

Ενημερωτικά άρθρα

Ορμονική και νευρική ρύθμιση της ενδοκρινικής λειτουργίας του παγκρέατος

Περίληψη

● Χαρσούλης

Η έκκριση της ινσουλίνης και η ρύθμιση της λειτουργίας των νησιδίων του παγκρέατος καθορίζεται από τη συνεργική δράση πολλών ορμονών, πεπτιδίων των νησιδίων και νευρομεταβιβαστών. Κύριος καθοριστικός παράγοντας της λειτουργίας των β κυττάρων και της έκκρισης της ινσουλίνης είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος καθώς και άλλα θρεπτικά στοιχεία όπως τα αμινοξέα και τα λιπαρά οξέα. Εκτός τούτων η έκκριση της ινσουλίνης ρυθμίζεται από τη δράση των άλλων πεπτιδικών ορμονών που παράγονται από τους άλλους τύπους κυττάρων των νησιδίων, αλλά και από τα ίδια τα β κύτταρα. Τα β κύτταρα των νησιδίων δέχονται πλούσια νείρωση από ίνες που διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης (παρασυμπαθητικό) ή την αναστέλλουν (συμπαθητικό), η δράση δε αυτή ασκείται μέσω των κλασικών νευρομεταβιβαστών ή πεπτιδίων που απελευθερώνονται στις απολήξεις των νευρών. Τέλος κατά τη λήψη τροφής διεγείρεται ο εντερονησιδιακός άξονας και παράγονται ινσουλινοτρόπες ορμόνες που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης. Η επίδραση των ορμονών, των πεπτιδίων των νησιδίων και των νευρομεταβιβαστών ενσωματώνεται στη δράση της γλυκόζης και των άλλων θρεπτικών ουσιών και ασκείται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφανείας των β κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών που μεταβάλλουν τη δραστηριότητα της αδενοκυκλάσης και της φωσφολιπάσης C, που έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου, και την έκκριση της ινσουλίνης με εξωκύττωση των κοκκίων στα οποία είναι αποθηκευμένη.

Τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος έχουν την ικανότητα να συνθέτουν την προϊνσουλίνη, πρόδρομη ουσία της ινσουλίνης, την οποία επεξεργάζονται ώστε να παράγεται ινσουλίνη που την αποθηκεύουν σε ενδοκυττάρια κοκκία και την εκκρίνουν όταν δεχθούν τα κατάλληλα ερεθίσματα. Στον άνθρωπο, το γονίδιο που κωδικοποιεί την προϊνσουλίνη εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11. Κατά την αρχική φάση της πρωτεϊνοσύνθεσης, τη μεταγραφή, σχηματίζεται ένα μεγαλύτερο μόριο η προ-προ-ινσουλίνη, η οποία υπό την επίδραση πρωτεασών μετατρέπεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο σε προϊν-

σουλίνη. Εκεί αποθηκεύεται σε μικρά κοκκία τα οποία μεταφέρονται στη συσκευή Golgi, όπου αποθηκεύονται σε μεγαλύτερα κοκκία. Στο σημείο αυτό αρχίζει η μετατροπή της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη και συνεχίζεται μέσα στα ωριμάζοντα κοκκία, υπό την επίδραση ενδοπεπτιδασών, οι οποίες απομακρύνουν το c πεπτιδίο και σχηματίζουν ινσουλίνη¹. Η ινσουλίνη έχει μικρή διαλυτότητα και καθιζάνει με ιόντα ψευδαργύρου, ώστε να σχηματίσει μικροκρυστάλλους, μέσα στα εκκριτικά κοκκία. Η ινσουλίνη και το c πεπτιδίο φυλάσσονται μέσα στα ίδια κοκκία και τελικώς απελευθερώνονται σε ισομοριακές ποσότητες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες 95% του τελικού προϊόντος εκκρίνεται ως ινσουλίνη και λιγότερο από 5% ως μη μετατραπείσα προϊνσουλίνη.

