n át ható hormonok hatásának gátlása
 - **génexpresszió befolyásolása**, pl. A-sejtek proglukagon szintézisének gátlása (reciprok gátlás)



Az inzulinhatások időrendje

- gyors (sec)
 - sejt glükóz felvételének fokozása
 - aminosav felvételének fokozása
 - K^+ felvétel fokozása
- közepes (percek)
 - fehérjeszintézis serkentése
 - fehérjelebontás gátlása
 - glikogén szintáz aktiválás, glikolitikus enzimek serkentése
 - glükoneogenezis gátlása
- késői (órák)
 - proglukagon gén transzkripciójának csökkentése
 - nő a lipoproteinlipáz mRNS mennyisége
 - egyéb enzimek transzkripciójának serkentése
- tartósan magas inzulinszint:
 - az inzulin-kötött receptor internalizációja fokozódik
 - 
 - inzulin-érzékenység csökken (ld. II. típusú diabetes)

Az inzulin hatásai az egyes szövetekre

májsejtek:

- glükóztranszport inzulin-független (GLUT2), de a glükózanyagcsere már inzulin-dependens: fokozódik a glikogénszintézis, csökken a glikogénbontás



máj glikogéntartalom megtartása/növelése

- glükózleadás korlátozása - glükoneogenezis ↓
- zsírsavszintézis fokozása - a trigliceridek lipoproteinekbe épülve kerülnek a keringésbe
- ketontestképződés ↓: lipolízis csökkentése (közvetett) és ketontestképzés enzimeinek gátlása (közvetlen)

izomsejtek:

- glükózfelvétel növelése (de GLUT4 kihelyeződését maga az izommunka is kiválthatja, ezért fizikai munka esetén az inzulinszükséglet csökken)
- glikogéntartalom növelése: glikogénszintézis ↑, glikogénbontás ↓
- aminosavfelvétel és fehérjeszintézis fokozása
- K⁺ felvétel fokozódik - ennek oka ismeretlen

Az inzulin hatásai az egyes szövetekre

zsírsejtek:

- glükózfelvétel növelése -> GLUT4 membránban megjelenik



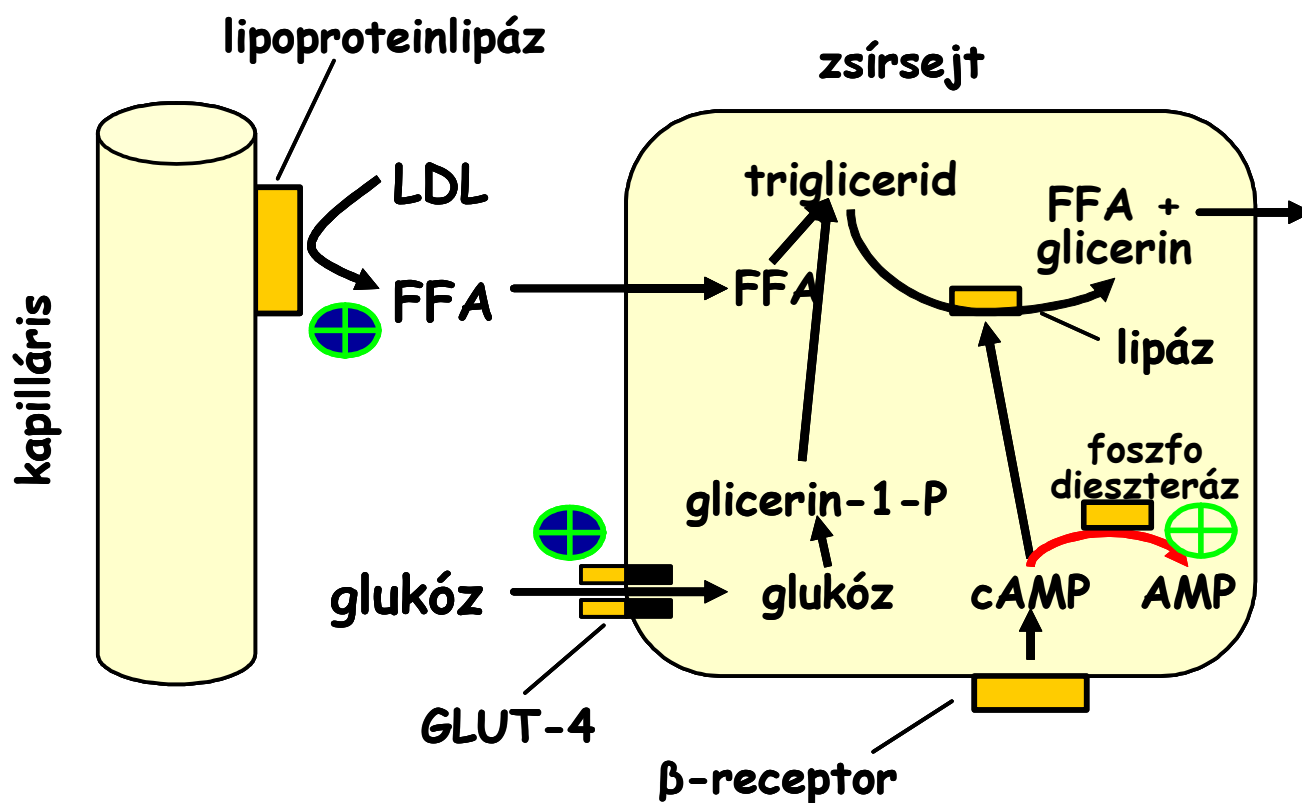
glicerinszint a zsírszintézishez nő -> trigliceridszintézis ↑

