

Az inzulin receptor szignál transzdukciója

A szeminárium célja, hogy kísérleti adatok segítségével áttekintse az inzulin szekrécióját, az inzulin receptor szignál transzdukcióját, hatásait, és ezeknek néhány, a II. típusú cukorbetegség kialakulásában esetleg szerepet játszó patológiás vonatkozását. A cukorbetegség részletes tárgyalását természetesen meghagyjuk a további évek klinikai oktatása számára, de a betegség rövid áttekintése segíthet a molekuláris mechanizmusok és a klinikai megfigyelések, tapasztalatok összekapcsolásában. A diabetes mellitus egy súlyos krónikus betegség, mely a 30-64 évesek 6-11 %-át, a 65 éven felülieknek pedig 20 %-át érinti szerte a világon. A cukorbetegség, és főként egyik fajtája, a II. típusú diabetes világméretű problémát jelent, köszönhetően a hosszabb élettartamnak, és annak, hogy egyre több társadalom csatlakozik az un. nyugati életmódhoz.

Történelem

Bár már a régi kínai irodalom is tartalmaz utalásokat egy halálos, fokozott vizeléssel járó, senyvesztő betegségre, az első egyértelműen diabeteses esetleírás az Ebers papirusztekercsben jelent meg (kb. i.e. 1500). A szó „diabetes” az Apamaia-i Demetrios-tól származik, a görög diabeinein szóból, melynek jelentése szifon, és arra az eszközre utal, amellyel a megnövekedett mennyiségű vizeletet felfogták. A századokkal később hozzáadott latin megjelölés „mellitus” pedig mézet jelent, utalván a cukorbeteg vizeletének édes ízére. A diabetes mellitus és egy másik fokozott vizeléssel járó endokrin betegség, a diabetes insipidus egyértelmű elkülönítése a XVIII. századra tehető. Ezt követően beköszöntött a kísérletezésen alapuló modern kor. 1838-ban megállapították, hogy a cukorbeteg vizeletének édes íze a glukóz tartalomnak köszönhető, és hamarosan leírták a máj és a hasnyálmirigy, azon belül is a szigetsejtek szerepét a betegségben. A következő mérföldkő egy aktív hasnyálmirigykivonat készítése, és alkalmazása kutyák, majd emberek kezelésére, F. Banting, Ch. Best, JR Macleod, és JB Collip nevéhez fűződik. Az 1922-ben történt első sikeres inzulin terápiát megelőzően a gyermekkorban akutan fellépő diabetes a halálos ítélettel volt egyenértékű. Ha nem is az első fellépő diabeteses kómában, de néhány éven belül biztosan meghaltak. Az inzulin terápia bevezetésével a betegség többé nem járt gyors halállal. A hosszabb túléléssel azonban újabb komplikációk jelentkeztek, vakság, veseelégtelenség, végtag elvesztése, szívinfarktus, ill. gutaütés. A cukorbetegség így egy „rövid, visszatartó és fájdalmas” betegségből (ahogy Arateus jellemezte az I. sz-ban) egy olyan krónikus betegséggé alakult át, amely hosszú, visszatartó, és még fájdalmasabb. Jóllehet a korai vizsgálatok az un. fiatalkori cukorbetegségre korlátozódtak, ez csak egy része a történetnek. A XIX. sz. vége felé Lacereaux a diabetes mellitus egy másik formáját is leírta, ez idősebb, főként jómódú emberekben jelentkezett, és étrendi változtatással is javítható volt. Ezt a formát „kövér diabetes”-nek nevezte, megkülönböztetve a gyorsan halálos, „sovány diabetes”-től, amely gyerekekben és fiatalokban lépett fel. Az 1930-as években Himsworth javasolta az „inzulin-szenzitív” és „inzulin-rezisztens” diabetes elnevezéseket. A XX. század utolsó évtizedeiben leírt számos új adat olyan terápiás eljárásokat tesz lehetővé, melyek segítségével a vércukorszint a betegekben pontosabban kontrollálható, és ez kitolja a súlyos komplikációk felléptét is. A diabetes mellitust ma egy szindrómaként tartják számon, ahova számos különféle betegség tartozik, és a II. típusú diabetes a szindróma leggyakoribb megjelenési formája.