Ρύθμιση βιοσύνθεσης της ινσουλίνης

Το β κύτταρο ρυθμίζει τη βιοσύνθεση και την έκκριση της ινσουλίνης, σε απάντηση στις μεταβολικές απαιτήσεις. Οξεία αύξηση της γλυκόζης μικρότερης διάρκειας των δύο ωρών, έχει ως αποτέλεσμα τη διέγερση βιοσύνθεσης της προϊνσουλίνης. Τα επί πλέον σχηματιζόμενα κοκκία ινσουλίνης συγχωνεύονται με τα λυσοσωμάτια και καταστρέφονται, η δε λειτουργία αυτή καλείται κρινοφαγία². Τα κοκκία ινσουλίνης περιέχουν επιπλέον c πεπτιδίο σε υψηλές συγκεντρώσεις, ψευδάργυρο καθώς και μια σειρά πολυπεπτιδίων, σε μικρή ποσότητα, εκ των οποίων έχουν χαρακτηριστεί κυρίως δύο, η β γρανίνη και το αμυλοειδές πολυπεπτιδίο, αμυλίνη. Η β γρανίνη είναι πολυπεπτιδίο ανάλογο της χρωμογρανίνης, που περιγράφηκε στο χρωμαφινικό ιστό του μυελού των επινεφριδίων και ο ρόλος του συνίσταται στη διευκόλυνση της εναποθήκευσης της ινσουλίνης στα κοκκία². Το αμυλοειδές πολυπεπτιδίο ευρίσκεται σε συγκέντρωση που αντιστοιχεί σε 3% της ινσουλίνης και ο ρόλος του στην παθογένεση του αμυλοειδούς και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 έχει συζητηθεί εκτενώς². Η ινσουλίνη και τα άλλα περιεχόμενα των κοκκίων εκκρίνονται από τα β κύτταρα με το μηχανισμό της εξωκύτωσης. Τα κοκκία ινσουλίνης μεταφέρονται στην επιφάνεια των β κυττάρων, όπου οι μεμβράνες τους συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη. Η μετατόπιση των κοκκίων προς την κυτταρική μεμβράνη επιτελείται με τη δράση των μικροσωληναρίων που αποτελούνται από πολυμερισμένες μονάδες σωληνίνης, που

σχηματίζουν ένα μηχανικό πλαίσιο μεταφοράς. Η κινητήρια δύναμη μεταφοράς των κοκκίων παρέχεται από μικροϊνίδια, μυοσίνη και άλλες πρωτεΐνες.

Ρύθμιση έκκρισης της ινσουλίνης

Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έκκριση της ινσουλίνης στα θηλαστικά είναι η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος, σε συνεργασία με ένα πλήθος άλλων ενδοκρινικών, νευρικών και φαρμακολογικών παραγόντων που μπορούν επίσης να επηρεάσουν το β κύτταρο (Πίν. 1).

Γλυκόζη

Τα β κύτταρα είναι ευαίσθητα σε μικρές μεταβολές της εξωκυττάριας γλυκόζης, μέσα σε ένα στενό φυσιολογικό πλαίσιο. Τα β κύτταρα εκκρίνουν την ινσουλίνη, σε απάντηση στη γλυκόζη, κατά ένα σιγμοειδή τρόπο⁴. Σε συγκεντρώσεις της γλυκόζης κάτω από 100 mg/dl η έκκριση της ινσουλίνης δεν αυξάνει, ενώ η μέγιστη αύξηση επέρχεται σε επίπεδα γλυκόζης έως 300 mg/dl και η μέση τιμή αυτής ευρίσκεται σε επίπεδα γλυκόζης περί τα 140-160 mg/dl.

Προκειμένου η γλυκόζη να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης πρέπει να εισέλθει μέσα στο β κύτταρο και ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας είναι η δραστηριότητα του ενζύμου γλυκοκινάση. Η γλυκοκινάση προκαλεί τη φωσφορύλιωση της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία στη συνέχεια υφίσταται γλυκόλυση προκειμένου να παράγει αδενοσινοτριφωσφορικό (ATP). Αυτό έχει ως συνέπεια την σύγκλιση των διαύλων καλίου της κυτταρικής μεμβράνης του β

Πίνακας 1. Παράγοντες ρυθμίζοντες την έκκριση ινσουλίνης.



κυττάρου, με αποτέλεσμα την αποπόλωση, η οποία οδηγεί σε είσοδο ιόντων εξωκυτταρίου ασβεστίου δια μέσου ηλεκτρικώς φορτισμένων διαύλων της μεμβράνης του β κυττάρου. Η ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου διεγείρει την μετακίνηση των κοκκίων ινσουλίνης, με τελικό αποτέλεσμα την εξωκύττωσή τους.

Με βάση τα παραπάνω, συμπεραίνεται ότι η έκκριση της ινσουλίνης από τη γλυκόζη, προϋποθέτει τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι μεταβολίτες της οποίας επιφέρουν τελικώς την εξωκύττωση των κοκκίων. Αντίθετα η μεταφορά της γλυκόζης μέσα στο β κύτταρο επιτελείται μέσω των ειδικών διαμεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης, *Glut-2*⁴.

Η έκκριση της ινσουλίνης είναι διφασική και περιλαμβάνει μια ταχεία πρώτη φάση διάρκειας 5-10 λεπτών, ακολουθούμενη από μια παρατεταμένη δεύτερη φάση, η οποία διαρκεί όσο και το ερέθισμα.