- lipoproteinlipáz mennyisége nő -> szabad zsírsav (FFA) felvétel fokozása



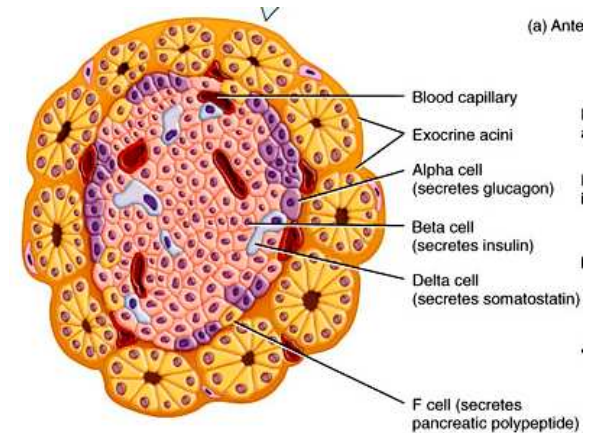
zsírszintézis ↑

- lipolízis gátlása
cAMP szint csökkentésén keresztül

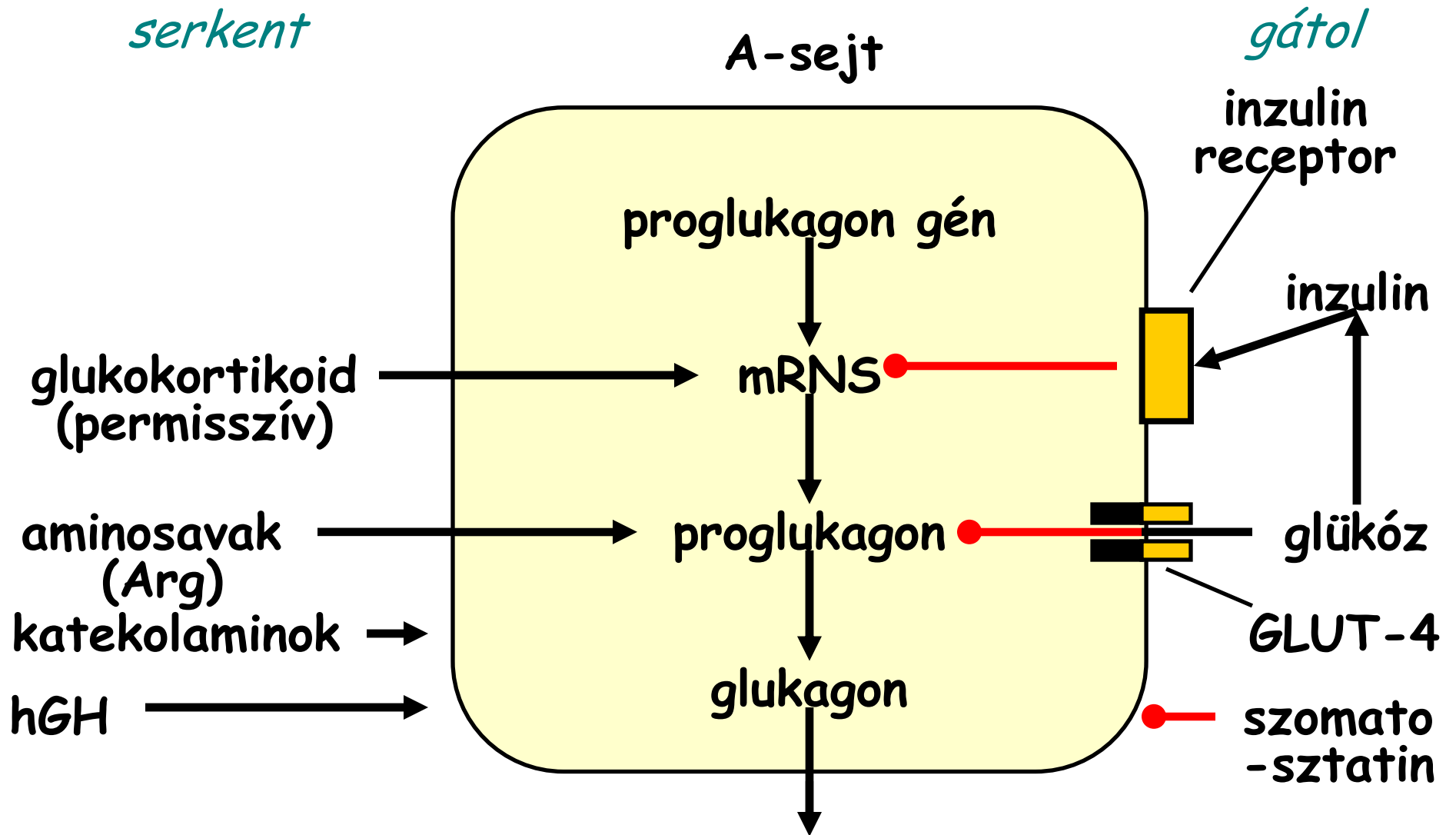


A glukagon termelés szabályozása

- proglukagon a hasnyálmirigy A-sejtjein kívül a gyomor-bél csatornában is termelődik - a szekretin család tagja
- emberben nem biztos, hogy van glukagon hatása a bélben keletkező peptideknek, kutyában igen
- **termelését fokozza:**
 - **vércukorszint csökkenése**
 - arginin, és kisebb mértékben más aminosavak (csak fehérje fogyasztásnál hipoglikémia, mert az inzulin-termelés serkentődik elsősorban)
 - **stresszreakció** - katekolaminok: közvetlenül hatnak, szekréciót fokozzák
 - növekedési hormon (hGH), glukokortikoidok: permisszív hatás, a proglukagon szintézist teszik lehetővé
- **termelését gátolja:**
 - magas glükóz szint - közvetlenül, ill. inzulin-szint fokozásán keresztül (a proglukagon gén átírásának gátlása)
 - szomatosztatin: "csillapító" hatás



Glukagon termelés szabályozása



A glukagon hatásai

- vércukorszint növelése
- valamennyi jelentős hatását a májban fejti ki, cAMP-n és PKA-n keresztül
 - glikogénbontás fokozása
 - glükoneogenezis fokozása
 - glükózleadás növelése
 - ketogenezis fokozása
- a glükoneogenezis és a ketogenezis szubsztrátokat (aminosavak és szabad zsírsavak) is kíván - ezeket az inzulinhiány biztosítja az izomzatból és a zsírszövetből
- az inzulin minden glukagon-hatást antagonizál:
 - foszfodiészteráz aktiválással és PKA gátlással cAMP bomlását serkenti
 - hiperglikémia esetén inzulinnal együtt GABA is felszabadul
 - A sejteket, glukagon termelést közvetlenül gátolják
- a vércukorszint a két hormon arányától függ

A vércukorszintre ható egyéb hormonok

szomatosztatin

- a hipotalamusz mellett a bélben és a hasnyálmirigy D sejtjeiben termelődik
- egyaránt gátolja az inzulin és a glukagon felszabadulást is
- "csillapító" hatás: inzulin- és glukagonszint ingadozások amplitúdóját gátolja

katekolaminok

- stresszállapotban glukagon-szint fokozásával növelik a vércukorszintet, de az inzulin-termelés fokozódását megakadályozzák

növekedési hormon, glükokortikoidok

- a szervezet alkalmazkodásához viszonylag állandó (éhezéstől nem függő) szintjük szükséges
- a glükoneogenetikus és lipolitikus enzimek szintézisét közvetlenül a transzkripció szabályozásán keresztül irányítják