Egy kis klinikum

A diabetes mellitushoz számos különféle betegség tartozik, melyeknek két közös jellemzője van, a legszembeszökőbbben hiperglikémiaként jelentkező anyagcsere-zavar, és olyan késői szövődmények kifejlődésére való hajlam, mint a vaksághoz vezető retinopátia, veseelégtelenséghez vezető nefropátia, makro-, és mikroangiopátia, és neuropátia. A diabetes felléptének oka minden formában relatív vagy abszolút inzulin hiány.

Osztályozás-Az **I. típusú** (inzulin-dependens, vagy fiatalkori forma) diabetest a hasnyálmirigy β -sejtjeinek gyakran autoimmun károsodása okozza, amelynek következménye a csökkent inzulin szekréció, és abszolút inzulin hiány. A diabeteses esetek kb. 5-10 %-a tartozik ide. A **II. típusú** diabetest genetikai és nem genetikai tényezők kombinációja okozza, melyek inzulin rezisztenciához és relatív inzulin hiányhoz, tehát az inzulin rezisztencia miatt megnőtt igényhez képest inzulinhiányos állapothoz vezetnek. A pontos genetikai háttér nem ismert, de intenzív vizsgálatok tárgya. A nem genetikai tényezők közé tartozik az idősebb életkor, a magas kalóriabevitel, a túlsúly, a centrális típusú elhízás, az ülő életmód, és az alacsony születési súly. Az összes diabeteses eset 90-95 %-a tartozik ide. **Egyéb specifikus típusba** sorolnak számos, az inzulin szekréciót vagy inzulin hatást érintő genetikai eltérést, ill. számos egyéb betegséget, amelyek másodlagosan inzulin rezisztenciához és/vagy inzulin szekréció defektushoz vezetnek. Az összes eseteknek csak 1-2 %-a sorolható ide. **Terhességi diabetes** esetén a diabetes a terhesség alatt lép fel először, az összes terhesség 3-5 %-ában figyelhető meg. Rendszerint szülés után normalizálódik, de az érintett nők kb. 50 %-ában évekkel később II. típusú diabetes alakul ki.

A II. típusú diabetes természetrajzáról-A betegség leggyakrabban a 40 év felettieket érinti, több, mint 50 %-a 55 év felett lép fel. A betegség azonban alattomosan kezdődik, és gyakran sokáig diagnosztizálatlan marad, mert a tüneteket vagy nem ismerik fel, vagy jelentéktelennek ítélik. A II. típusú diabetest genetikai és környezeti tényezők együttesen okozzák. Egypetéjű ikrekben a konkordancia majdnem 100 %, családi halmozódást mutat (1 cukorbeteg szülő 2-szeresre, 2 cukorbeteg szülő 4-szeresre növeli az utódban való kialakulás valószínűségét), az etnikailag sokszínű populációkban előfordulása a genetikai háttérnek megfelelő, és rendkívül gyakori egyes beltenyésztett populációkban. Jóllehet a betegség iránti hajlamot egyértelműen genetikusnak tartják, a pontos gének még leírásra várnak. A betegség kialakulásában a környezeti tényezők szerepe is fontos, míg az Arizonában rezervátumban élő Pima indiánok 50 %-a cukorbeteg, a betegség szinte nem ismert a Mexikóban élő Pima indiánok között, akik viszont önfenntartásukért mezőgazdasággal foglalkoznak. Hasonlóan az életmód szerepét tükrözi az is, hogy Naurun 40 % a betegség elterjedtsége, de a bennszülött lakosság körében a betegség mindaddig ismeretlen volt, amíg a guano kitermelés hatására át nem tértek a halászatról és vadászatról az ülő életmódra, motorozásra, magas zsírtartalmú ételekre, és el is híztak. A II. típusú cukorbetegyeknél gyakran látunk elhízást, és különösen annak centrális, vagy hasra lokalizálódó formáját, de az összes elhízottnak csak kis %-ában lép fel a betegség.