Αμινοξέα

Η λευκίνη, η αργινίνη, η γλουταμίνη, η ιστιδίνη και άλλα αμινοξέα μπορούν να προκαλέσουν την έκκριση της ινσουλίνης *in vitro*, χωρίς την παρουσία της γλυκόζης, προκαλώντας την ίδια διφασική απάντηση⁵. Ο μηχανισμός δεν είναι απολύτως σαφής και διαφέρει καθόσον ορισμένα αμινοξέα πρέπει να μεταβολισθούν, ενώ άλλα απλώς πρέπει να μεταφερθούν ενδοκυτταρίως. Η L-λευκίνη αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του Ca^{2+} , μέσω της παραγωγής ATP, με τελικό αποτέλεσμα τη σύγκλιση των διαύλων καλίου κατά τρόπο ανάλογο με τη γλυκόζη. Στην περίπτωση της αργινίνης προτάθηκε ότι η είσοδος της στο β-κύτταρο προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης του β-κυττάρου και διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου⁵.

Ορμόνες-πεπτιδία-νευρομεταβαστές

Οι ουσίες αυτές οι οποίες θα περιγραφούν παρακάτω, μπορούν να προκαλέσουν την έκκριση της ινσουλίνης διεγείροντας τους ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης.

Η διαδικασία της διέγερσης έκκρισης της ινσουλίνης αρχίζει με τη δέσμευση της ορμόνης ή του πεπτιδίου ή του νευρομεταβαστού, στον ειδικό υποδοχέα της μεμβράνης του β-κυττάρου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ειδικών διε-

γερτικών (Gs) ή ανασταλτικών (Gi) πρωτεϊνών. Οι δύο πιο σημαντικοί στόχοι του συστήματος μέσα στο κύτταρο είναι η αδενυλκυκλάση και η φωσφολιπάση C⁶. Η διέγερση της αδενυλκυκλάσης προκαλεί σχηματισμό κυκλικού AMP, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης, την αύξηση της ευαισθησίας προς το Ca^{2+} και την ενδοκυττάρια μετακίνηση του Ca^{2+} . Όπως αναφέρθηκε για τη γλυκόζη, η αύξηση του Ca^{2+} είναι η απαραίτητη προϋπόθεση της έκκρισης ινσουλίνης. Η διέγερση της φωσφολιπάσης G έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή τριφωσφορικής 1,4,5-ινουσιτόλης (IP3) και διακυγλυκερόλης. Η IP3 αναστέλλει την επανπρόσληψη του Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} . Η διακυγλυκερόλη ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C, η οποία δρα στους διαύλους ασβεστίου και αυξάνει την ευαισθησία προς το ασβέστιο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μετακίνηση των κοκκίων ινσουλίνης και η εξωκύττωση.

Νησίδια του παγκρέατος και παραγόμενες ορμόνες

Κάθε νησίδιο του παγκρέατος είναι ένα πολυσύνθετο μικροσκοπικό όργανο που αποτελείται από μερικές χιλιάδες εκκριτικά κύτταρα. Τα β κύτταρα καταλαμβάνουν το κέντρο του νησιδίου, και περιβάλλονται από ένα μανδύα κυττάρων D που εκκρίνουν σωματοστατίνη, τα οποία ευρίσκονται διάσπαρτα μεταξύ των Α κυττάρων που ευρίσκονται στην κεφαλή του παγκρέατος⁷. Τα νησίδια έχουν ιδιαίτερα καλή αγγείωση έτσι ώστε παρά το γεγονός ότι η μάζα τους είναι μόλις 2-3% του συνόλου η αιμάτωσή του αυξάνει όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι αυξημένα⁸. Τα αρτηριόλια εισέρχονται στα νησίδια και διαχωρίζονται σε τριχοειδή τα οποία αιματώνουν κατ' αρχήν τα β κύτταρα και στη συνέχεια τα περιφερικώς κείμενα Α και D κύτταρα. Είναι προφανές ότι η φυγόκεντρη ροή του αίματος μεταφέρει την ινσουλίνη στα Α και D κύτταρα, ώστε να επηρεάσει τη λειτουργία τους. Τα προϊόντα των Α και D κυττάρων, γλουκαγόνο και σωματοστατίνη, επανέρχονται μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και επηρεάζουν τη λειτουργία των β κυττάρων. Εκτός τούτων τα κύτταρα των νησιδίων μπορούν να τροποποιήσουν τη λειτουργία των παρακειμένων κυττάρων με παρακρινική επίδραση.