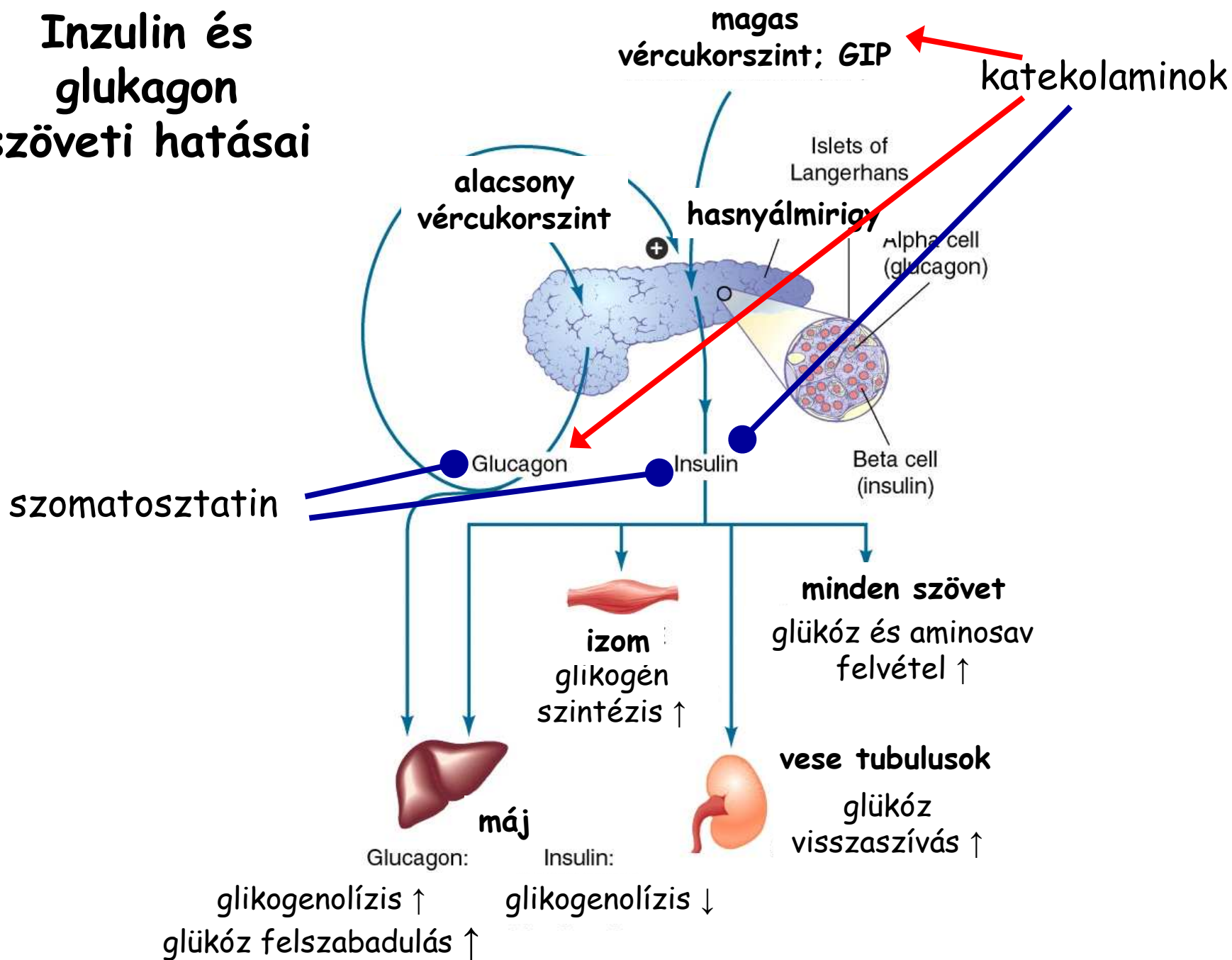
A vércukorszint hormonális szabályozása

vérplazma glükózsintjét csökkenti	vérplazma glükózsintjét emeli	permisszív szerep a glükózsint emelésében
inzulin	glukagon adrenalin növekedési hormon (GH)	glukokortikoidok (kortizol) pajzsmirigyhormonok (T3, T4) növekedési hormon (GH)

Az inzulin és az ellenregulációs hormonok

	Inzulin	Glukagon	Katekol-aminok	Glüko-kortikoidok	hGH	tiroxin
Glükóz-felvétel	+		-	+	-	
Glikogén-szintézis	+	-		-		
Gliko-genolízis	-	+	+		+	+
Glükoneo-genezis	-	+		+		

Inzulin és glukagon szöveti hatásai



A tápanyagforgalom irányítása

- csak szénhidrát bevitel esetén: inzulin elválasztás $\uparrow\uparrow$, glukagon \downarrow
- csak fehérje bevitel esetén: inzulin elválasztás kevésbé \uparrow , glukagon $\uparrow\uparrow$
(normál vércukorszint fenntartása; Atkins-féle fogyókúra)
- vegyes táplálkozás esetén inzulin elv. $\uparrow\uparrow$, glukagon szinte nem változik
 - hiperglikémia gátolja a felszívott aminosavak glukagon-elválasztást fokozó hatását
- táplálékfelvétel utáni rövid időszak fő anyagcsere-szabályozója az inzulin
 - glükóztolerancia vizsgálata (terhesség!): éhgyomri glükózfogyasztás utáni maximális vércukorszint $\sim 1\text{h}$, 2h -án belül lecseng
 - posztaliméntáris hipoglikémia: a vércukorszint a magas inzulin-szint miatt átmenetileg az éhgyomri szint alá csökken

Az éhezés hormonális háttere

- a felszívódási fázis után a szervezet raktározott tápanyagaira van utalva
- egyes sejteknek, szöveteknek saját raktára van, másoknak nincs
- az agy speciális: csak glükózt vesz fel, amíg a ketontestek szintje nem igen magas
 - fogyasztása 6 g glükóz/óra - a máj glükóz raktára nem sokáig bírja
- éhezés maximális időtartamát befolyásolja:
 - a glükoneogenesis lehetséges időtartama;
 - a triglicerid raktárak meddig elegendőek a keringés, légzés, kiválasztás fenntartására
- az adaptáció feltételei:
 - az inzulin/glukagon arány csökkenése
 - a növekedési hormon (STH vagy hGH) jelenléte - ok?
 - a glukokortikoidok (kortizol) jelenléte: glükoneogenesis, lipolízis, glukagonszekréció enzimjeinek szintézise - permisszív szerep