A II. típusú diabetes mellitus kialakulása.

A betegség kialakulásának háttere az inzulin rezisztencia, vagyis a szervezet inzulin hatásokra való csökkent érzékenysége, amely az emberekben sok évvel az első tünetek fellépte előtt már kimutatható. Ezt az állapotot az elhízás valószínűleg tovább rontja. A hasnyálmirigy β -sejtjei kompenzációként megnövelik az alap-, és étkezés után szekretált inzulin mennyiségét. Egyszer csak (nem tudni pontosan, mikor és miért) a β -sejtek nem képesek ezt a kompenzációt tovább folytatni, így glukóz intolerancia alakul ki. Évente a glukóz intoleranciát mutató betegek kb. 5-10 %-a progrediál diabetes mellitusba, amely egyre súlyosbodik, ahogy az inzulin rezisztencia tovább fokozódik. Késői stádiumban a β sejtek működése teljesen elégtelenné válik, és a betegnek nagy mennyiségű exogén inzulinra lehet szüksége.

Az inzulin receptor szignál transzdukciója

A receptorok között az inzulin receptor a membránreceptorok csoportjába, a receptor tirozin-kinázok családjába tartozik. Jelátviteléről, a jelátvitelben részt vevő komponensekről még később, a II. félévben is lesznek előadások, most csak a fontosabb útvonalak ismerete a cél. Egy részletesebb séma pdf file-ként letölthető a tanszék honlapjáról, a konzultációkon referálható cikkek között található. Érdemes otthon az egyes anyagcserében részt vevő enzimek szabályozását kikeresni, vagy pl. az I. évben apoptózis, fehérjeszintézis, gén expresszió reguláció témakörök ismétlésével egybekötve az inzulin ezekre gyakorolt hatásait „mazzsolázni”.

Inzulin receptor

Az inzulin receptor transzmembrán glikoprotein, amely diszulfid hidakkal kovalensen összekapcsolt két α és két β alegységből áll. Az inzulin az extracelluláris α alegységhez kötődik, a β alegység egy rövid extracelluláris részből, egy transzmembrán doménből, és egy intracelluláris részből áll, amely az inzulin által regulált tirozin kináz aktivitásért felelős. Inzulin távollétében az α alegység gátolja a β alegység tirozin kináz aktivitását. Az inzulin α alegységhez való kötődése olyan konformációváltozást okoz, amelynek hatására a β alegység felszabadul a gátlás alól. Ekkor a receptor autofoszforylálódik, melynek során az egyik β alegység tirozin oldalláncokat foszforylál a szomszédos β alegységben. Ez az autofoszforyláció szabályozza a C-terminális régió tirozin kináz aktivitását, és időben megelőzi a további szubsztrátok tirozin-foszforylációját. A tirozinok mellett a receptorban szerin oldalláncok is foszforylálódhatnak, pl. cAMP dependens protein kináz, vagy protein kináz C hatására. A tirozin foszforylációval ellentétben a szerin foszforyláció gátolja a receptor tirozin kináz aktivitását. A II típusú cukorbetegségben megfigyelt csökkent inzulin receptor tirozin kináz aktivitás háttérben leírtak olyan mechanizmusokat, amelyekben a receptor szerin foszforylációja játszik szerepet. Inzulin antagonistá hormonok, így pl. az adrenalin is gátolhatják az inzulin hatás kifejlődését az inzulin receptor szerin foszforylációján keresztül. Az inzulin receptor mutációja ritka, és a leírt fenotípusok súlyos inzulin rezisztenciához és korán kifejlődő cukorbetegséghez vezetnek. Ezeket a mutációkat az „egyéb típusú” diabetes mellitushoz sorolják, és mindaddig egyetlen inzulin receptort érintő mutáció sem mutatott összefüggést a II. típusú cukorbetegség felléptével.