Ορμόνες-πεπτίδια νησιδίων του παγκρέατος

Τα νησιδία του παγκρέατος περιέχουν τέσσερις τύπους κυττάρων, που έχουν διαφορετικά ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά, τα Α, Β, D και PP, ενώ τα τελευταία χρόνια περιγράφεται μια υποκατηγορία κυττάρων που ονομάζονται D1 και ομοιάζουν με τα PP. Οι τύποι αυτοί των κυττάρων παράγουν αντίστοιχα το γλουκαγόνο (Α), την ινσουλίνη (Β), την σωματοστατίνη (D) και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) (Πίν. 2).

Γλουκαγόνο. Το γλουκαγόνο είναι πεπτίδιο με 29 αμινοξέα που παράγεται από τα Α κύτταρα, από το προγλουκαγόνο. Η ίδια πρόδρομη ουσία υφίσταται διαφορετική μετα-μεταφραστική εξεργασία στο έντερο, δίνοντας γένεση στο πεπτίδιο που αποκαλείται πεπτίδιο Ι όμοιο με γλουταγόνο (7-36) αμίδιο καθώς και άλλα μικρότερα πεπτίδια⁹. Η έκκριση του γλουκαγόνου ρυθμίζεται από θρεπτικές ουσίες, γαστρεντερικές και νησιδιακές ορμόνες καθώς και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Πίν. 3).

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που προκαλούν έκκριση του γλουκαγόνου είναι η υπογλυκαιμία και η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μετά από stress, ενώ αναστέλλεται από την υπεργλυκαιμία, τα λιπαρά οξέα, την ινσουλίνη και τη σωματοστατίνη. Το γλουκαγόνο είναι ισχυρό ερέθισμα έκκρισης της ινσουλίνης καθόσον, διεγείρει το σύστημα αδενυλικυκλάσης, cAMP και ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση η οποία ευαισθητοποιεί τους εκκριτικούς μηχανισμούς του β κυττάρου από ιόντα ασβεστίου μέσω της φωσφορυλίωσης των ενδοκυτταρίων πρωτεϊνών.

Σωματοστατίνη. Η σωματοστατίνη ανευρίσκεται στις νευρικές απολήξεις πολλών νεύρων

και σε πολλούς ιστούς του σώματος, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται τα ενδοκρινικά κύτταρα των νησιδίων και του γαστρεντερικού σωλήνα. Το μόριο της προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο την προπροσωματοστατίνη η οποία ενδοκυτταρίως διασπάται είτε σε ένα μόριο με 14 αμινοξέα (νησιδία και νεύρα) είτε με 28 αμινοξέα (έντερο)¹⁰. Η έκκριση της ρυθμίζεται από ποικιλία ουσιών που φαίνονται στον πίνακα 4¹⁰. Υπενθυμίζεται ότι το γενικό χαρακτηριστικό της δράσης της σωματοστατίνης είναι η ανασταλτική επίδραση που ασκεί σε πληθώρα λειτουργιών. Στα νησιδία του παγκρέατος, η σωματοστατίνη ασκεί παρακρινική ανασταλτική επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου από τα παρακείμενα Α και Β κύτταρα.

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP). Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο αποτελείται από 36 αμινοξέα και η έκκρισή του ευρίσκεται υπό τη ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αυξάνει δε μετά λήψη τροφής ή κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας¹⁰.

Ο φυσιολογικός ρόλος του πεπτιδίου δεν είναι γνωστός και δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης, του γλουκαγόνου ή της σωματοστατίνης¹⁰.

Πεπτίδια εντοπιζόμενα στα κύτταρα των νησιδίων

Παγκρεαστατίνη. Είναι πεπτίδιο με 49 αμινοξέα, το οποίο προέρχεται από την χρωμογρανίνη Α και βρέθηκε στο νευρικό ιστό και στα Β, Α και D κύτταρα των νησιδίων. Ο ακριβής φυσιολογικός ρόλος στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός.

Σε απομονωμένο πάγκρεας χοίρου φαίνεται ότι η παγκρεαστατίνη συνεκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη σε απάντηση στο ερέθισμα της γλυκό-

Πίνακας 2. Μορφολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά κυττάρων νησιδίων

| | A | B | D | PP |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------|
| <i>Εντόπιση σε νησίδιο</i> | <i>Φλοιός</i> | <i>Μυελός</i> | <i>Φλοιός</i> | <i>Φλοιός</i> |
| Προϊόντα | | | | |
| - Κύρια | Γλουκαγόνο Γλικεντίνη | Ινσουλίνη C-πεπτίδιο | Σωματοστατίνη 12 και 14 | PP |
| - Ελάσσονα Κοκκία | GRPP, GLP-1 | Αμυλίνη | | |
| - Διάμετρος (mm) | 200-300 | 250-400 | 150-400 | 100-200 |