Az éhezés szakaszai

- alap anyagcsere adatok: 60-as, 70-es évek, nulldiéta (tisztázatlan eredetű halálesetek)

posztabszorptív állapot - max. 24 óra, naponta bekövetkezik

- inzulinszint csökken, glukagon szint kissé nő
- vércukorszint: 75%-ban a máj glikogénbontása, 25%-ban glükoneogenezis (tejsav, glicerin, kevés aminosav) tartja fent
- glükózfelhasználás csökken a mást is hasznosító szövetekben, zsírséjtekből nő a FFA és glicerin leadás, izmok ezt használják

rövidtávú éhezés - 24-72 óra

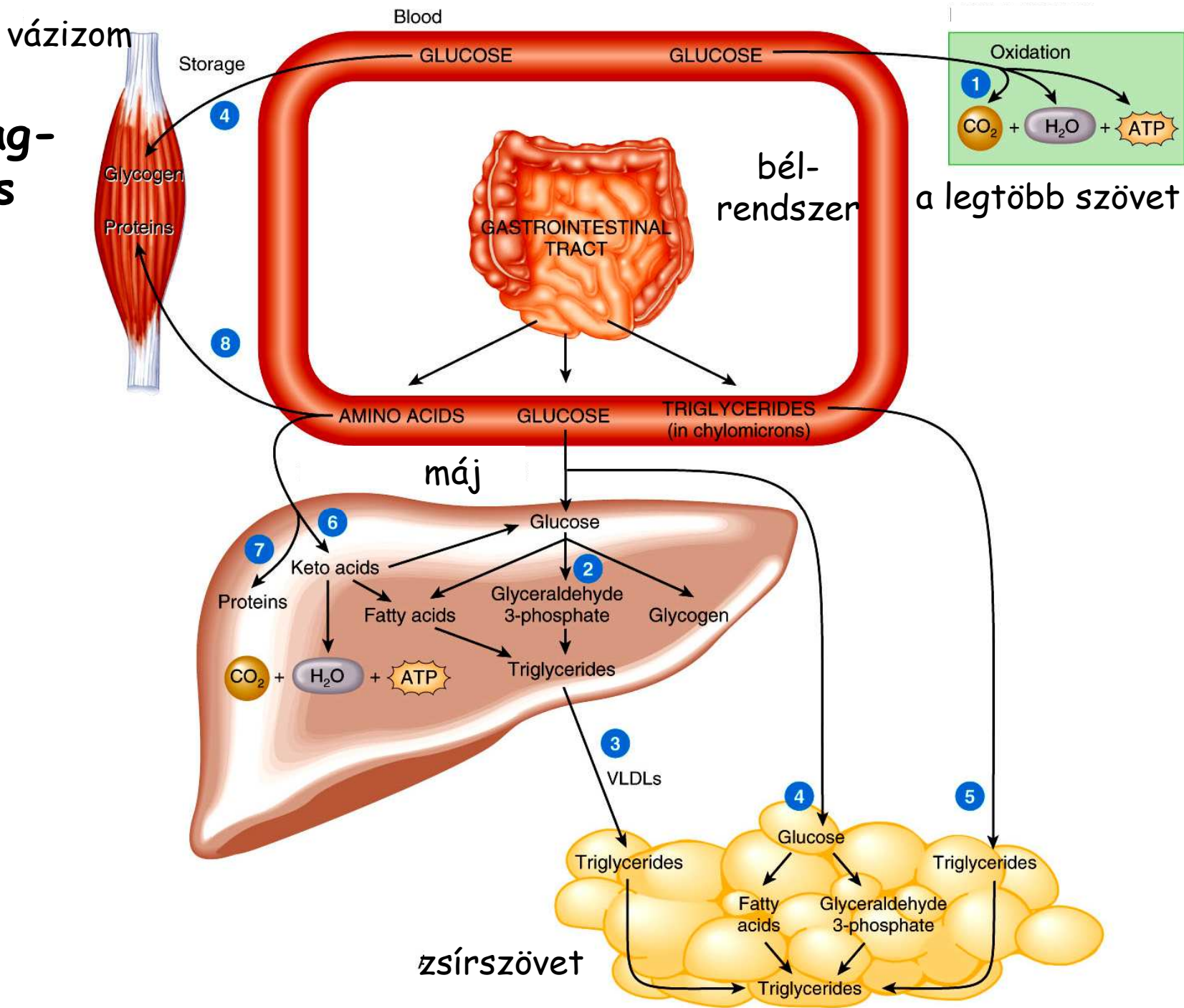
- a csökkent vércukorszint miatt tovább csökken az inzulin, nő a glukagon és a GH koncentráció
- máj glikogén tartalékai kimerültek, glükóz csak rezintézisből
- glükoneogenezis fokozódik, főleg az izomzat aminosavaiból - N-ürítés nő
- lipolízis nő (inzulin hiány, GH magas szintje)
- legtöbb sejt (agy és vérsejtek kivételével) a zsírsavakat használja
- máj ketogenezise fokozódik, a ketonokat az izmok égetik