Az inzulin receptor szubsztrátok (IRS fehérjék)

Miután aktiválódott, az inzulin receptor számos szubsztrátot foszforylál, köztük az inzulin receptor szubsztrát fehérjecsald tagjait (IRS-1, IRS-2, IRS-3...). Az IRS fehérjék kötődnek az inzulin receptor foszfotirozin oldalláncjaihoz, és miután a receptor őket is foszforylálta, további SH2 (Src homology) domént tartalmazó szignál transzdukciós fehérjéket dokkolnak, így pl. a foszfatidilinozitol 3 kinázt (PI3K), SHP2-t (protein tirozin foszfatáz), Grb2-t (adapter molekula). A különböző IRS fehérjék szöveti eloszlása eltérő, az IRS-1 és IRS-2 mindenhol megtalálható, az IRS-3 főként a zsírszövetekben, az IRS-4 pedig főként a vesében és az agyban. Az IRS fehérjék körében ismert néhány genetikai polimorfizmus, de inkább az jellemző, hogy nem egy, hanem több polimorfizmus együttes megléte fordul elő halmozottan a II. típusú diabeteses populációkban.

Az IRS fehérjék foszforilációját követő molekuláris események

Az inzulin különféle biológiai hatásai, mint pl. az anyagcserehatások, vagy a növekedésre gyakorolt hatás valószínűleg a szignál transzdukciónak azon a szintjén válnak szét, amikor az adapter fehérjék SH2 doménjükön keresztül a foszforilált tirozin oldalláncokhoz kötődnek. A Grb-2 egy adapter protein, amely inzulin hatáskor IRS fehérjéhez kötődik, és ez a MAP kináz kaszkád aktivációját indítja be. Ez a kaszkád az inzulin növekedést fokozó hatásában játszik szerepet, és egyéb növekedési faktor receptorok aktivációjakor is működésbe lép. Az inzulin metabolikus hatásaihoz vezető szignál transzdukciós útnak kiemelkedően fontos eleme a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K). A PI3K egy heterodimer, egy regulátor alegységből (p85), és egy katalitikus alegységből (p110) áll. A regulátor alegység kötődik az IRS fehérjéhez, és a katalitikus alegység a sejtmembránban lévő foszfatidilinozitolokat foszforilálja az inozitol gyűrű 3. pozíciójában. A foszfatidilinozitol 3,4,5-triszfoszfát aktiválja a foszfatidilinozitol-3-kináz dependens kináz 1-et (PDK-1), ami a továbbiakban számos enzim aktivációjához vezet, közöttük a protein kináz B, a protein kináz C ξ , és γ formája, az mTOR (mammalian target of Rapamycin), és a p70S6 kináz. A protein kináz B egy Ser/Thr kináz, és foszforilációs szubsztrátjai közé tartozik a glikogén szintáz kináz-3 (GSK-3), a cAMP response element binding protein (CREBP), és bizonyos transzkripciós faktorok. Az mTOR a PI3K fehérjecsald tagja, amely fehérjék Ser oldalláncán foszforilál, és a p70S6 kináz közvetítésével fokozza a translációt. Ezek a kinázok közvetítik az inzulin anyagcserehatásait, így pl. a GLUT 4 glukóztanszporter transzlokációját az intracelluláris raktárakból a plazma membránra, a glikogén szintézis és a fehérje szintézis fokozódását, és bizonyos gének (pl. a glukokináz) expressziójának indukálását. Az inzulin glukóz transzportot stimuláló hatásában PI3K-től független tényezők is szerepet játszanak.