Πίνακας 3. Ρύθμιση έκκρισης γλουκαγόνου

| Παράγοντες | Επίδραση στην έκκριση του γλουκαγόνου | |
|-------------------------------|---|---|
| | Διεγέρτες | Αναστολείς |
| Τροφές | * Υπογλυκαιμία * Αμινοξέα | * Υπεργλυκαιμία Λιπαρά οξέα |
| Ορμόνες και Πεπτιδία νησιδίων | GIP CCK Γαστρίνη GH Αδρεναλίνη Οπιοειδή | * Ινσουλίνη * Σωματοστατίνη GLP-1 (7-36) Σεκρετίνη |
| Νευρομεταβιβαστές | Ακετυλχολίνη Νοραδρεναλίνη VIP GRP Νευροτενσίνη | |
| Περιβάλλον | Πείνα * Stress Άσκηση | Κύηση |

Πίνακας 4. Ρύθμιση έκκρισης σωματοστατίνης νησιδίων

| Παράγοντες | Επίδραση στην έκκριση σωματοστατίνης | |
|-------------------------------|--|------------|
| | Διεγέρτες | Αναστολείς |
| Τροφές | Γλυκόζη Αμινοξέα Λιπαρά οξέα Κετονικά σώματα | |
| Ορμόνες και Πεπτιδία νησιδίων | Γλουκαγόνο GLP-1 (7-36) CCK Σεκρετίνη Οπιοειδή | Ινσουλίνη |
| Νευρομεταβιβαστές | Ακετυλχολίνη VIP GRP | |

ζης και άλλων ουσιών. Στον επίμυ η έγχυση παγκρεαστατίνης αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης, που προκαλείται από τη γλυκόζη και άλλες ουσίες¹¹.

Αμυλοειδές πολυπεπτίδιο των νησιδίων (Αμυλίνη). Είναι πεπτίδιο με 37 αμινοξέα που εντοπίζεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β κυττάρων και προέρχεται από ένα μεγαλύτερο μόριο 87 αμινοξέων, μετά ενδοκυττά-

ρια εξεργασία, η οποία είναι παράλληλη με την προΐνσουλίνη³. Η αμυλίνη εκκρίνεται συγχρόνως με την ινσουλίνη μετά διέγερση από τα περισσότερα ερεθίσματα των β κυττάρων. Η αμυλίνη παράγεται σε πολύ μικρότερες ποσότητες από την ινσουλίνη. Η μοριακή σχέση της αμυλίνης προς την ινσουλίνη είναι 1: 10-50³. Η αμυλίνη αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης και προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα, γεγονός που καθιστά πολύ πιθανό έναν παρακρινικό ρόλο στη λειτουργία των β κυττάρων. Εκτός τούτου όμως ένα τμήμα του μορίου δεν αποθηκεύεται σε εκκριτικά κοκκία αλλά πολυμερίζεται και σχηματίζει αδιάλυτα ινίδια αμυλοειδούς, τα οποία εναποτίθενται στα β κύτταρα. Η εναπόθεση του αμυλοειδούς θεωρήθηκε ότι παίζει ρόλο στη βαθμιαία καταστροφή των β κυττάρων, συμμετέχοντας έτσι στην παθογένεση του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2¹². Εντούτοις ο ακριβής ρόλος του αμυλοειδούς των νησιδίων στην παθοφυσιολογία το διαβήτη τύπου 2 δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Είναι αναμφισβήτητο ότι η εναπόθεση του αμυλοειδούς στα νησιδία αυξάνει στην πορεία της νόσου και συνοδεύεται από ελάττωση της μάζας των νησιδίων. Έχει παρατηρηθεί ότι διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 που χρειάστηκε να μεταπέσουν σε ινσουλίνη παρουσιάζουν μεγαλύτερη εναπόθεση αμυλοειδούς απ' ό,τι ασθενείς που ρυθμίζονται με δίαιτα ή δισκία. Τα ινίδια του αμυλοειδούς εναποτίθενται μεταξύ των κυττάρων και των τριχοειδών καθώς και σε πτυχώσεις της κυτταρικής μεμβράνης, έτσι ώστε μικρές ποσότητες να προκαλούν δυσανάλογα μεγάλη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης¹³. Οι αιτιολογικοί παράγοντες που μετατρέπουν τη διαλυτή αμυλίνη σε αδιάλυτο αμυλοειδές δεν είναι σαφείς και έχουν διατυπωθεί πολλές απόψεις χωρίς όμως να έχουν γίνει αποδεκτές πλήρως, αν και η υπερπαραγωγή ινσουλίνης, λόγω περιφερικής αντίστασης οφειλομένης σε αντισώματα κατά των υποδοχέων, συνοδεύεται από μαζική αμυλοειδωση των νησιδίων¹⁴.