Az éhezés szakaszai

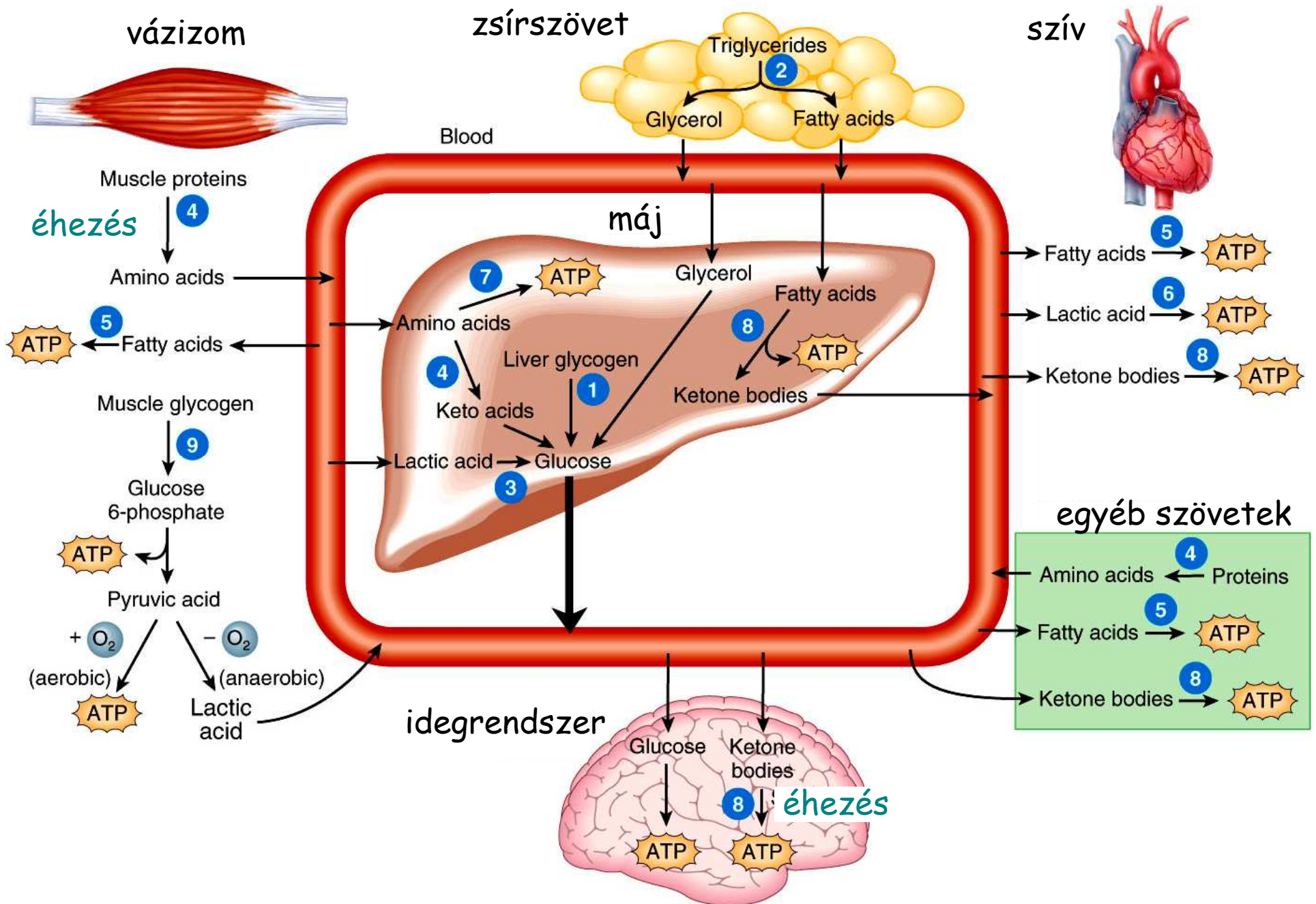
krónikus éhezés - 72 óra után

- inzulin/glukagon arány tovább csökken
- hGH nő, lipolízis, ketogenezis fokozódik
- összenergiaigény csökken (inaktivitás, pajzsmirigyműködés csökkenése): agy ketontesteket használ, csökken a glükózigénye
- proteolízis csökken (átmenetileg N-ürítés is csökken) - hetekig élhet a szervezet
- premortális proteolízis: visszafordíthatatlan folyamat, N-ürítés újra nő

Tápanyag-felszívás



A posztabszorptív állapot



A stresszállapot

- a szervezet reakcióinak összessége különböző megterhelésekre
- az éhezéshoz hasonló **katabolikus állapot** alakul ki, de **magas vércukorszint mellett**: glikogenolízis, glükoneogenezis, lipolízis ↑
- szimpatikus izgalom → a mellékvesevelő fokozott katekolamin szintézise és a glükokortikoidok fokozott szekréciója



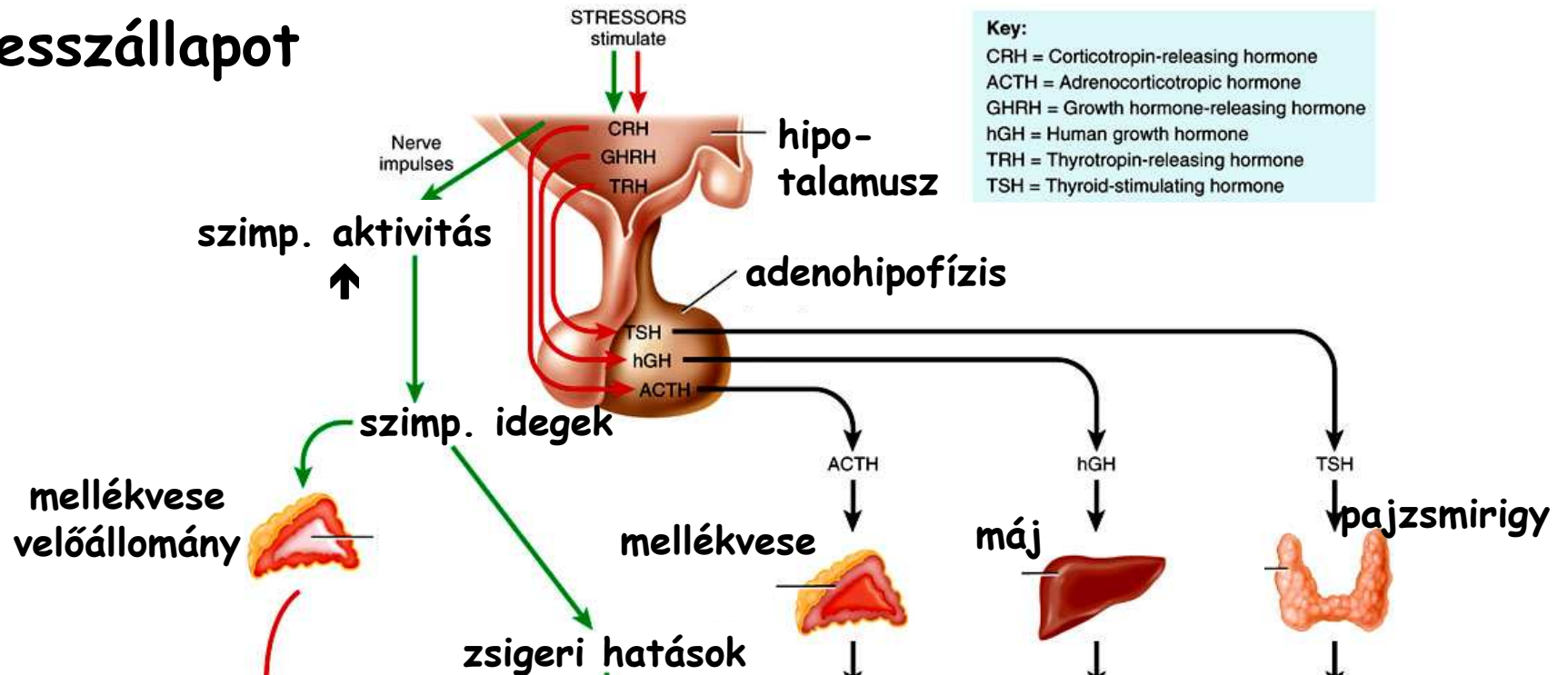
a katekolaminok gátolják az inzulin, és serkentik a glukagon szekrécióját



a magas vércukorszint ellenére az inzulin elválasztás alacsony, míg a glukagon szekréció fokozott

- a májban a katekolaminok serkentik a glikogenolízist, a glükoneogenezist és a ketogenezist, a zsírszövetben a lipolízist
- az izmokban glikogenolízis - esetleg tejsav leadás: glükoneogenezis ↑
- akut fertőzés, tartós alultápláltság vagy diabetes mellitus esetén a stresszállapot végzetes lehet!