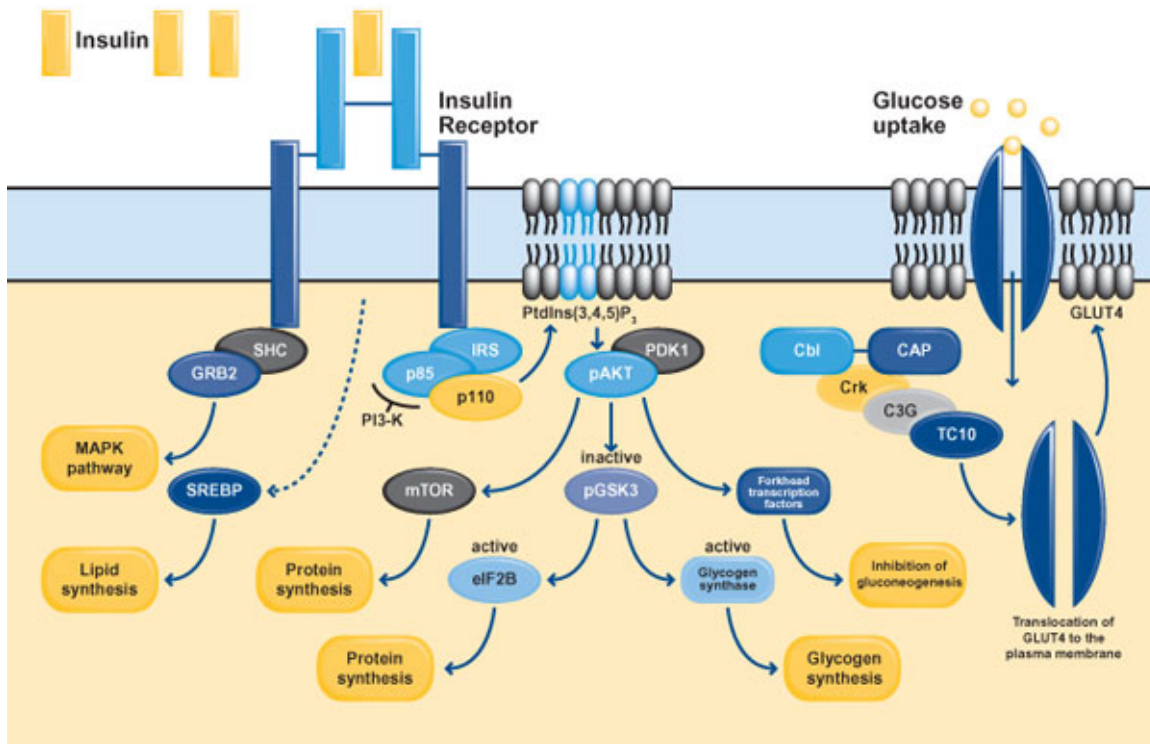
Inzulin receptorok a membrán lipid raftokban- a Cbl/CAP útvonal

A lipid raftok a plazma membrán speciális régiói, melyek koleszterinben, szfingolipidekben, GPI-horgonyzott proteinekben, és különböző jelátviteli komponensekben gazdagok. Az itt található inzulin receptorok aktiválása a GLUT4 transzporterek PI3K-független transzlokációjához vezet. Az aktivált inzulin receptor foszfortirozin oldalláncaihoz egy homodimer adapter molekula, az APS kötődik, melyet a receptor tirozin-foszforilál. A foszforilált APS a Cbl-CAP komplexet köti, melynek tagjai, a Cbl egy protoonkogén, SH2 doménjén keresztül a foszforilált APS-hez köt, a CAP (Cbl-associated protein) pedig SoHo doménjével egy flotillin nevű fehérjéhez, mely főleg a kaveolákban található, és kapcsolatban áll a citoszkeleton kortikális aktin filamentumaival. A Cbl tirozin-foszforilálódik, és egy adapter fehérjén keresztül (Crk) aktiválja az azzal komplexben lévő GDP/GTP cserefaktor (C3G). Az aktivált C3G végül aktiválja a raftokban lévő kis G fehérjét (TC10, Rho-család), mely feltehetően az exocitózis komplexen (Exo70, sec6, sec8) keresztül a GLUT4-vezikulumok plazmamembránba való transzlokációjához vezet.