C πεπτίδιο. Το πεπτίδιο αποτελείται από 31 αμινοξέα, και συνεκκρίνεται σε ισομοριακή ποσότητα με την ινσουλίνη¹⁵. Ο βιολογικός του ρόλος δεν είναι γνωστός, αν και πρόσφατες παρατηρήσεις πιθανολογούν ότι αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης και του γλουκαγόνου.

Άλλα πεπτίδια: Διάφορα πεπτίδια που προάγουν την έκκριση της ινσουλίνης έχουν ανιχνευθεί στα κύτταρα των νησιδίων, όπως TRH (Α και Β κύτταρα), GHRH (PP κύτταρα), ενδορφίνες,

ACTH (A και B κύτταρα) και το πεπτικό που αναστέλλει τη δέσμευση της διαζεπάμης (D κύτταρα). Αντίθετα πεπτικά που αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης εντοπίστηκαν στα A κύτταρα, όπως ο εκλυκτικός παράγων της ACTH (CRF), ο κολπικός νατριουρητικός παράγων (ANF) και βιογενείς αμίνες όπως η ντοπαμίνη και η 5-υδροξυτριπταμίνη (σεροτονίνη).

Νευρικές επιδράσεις έκκρισης της ινσουλίνης

Τα νησίδια του παγκρέατος δέχονται πλούσια νευρώση από ίνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος, οι οποίες απελευθερώνουν όχι μόνο τους κλασικούς νευρομεταβιβαστές, ακετυλχολίνη και νοραδρεναλίνη, αλλά και νευροπεπτίδια (Πίν. 5). Το αγγειοκινητικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) και το πολυπεπτίδιο που ελευθερώνει την γαστρίνη (GRP) παρατηρούνται στις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νευρώνων, ενώ η γαλανίνη και το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) συνδέονται με τις συμπαθητικές ίνες¹⁶. Το παρασυμπαθητικό σύστημα διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης, όπως στην κεφαλική φάση έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ το συμπαθητικό την αναστέλλει, όπως σε καταστάσεις stress από τραύμα ή άσκηση. Αντίθετα η έκκριση του γλουκαγόну διεγείρεται και από τους δύο κλάδους του αυτόνομου νευρικού συστήματος¹⁶.

Εντερονησιδιακός άξονας

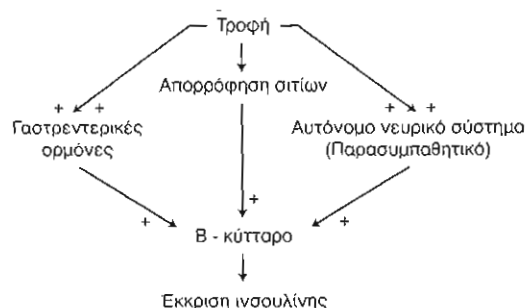
Ο εντερονησιδιακός άξονας αποτελείται από δύο σκέλη, την ορμονική έκκριση και τη νευρική διεγερση, που ενεργοποιούνται μετά τη λήψη τροφής και προκαλούν την έκκριση της ινσουλίνης (Πίν. 6). Η νευρική οδός άγεται μέσω των παρασυμπαθητικών νευρώνων που νευρώνουν τα νησίδα και ενεργοποιείται από τη θέα, την οσμή, τη γεύση και την εξεργασία και απορρόφηση της τροφής από το γαστρεντερικό σωλήνα, συνιστά δε την «κεφαλική φάση» έκκρισης της ινσουλίνης.

Το ορμονικό σκέλος του άξονα αποτελείται από ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται από το έντερο μετά τη λήψη τροφής και διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης. Οι ορμόνες αυτές ονομάζονται ινσουλινοτρόπες ή ινκρετίνες, μεταφέρονται αιματογενώς στα νησίδα όπου δρουν σε υποδοχείς που ευρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων που διεγείρουν την έκκριση της ιν-