A stresszállapot



- szívfrekvencia és kontrakciós erő ↑
- zsigeri és bőrerek kontrakciója (α_1) ↑
- szív, tüdő, agy és vázizomerek tágulása (β_2) ↑
- lép kontrakció
- májban glikogénlebontás ↑
- izzadás
- légutak tágulása (β_2)
- emésztőrendszer motilitás ↓
- vízvisszaszívás, vérnyomás ↑

**adrenalin,
noradrenalin**

Supplement and prolong "fight-or-flight" responses

- zsigeri hatások**
- STRESS RESPONSES**
1. Increased heart rate and force of beat
 2. Constriction of blood vessels of most viscera and skin
 3. Dilation of blood vessels of heart, lungs, brain, and skeletal muscles
 4. Contraction of spleen
 5. Conversion of glycogen into glucose in liver
 6. Sweating
 7. Dilation of airways
 8. Decrease in digestive activities
 9. Water retention and elevated blood pressure

(a) "Fight-or-flight" responses

- STRESS RESPONSES**
- glukoneogenesis
 - fehérje lebontás
 - perifériás érkontrakció
 - gyulladáscsökkentés

- STRESS RESPONSES**
- lipolízis
 - glikogenolízis

(b) Resistance reaction

- STRESS RESPONSES**
- glükózfelhasználás fokozása

A cukorbetegség

- **diabetes mellitus** (mellitus=mézédes) - I. Károly udvari orvosa; vizelet megkóstolása - ismeretlen eredetű kómában később is használt eljárás

diabetes insipidus (íztelen): nem cukorbetegség!

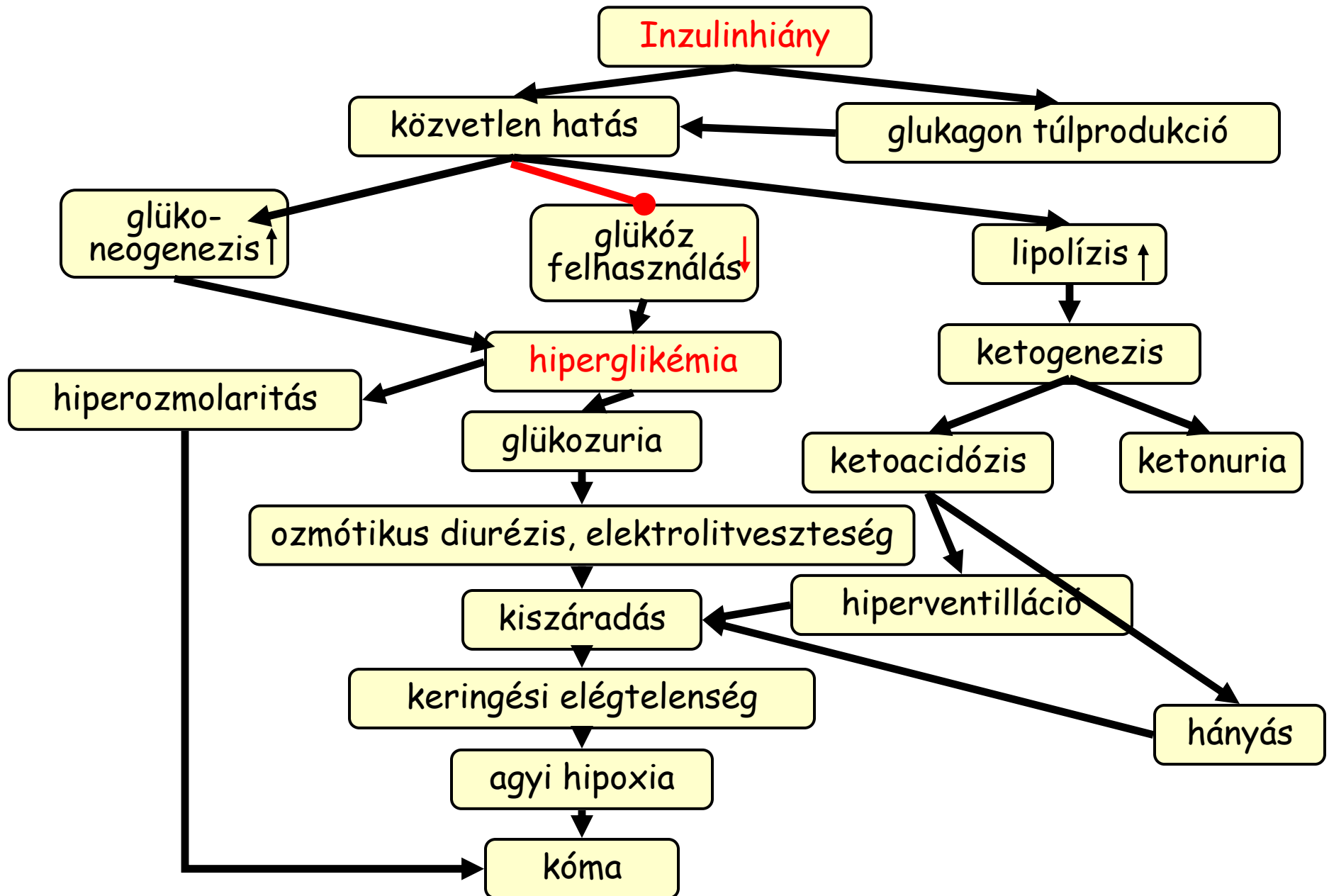
- csak a tünet hasonló: sok vizelet
- vazopresszin hiány, vízvisszaszívás hibája

- 1920 (Banting és Best): kutyákban a hasnyálmirigy irtásával cukorbetegséget idéz elő, majd hasnyálmirigykivonattal megszünteti; 1923 - Nobel-díj
- tünetek:
 - vizeletmennyiség nő, cukorürítés
 - fokozott étvágy és táplálékfelvétel mellett súlyvesztés
 - ketózis, acidózis - kóma
- fő gond: intracelluláris glükóz hiány mellett magas extracell. glükóz szint ("éhezés a bőség közepette")
 - csökkent celluláris glükóz felvétel
 - fokozott glükózfelszabadulás a májból