A hasnyálmirigy β -sejtjeinek diszfunkciója cukorbetegségben

A β -sejtek feladata, hogy az inzulin szekrécióját a vércukorszintnek megfelelően szabályozzák. A β -sejtekben a glukózt a glukokináz foszforilálja glukóz-6-foszfáttá, és ez a lépés határozza meg a glikolízis és a piruvát keletkezés sebességét. Így a vércukorszint növekedésekor a piruvát keletkezés sebessége is nő. Más sejtekkel összehasonlítva a β -sejtekben a piruvát szokatlanul nagy hányada lép be a mitokondriumba, acetyl-CoA-vá

alakul, és belép a citrát-körbe, így jelentős mennyiségű ATP keletkezik és lép ki a citoplazmába. A citoplazmatikus ATP/ADP hányados növekedésével záródnak az ATP-szenzitív K^+ csatornák, és a plazmamembrán depolarizálódik. Ekkor kinyílnak a feszültségfüggő Ca^{2+} csatornák, és a citoplazmatikus Ca^{2+} szint növekedése az inzulint tartalmazó szekretoros granulomok exocitózist idézi elő. A cukorbetegség néhány ritka formájának olyan genetikai károsodás az oka, amely a β -sejtek inzulin szekréciójának szabályozását érinti valamely ponton (pl. glukokináz, transzkripciós faktorok). II. típusú cukorbetegségben a genetikai eltérés nem alapjaiban károsítja a szekréciós mechanizmust, hanem inkább a β -sejtek inzulin rezisztenciához való hosszú távú adaptációját teszi lehetetlenné. Az inzulin rezisztens egyedek jelentős részében a β -sejtek kompenzációs működésének köszönhetően cukorbetegség talán soha ki se alakul. Ilyenkor a kompenzatorikus inzulin hiperszekréció háttérében a β -sejtek össztömegének megnövekedése, és a β -sejtek glukóz metabolizmusában részt vevő kulcsenzimek expressziójának megváltozása játszik szerepet, de a folyamat pontos szabályozása nem ismert. Jóllehet számos β -sejtfunkciót érintő mutációról ismert, hogy növelik a II. típusú cukorbetegség kialakulásának kockázatát, a betegség fellépésének molekuláris háttere még nem világos.



Megbeszélésre javasolt témák és kísérletek

1, Röviden ismételjék át azokat az **inzulin hatásokat**, melyek fontosak a vércukorszint szabályozása szempontjából: a, glukóz felvétel fokozódása étkezés után az izomszövetben és a zsírszövetben, b, a csökkenő zsírsav felhasználás hatására bekövetkező fokozott glukóz felhasználás a szövetekben, c, a máj csökkent glukóz termelése

2, Ismertessék röviden az **inzulin szignál transzdukciójának főbb útvonala**it, összefüggésben néhány biológiai hatással. Erősebb idegzetűek az Insulin signalling c. poszttert is használhatják.

3, A különböző **IRS fehérjék** szerepét az inzulín szignál transzdukciójában és a cukorbetegség kialakulásában knock out egerekben vizsgálták, javasolt az alábbi kísérleti eredmények áttekintése:

Araki E, et al. Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. Nature 1994, 372:186-190

Fig.1f: Befolyásolja-e az IRS-1 gén az egerek növekedését?

Fig.2: Hogyan változik az IRS-1 knock out egerekben az éhgyomri vércukorszint és a plazma inzulinszint (a), a glukóz tolerancia (b), az inzulín által normál esetben kiváltott vércukorszint csökkenés (c), ill. az adipociták inzulín-stimulált glukóz felvétele (e). Cukorbetegek vagy "csak" inzulín rezisztensek az IRS-1 knock out egerek?

Figs 3, 4: Kimutatják, hogy az IRS-1 hiányában is megtörténik az inzulín receptor foszforilációja, és a PI3K aktivációja, de az inzulín hatását a receptorról a PI3K-ra egy alternatív fehérje közvetíti, ezt IRS-2-nek nevezték el.