Πίνακας 5. Αυτόνομο νευρικό σύστημα στη ρύθμιση έκκρισης ινσουλίνης



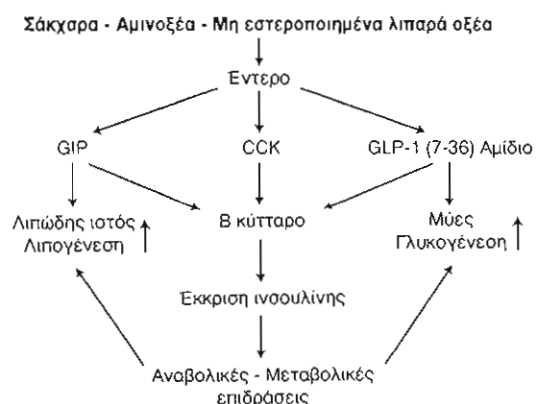
Πίνακας 6. Εντερονησιδιακός άξονας



σουλίνης. Η διεγερση ως εκ τούτου της ινσουλίνης είναι το αθροιστικό αποτέλεσμα των νευρικών ερεθισμάτων, του παρασυμπαθητικού συστήματος, των ορμονών του εντερονησιδιακού άξονα και της άμεσης επίδρασης της γλυκόζης του αίματος¹⁷. Οι ορμόνες που θεωρούνται σήμερα ότι έχουν τις ινσουλινοτρόπες ιδιότητες είναι το γαστρικό ανασταλτικό πεπτικό (GIP), το πεπτικό προσόμοιο του γλουκαγόну-1 (7-36) αμίδιο (GLP-1,7-36, αμίδιο), και η χολοκυστοκινίνη, CCK (Πίν. 7). Τα δύο πρώτα πεπτικά φαίνεται ότι ασκούν και εξωπαγκρεατικές επιδράσεις.

Γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο (GIP). Εκκρίνεται από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου κατά την απορρόφηση της γλυκόζης των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των β κυττάρων και διεγείρει την παραγωγή cAMP, με τελικό αποτέλεσμα την έκκριση ινσουλίνης¹⁸.

Πίνακας 7. Εντερονησιδιακός άξονας



Πεπτίδιο προσόμοιο του γλουκαγόνου-1 (7-36) αμιδίο. Παράγεται από ενδοκρινικά κύτταρα του κατώτερου τμήματος του εντέρου, από την κοινή πρόδρομη ουσία, το προγλουκαγόνο. Εκκρίνεται μετά τη λήψη τροφής και τη χαμηλή συγκέντρωση στο αίμα και είναι λιαν ισχυρό ερέθισμα έκκρισης της ινσουλίνης¹⁹.

Χολοκυστοκίνη (CCK). Το πεπτίδιο ανευρίσκεται στις απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων που νευρώνουν τα νησίδια του παγκρέατος αλλά εκκρίνεται και από τα ενδοκρινικά κύτταρα του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου. Ο ακριβής ρόλος της ορμόνης στον εντερονησιδιακό άξονα δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως, αν και φαίνεται ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις το πεπτίδιο δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των β κυττάρων, προκαλώντας έκκριση της ινσουλίνης^{17,20}.

Μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη λειτουργία των β κυττάρων

Οι μηχανισμοί έκκρισης της ινσουλίνης που περιγράφηκαν παραπάνω αφορούν κυρίως οξείες επιδράσεις ορμονών και νευρομεταβιβασιτών. Εντούτοις υπάρχουν καταστάσεις, φυσιολογικές ή παθολογικές, που προκαλούν χρόνια και παρατεταμένη έκκριση ινσουλίνης, μέσω ποικίλων ορμονικών μηχανισμών²¹ (Πίν. 8). Η έκκριση της ινσουλίνης διεγείρεται χρονίως στην παχυσαρκία, στην κύηση, στη μεγαλακρία, στην περίσσεια κορτιζόλης, καταστάσεις που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, διέγερση έκκρισής της με τελικό αποτέλεσμα τη διατήρηση ευγλυκαιμίας. Η περιγραφή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αντίστασης στην ινσουλίνη, στις παραπάνω καταστάσεις, εκφεύγουν των ορί-

Πίνακας 8. Μακροπρόθεσμες επιδράσεις στην έκκριση ινσουλίνης

| Λιέγερση | Αναστολή |
|----------------------|---|
| Παχυσαρκία | Υποσιτισμός in utero και σε νεογνική ηλικία |
| Κύηση | Ασιτία (λιμός) |
| Περίσσεια GH | Αντίσταση στην |
| Περίσσεια κορτιζόλης | ινσουλίνη |
| Παραθορμόνη | Υπεργλυκαιμία (γλυκοτοξικότητα) |
| | Εναπόθεση αμυλοειδούς Έλλειψη βιτ. D |

ων του παρόντος. Αντίθετα η λειτουργία των β κυττάρων αναστέλλεται σε καταστάσεις υποσιτισμού του βρέφους που ευρίσκεται στη μήτρα ή κατά τον πρώτο χρόνο ζωής, σε ασιτία και σε έλλειψη πρόσληψης πρωτεϊνών. Στις περιπτώσεις αυτές η ασιτία ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης μέσω των αντιρροπιστικών ορμονών, ενώ η υπεργλυκαιμία ασκεί άμεση γλυκοτοξική δράση των β κυττάρων των νησιδίων. Η έκκριση της ινσουλίνης ελαττώνεται κατά την τρίτη ηλικία. Οι μηχανισμοί που προκαλούν τις παραπάνω επιδράσεις δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως.

Summary

Harsoulis F. The hormonal and neural control of endocrine pancreatic function. Hellen Diabetol Chron 1999; 1: 9-16.