I. típusú (inzulin-függő) diabetes (IDDM)

- a B-sejtek autoimmun eredetű pusztulása okozza - **inzulinhiány**
- tünetmentes szakasz: még csak antitestek -> csökkent glükóz-tolerancia (exogén hiperglikémia cukorbevitel után) -> hiperglikémia (cukorbevitel nélkül is magas vércukorszint, endogén hiperglikémia)
- inzulinérzékeny szövetek (izom, zsír) nem tudnak glükózt felvenni, **glukagon túltermelés**
- glikogenolízis, glükoneogenezis, lipolízis, ketogenezis, **lipémia** (máj lipoproteineket szintetizál, de a lipoproteinlipáz szint csökken)
- glükozuria, ozmotikus diurézis, NaCl és vízvesztés, poliuria, polidipszia, dehidráció, hematokrit nő, keringés romlik, hipoxia
- ketoacidózis - hiperventilláció, vízvesztés
- diabéteszes kóma: inzulinnal kezelt betegekben is, fokozott stresszhormon elválasztás mellett -> inzulinhiány alakul ki
- hiperozmoláris kóma: nincs ketoacidózis, de a veseperfúzió és a glükozuria csökkenése miatt túlságosan megnő a vércukorszint
- fokozott munkavégzés: sejtek glükózfelvétele megnő, így a normál állapotra beállított inzulin-szint túl magas lesz - hipoglikémia, ájulás

A cukorbetegség következményei



II. típusú (nem inzulin dependens) diabetes (NIDDM)

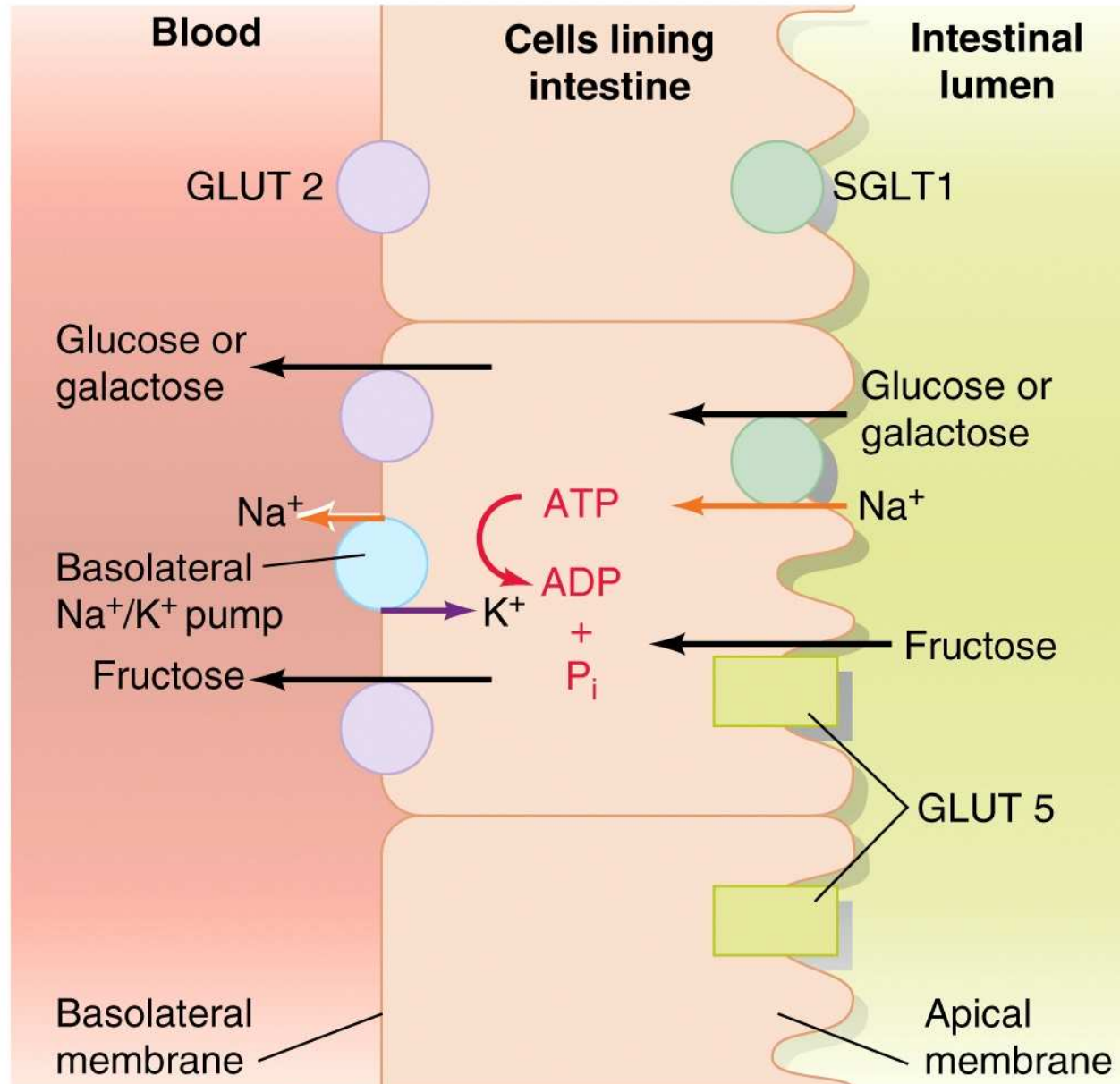
- nem az inzulin hiányzik, de a vércukorszint nem normális
- csökkent szénhidrát-tolerancia (exogén) és glükóz-túlprodukció (endogén hiperglikémia) egyaránt jellemző
- nem tisztázott, heterogén kórok
 - a betegek egy részében **inzulinreceptor hiány**, vagy **inzulinrezisztencia**
 - esetenként argininnel kiváltható inzulinszekréció, de glükózzal nem - **GLUT2 hiány**
- általában nincs glukagon gátlás - a tünetekhez hozzájárul a hiperglukagonémia is
- a betegek egy része elhízik, más része nem
- viszonylag jóindulatú, de komplikációk léphetnek fel: érrelmeszesedés, infarktus, vakság, veseelégtelenség
- USA-ban 3-5% a fehéreknél, 80% II. típusú