Mivel az IRS-1 knock out egerek a várakozással ellentétben nem lettek cukorbetegek, de legalább a modell segítségével felfedezték az IRS-2-t, következett az IRS-2 knock out egér modell:

Withers DJ, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature 1998, 391:900-904, Figs 1e, 2-4.

Fig.1e: Az IRS-2 hiánya befolyásolja-e a növekedést?

Fig. 2.: Hogyan változik az IRS-2 knock out egerekben az éhgyomri vércukorszint (a) és a plazma inzulinszint (c), a glukóz tolerancia (b), az inzulín által normál esetben kiváltott vércukorszint csökkenés (d), ill. a hepatociták glukóz termelésének inzulínnal való gátlhatósága (f). Cukorbetegek vagy "csak" inzulín rezisztensek az IRS-2 knock out egerek?

Fig.3.: Kísérletekkel kimutatják, hogy IRS-2 knock out egerekben inzulín hatására bekövetkezik az inzulín receptor foszforilációja, de a PI3K IRS-1-en keresztül kevésbé

aktiválódik, mint a vad típusban. IRS-1 knock out egerekben viszont az IRS-2-n keresztül is jól aktiválódik a PI3K.

Fig. 4.: Hasonlítsa össze a hasnyálmirigy morfológiáját és a β -sejtek tömegét a vad típusban, IRS-1 knock out-ban, és IRS-2 knock out-ban. Vesse össze ezeket az eltéréseket a háromféle egér glukóz anyagcseréjében talált eltérésekkel!

4. A hasnyálmirigy β -sejtjeinek jól szabályozott működése feltétlenül szükséges a normál vércukorszint fenntartásához. Egyes cukorbetegségben már régóta alkalmazott gyógyszerről kiderült, hogy hatásmechanizmusa a β -sejtek inzulin szekréciójához köthető, és a β -sejtek működésének alaposabb megismerése újabb antidiabetikumok fejlesztéséhez is vezet. Pl. a szulfonilurea típusú antidiabetikumok (pl. glibenclamid) blokkolják az ATP-szenzitív K^+ -csatornákat, és így fokozzák az inzulin szekréciót. Az inkretinek felfedezése pedig új gyógyszer csoport fejlesztéséhez vezetett. Az inkretinek közül a GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptorán keresztül fokozza az inzulin szekrécióját, az exenatide a GLP-1 receptor agonistájaként hasonló hatású. A GLP-1 elbontását katalizáló dipeptidil-peptidáz gátlószere, a sitagliptin, szintén a GLP-1 funkció fokozásán keresztül növeli a β -sejtek inzulin szekrécióját.

Megbeszélésre javasolt téma:

A, inzulin szekréció mechanizmusa (előadás, szemináriumi anyag)

B, β -sejtek inzulin rezisztenciához való adaptációja (Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006, 444:840- Figure 2.)

C, β -sejttömeg elvesztése (főként fokozott apoptózis miatt) krónikus hiperglikémiában, ill. hiperlipidémiában (Rhodes CJ. Type 2 Diabetes-a matter of β -cell life and death. Science 2005, 307:380 Figures 1, 3)

5. Inzulin rezisztencia és mitokondriális működési zavar

Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. Science 2005, 307:384. Figures 1, 2

A, A zsírsavak oxidációja a mitokondriumok működéséhez kötött, ennek zavara esetén felhalmozódnak az intracelluláris zsírsav-metabolitok, pl. az acil-CoA, a diacilglicerol, és ezek gátolják az inzulin receptor szignál transzdukcióját, mely inzulin rezisztenciához vezethet. Étkezések után így csökkenhet az izmok glukóz felvétele.