Numerous hormones, islet peptides and neurotransmitters are involved in the regulation of islet-cell function and insulin secretion. The main physiological determinant of insulin release is the blood glucose concentration. Glucose is metabolized within the β cell in order to stimulate insulin secretion. It is phosphorylated by glucokinase and then undergoes glycolysis to produce adenosine-triphosphate (ATP). This leads to an influx of extracellular calcium ions. The increase in cytosolic calcium concentration triggers granule translocation and exocytosis. The plasma oscillations and fine-tuning of insulin secretion, as well as the secretory responses to feeding, exercise, starvation and stress, are critically dependent on integration with a complex array of other inputs. There are mediated by a wide variety of neural and humoral stimuli that act on the β cell and the other cell types of the islet. The effects of hormones, islet peptides and neu-

rotransmitters on insulin secretion are integrated with those of glucose by interacting with specific receptors on the β cell plasma membrane. Guanosine triphosphate (GTP)-binding G proteins mediate effects by altering the activity of adenylate cyclase, phospholipase C, ion channels or other events that are involved in the release of insulin by exocytosis.

Βιβλιογραφία

1. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin processing endopeptidases. *Diabetologia* 1994; 37: (Suppl 2): S46-56.
2. Guest PC, Hutton JC. Biosynthesis of insulin secretory granule proteins. In: Flatt PR, et al. Nutrients regulation of insulin secretion. Portland Press. Research Monograph 1992; 4: 59-82.
3. Χαρσούλης Φ. Αμυλίνη (Πολυπεπτιδίο αμυλοειδούς των νησιδίων): Βιολογικές ιδιότητες και ο πιθανός ρόλος στην παθογένεση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1994; 2: 85-92.
4. Van Schaffingen E. Short-terms regulation of glucokinase. *Diabetologia* 1994; 37(Suppl 2): 545-547.
5. Flatt PR ed. Nutrient regulation of insulin secretion. London: Portland Press, 1992.
6. Malaisse WJ. Insulin biosynthesis and secretion in vitro. In: Alberti KG MM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmer P, eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester, John Wiley and Sons 1992: 261-283.
7. Bonnet-Weir S. Anatomy of the islet of Langerhans. In: Samols E, ed. The endocrine Pancreas. New York: Ravens Press, 1991: 15-27.
8. Jansson L, Helerström G. Glucose-induced changes in pancreatic islet blood flow mediated by central nervous system. *Am J Physiol* 1986; 251: E644-E667.
9. Habener JF, et al. Biosynthesis of Glucagon. In: Samols E, ed. The Endocrine Pancreas. New York Ravens Press, 1992: 41-57.
10. Williams G, Bloom SR. Somatostatin and pancreatic polypeptide. In: Alberti KGMM et al. (eds) International Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester: John Wiley and Sons, 1992: 343-355.
11. Ostenson C-G, Efendis S, Holst JJ. Pancreastatin-like immunoreactivity and insulin are released in parallel from the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1989; 124: 2986-2990.
12. Castillo MJ, et al. Amylin, islet amyloid polypeptide-biochemistry, physiology and pathology. *Diabetes Metab* 1995; 4: 3-25.
13. Lorenzo A, et al. Pancreatic islets cell toxicity of amylin associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368: 756-760.
14. O'Brien TD, et al. Islet amyloidosis in a patient with chronic massive insulin resistance due to anti-insulin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol* 1999; 79: 290-292.
15. Kitabchi AE, et al. Insulin synthesis proinsulin and c-peptide. In: Rifkin H, et al. (eds) Diabetes Mellitus: Theory and Practice. 4th ed. New York: Elsevier 1990: 71-86.
16. Williams G, Wildin J. The central nervous system and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds) Textbook of Diabetes, 2nd ed. Oxford, Blackwell Science 1997; 65.1-65.30.
17. Dupré J. Influences of the gut on the endocrine pancreas. An overview of established and potential physiological mechanisms. In: Samols E, ed. The Endocrine Pancreas. New York: Raven Press, 1991: 253-281.
18. Altman JJ, et al. Evidence for functional gastric inhibitory polypeptide receptors in human insulinoma. Binding of synthetic human GIP 1-31 and activation of adenylate cyclase. *Diabetes* 1987; 36: 1336-1340.
19. Thorens B, Waeber G. Glucagon-like peptide 1 and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1219-1225.
20. Zawulich HS, et al. Cholecystokinin induced alterations in B-cell sensitivity. *Diabetes* 1987; 36: 1420-1424.
21. Wallum BJ, et al. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: Alberti KGMM et al. (eds). In: international Textbook of Diabetes Mellitus. Chichester: John Wiley and Sons, 1992: 286-301.