A táplálékfelvétel szabályozása

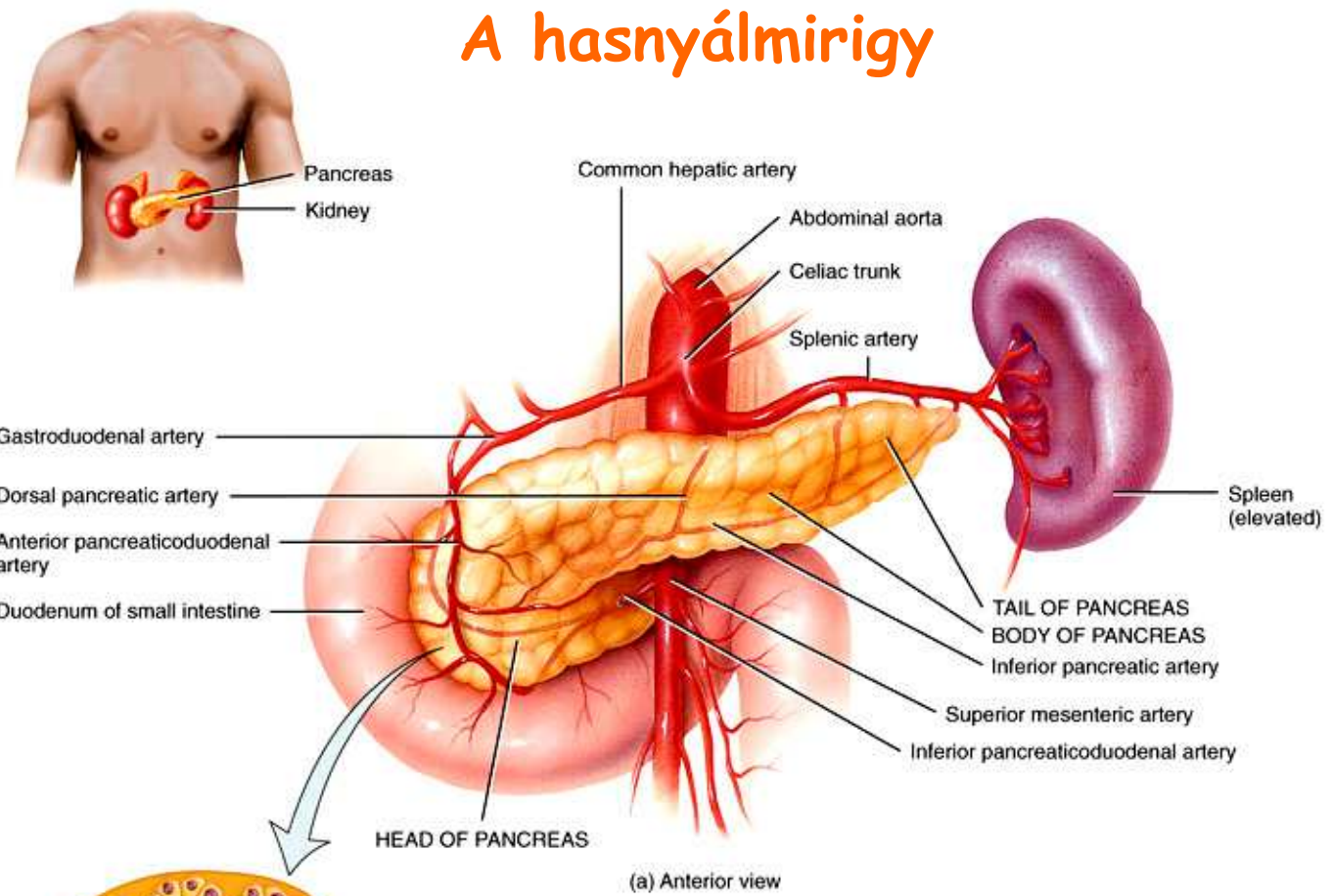
- a táplálékfelvétel motivált magatartás - bonyolult folyamatok összessége
- a táplálékigényen kívül sokféle szabályozó tényező: cirkadián ritmus, fény-sötét viszonyok, emberben pszichoszociális kölcsönhatások
- központok:
 - hipotalamusz ventromediális jólakottság, laterális éhség „központ”: n. arcuatus, paraventricularis, ventromedialis
 - nem igazán központ, elroncsolás után hatás csak egy ideig áll fenn
 - a hipotalamusz mellett agytörzsi magvak és a limbikus rendszer is szerepel
- serkentés: NA, GABA, NPY és egyéb peptidek, gátlás: 5-HT, DA
- ingerek:
 - glükóz érzékeny neuronok, éhségkontrakciók
 - gyomor teltsége, CCK

(ld. később; idegrendszer, hipotalamusz működése)

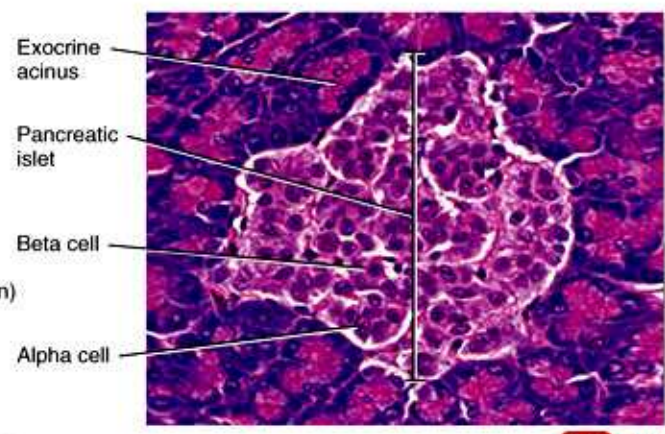
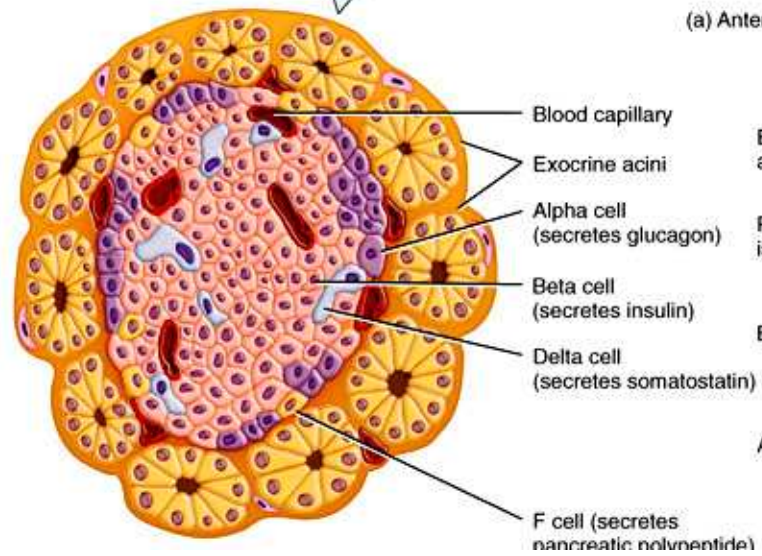
A glükóz főbb transzportfolyamatai



A hasnyálmirigy



(a) Anterior view



Az inzulin receptora