B, Mivel β -sejtekben a glukóz stimulusra adott inzulin válasz alapvetően függ a glukóz oxidációjából származó ATP mennyiségétől, logikusnak látszik, hogy amennyiben a β -sejtek glukóz oxidációja károsodik, ez negatívan befolyásolja a glukóz-stimulált inzulin szekréciót. Az UCP-2 (uncoupling protein-2) egy szétkapcsoló fehérje a mitokondrium belső membránjában, mely protonokat ereszt át, és így csökkenti a membrán két oldala közti protongrádientet. A glukóz oxidációja és az ATP szintézise így részben szétkapcsolódik, és ennek következményeként csökken a glukóz-stimulált inzulin

szekréción. Hiperglikémia, hiperlipidémia fokozza az UCP-2 expresszióját, kísérletes állat modellekben UCP-2 hiánya javítja, míg fokozott expressziója rontja a β -sejtek funkcióját. Emberben hiperglikémia fokozza az UCP-2 expresszióját, ill. összefüggést találtak egy UCP-2 gén promoter polimorfizmus, mely fokozott UCP-2 expresszióhoz vezet, és a 2. típusú cukorbetegség kialakulása között.

6. Több olyan mechanizmust is leírtak az utóbbi években, amelyek molekuláris kapcsolatot teremthetnek az **elhízás és az inzulin rezisztencia** ill. a II. típusú cukorbetegség kialakulása között.

Cikkek:

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 2006, 444:840

Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature 2006, 444:847

Az egyik ilyen tényező az emelkedett szabad zsírsavszint a plazmában, melynek hatására csökken a perifériás szervek glukóz felhasználása, inzulin érzékenysége, és fokozódik a hasnyálmirigy β -sejtek apoptózisa, így végül inzulin hiány lép fel. Az adipocitákról már azt is tudjuk, hogy nem csak passzív zsírraktárak, hanem ún. adipokinek, ill. citokinek szekréciónjával modulálják az emberi szervezet működését is.

Néhány példa:

A, Jól tápláltság esetén az adipocitákból szekretált leptin az agyban jóllakottság érzést vált ki, így korlátozva a további táplálélfelvételt, elkerülendő az elhízást. Leptin ill. leptin receptor deficiencia elhízáshoz vezet (ob/ob egerek ill db/db egerek). Étvágy szabályozó hatása mellett a leptin fokozza a máj és izom inzulin érzékenységét, feltehetően az intracelluláris lipiddtartalom csökkentésén keresztül.

B, Az adiponektin egy kb. 30 kDa fehérje, kizárólag adipocitákban termelődik, és plazma koncentrációja fordítottan arányos a test tömeggel. Elhízott, cukorbeteg egerekben az adiponektin az AMP kináz aktivációján keresztül májban és izomban fokozza a zsírsavak oxidációját és növeli az inzulin iránti érzékenységet.

C, A tumor nekrozis faktor- α (TNF- α) egy citokin, melyet a zsírszövetben lévő makrofágok termelnek, plazma szintje elhízásban és inzulin rezisztens állapotokban emelkedett. In vitro kísérletekben TNF- α adása csökkenti az inzulin hatásait, receptorának jelátvittele több ponton is érintkezhet az inzulin receptor jelátvitelével, pl. az IRS-1 Ser-foszforilációjához (funkcionálisan gátló) is vezet, mely részben magyarázhatja a kialakuló inzulin rezisztenciát. In vivo, a TNF- α hatás blokkolása javítja az inzulin iránti érzékenységet (Izd. pl. Nature cikk, később).

D, A rezisztin egy kicsi fehérje (12 kDa), melyet feltehetően szintén a zsírszövet makrofágjai termelnek, elhízáskor plazmaszintje emelkedett. Fokozza a máj glukóz

termelését, és csökkenti az izmok és a zsírszövet glukóz felvételét, így szintén diabetogén hatású.

Megbeszélésre javasolt kísérletek:

Uysal KT, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. Nature 1997, 389:610-614.

Fig.1. TNF α -deficiens egerek zsírdús diéta hatására ugyanúgy elhíznak, mint normál társaik.

Fig.2. Elhízásuk ellenére, a TNF α -deficiens egerek nem lesznek inzulin rezisztensek vagy cukorbetegek: megőrzik normál vércukorszintjüket, nem emelkedik meg a plazma inzulin szint, megőrzik glukóz toleranciájukat, és inzulin hatására továbbra is leesik a vércukorszintjük.