

Δράση ινσουλίνης σε μυϊκό και λιπώδη ιστό

Γ. Δημητριάδης¹
Π. Μήτρου²
Σ.Α. Ράπτης^{1,2}

Η διατήρηση ευγλυκαιμίας είναι ζωτικής σημασίας για τους ιστούς, αρκετοί από τους οποίους υφίστανται λειτουργικές ή ανατομικές διαταραχές όταν εκτίθενται σε συνθήκες υπερ- ή υπογλυκαιμίας. Η ινσουλίνη είναι η βασική ορμόνη-ρυθμιστής της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Οι κύριοι ιστοί στους οποίους δρα η ινσουλίνη είναι ο ηπατικός, ο μυϊκός και ο λιπώδης. Το ήπαρ είναι το όργανο παραγωγής γλυκόζης, ενώ οι ιστοί κατανάλωσης είναι κυρίως ο μυϊκός και σε πολύ λιγότερο βαθμό ο λιπώδης ιστός. Η διατήρηση της ευγλυκαιμίας επιτυγχάνεται μέσω της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή και την κατανάλωση της γλυκόζης. Οι κύριες δράσεις της ινσουλίνης στον μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών είναι οι ακόλουθες.

1. Μεταβολισμός υδατανθράκων

α) Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης στον μυϊκό και λιπώδη ιστό και αύξηση της γλυκόλυσης

Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει τη σύνδεση της γλυκόζης στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης με ειδικές πρωτεΐνες (μεταφορείς γλυκόζης, GLUT) και την απελευθέρωση της μόλις περάσει μέσα στα κύτταρα. Οι μεταφορείς αυτοί βρίσκονται συγκεντρωμένοι σε αποθήκες μέσα στο κύτταρο και μετακινούνται στην επιφάνεια όταν οι συνθήκες το επιβάλλουν (πχ σε υπεργλυκαιμία ή παρουσία ινσουλίνης).

Ανάλογα με τον ιστό, έχουν απομονωθεί διάφορα είδη τέτοιων μεταφορέων (GLUT1-GLUT11).¹ Στους ινσουλινο-εξαρτώμενους ιστούς (μυϊκό και λιπώδη) υπάρχουν κυρίως δύο, ο GLUT1 ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη βασική – μη ινσουλινοεξαρτώμενη – μεταφορά γλυκόζης, και ο GLUT4 ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη μεταφορά γλυκόζης όταν τα επίπεδα ινσουλίνης αυξάνονται (πχ μεταγευματικά).²

Η δράση της ινσουλίνης στη μεταφορά της γλυκόζης είναι σημαντική για την κυτταρική επιβίωση, και βρίσκεται πάντα μειωμένη σε καταστάσεις αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη (όπως στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή αν αυξηθούν τα επίπεδα των αντί-ινσουλινικών ορμονών στο αίμα).³

¹ Καθηγητής ΕΚΠΑ
Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Μονάδα Έρευνας και
Διαβητολογικό Κέντρο
Πανεπιστημίου Αθηνών
Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο «Αττικόν»
² Εθνικό Κέντρο Έρευνας,
Πρόληψης και Θεραπείας
του Σακχαρώδη Διαβήτη και
των Επιπλοκών του (Ε.ΚΕ.ΔΙ)

β) Αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου στον μυϊκό και λιπώδη ιστό και το ήπαρ

Η γλυκόζη αποτελεί το σημαντικότερο καύσιμο των ιστών (ιδιαίτερα του νευρικού), και για το λόγο αυτό η ύπαρξη ικανών αποθεμάτων είναι σημαντική για την επιβίωση. Με τη δράση της ινσουλίνης η γλυκόζη αποθηκεύεται μετά τα γεύματα υπό μορφή γλυκογόνου.^{4,5} Μετά από πολύωρη νηστεία ή μετά την άσκηση, οι ιστοί χρησιμοποιούν γλυκόζη από το γλυκογόνο του ήπατος και των μυών αντίστοιχα, με αποτέλεσμα τη μείωση των αποθεμάτων.

γ) Μείωση της διάσπασης γλυκογόνου (γλυκογονόλυσης) και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ

Η ινσουλίνη αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μειώνοντας το ρυθμό της γλυκογονόλυσης και γλυκονεογένεσης.

2. Μεταβολισμός λιπιδίων

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σαφές ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένας μεταβολικά ενεργός ιστός, που εκκρίνει πληθώρα ορμονών και κυτταροκινών, που επηρεάζουν το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού, αλλά και την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.^{6,7,8,9} Οι διεργασίες της αποθήκευσης και κινητοποίησης του λίπους υπόκεινται σε αυστηρό ρυθμιστικό έλεγχο και παρουσιάζουν ταχύτερες μεταβολές, σε καταστάσεις όπως για παράδειγμα η χορήγηση γεύματος.⁷ Ο ρόλος του λιπώδους ιστού είναι καθοριστικός για τη ρύθμιση των επιπέδων αλλά και της διακίνησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, κατά τη μεταγευματική περίοδο, και η σημασία του θεωρείται ανάλογη εκείνης του ήπατος και του μυϊκού ιστού για τον καθορισμό των επιπέδων και της διακίνησης των επιπέδων γλυκόζης.^{7,10,11,12}

Η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό των λιπιδίων ασκείται με τους εξής μηχανισμούς:

α) Μείωση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα

Τα τριγλυκερίδια είναι η κύρια αποθήκη χημικής ενέργειας και το μεγαλύτερο μέρος τους βρίσκεται στον λιπώδη ιστό. Με τη δράση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL) τα τριγλυκερίδια διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, τα οποία αποδίδονται στην κυκλοφορία για μεταβολισμό στους ιστούς. Στο ήπαρ, η γλυκερόλη μπο-

ρεί να χρησιμοποιηθεί ως υπόστρωμα στη γλυκονεογένεση για τη σύνθεση γλυκόζης. Στο ήπαρ, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διεγείρουν τη γλυκονεογένεση, ενώ στους μύς οξειδώνονται και παρεμποδίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης.^{4,13,14,15} Είναι επομένως ευνόητο ότι, εάν για οποιοδήποτε λόγο αυξηθεί η λιπόλυση θα προκληθεί, εκτός των άλλων, αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και μείωση της περιφερικής κατανάλωσης γλυκόζης με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία. Παράδειγμα δημιουργίας υπεργλυκαιμίας με τέτοιο μηχανισμό έχουμε στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου μία από τις βασικές διαταραχές είναι η αντίσταση του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη. Η δραστηριότητα της ορμονοευαίσθητης λιπάσης αναστέλλεται από την ινσουλίνη και διεγείρεται από τις κατεχολαμίνες, την κορτιζόλη και την αυξητική ορμόνη.⁶

β) Αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

Εκτός από την ορμονοευαίσθητη λιπάση, η δράση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό ασκείται και μέσω του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), η οποία διασπά τα τριγλυκερίδια του αίματος σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Μέσα στα λιποκύτταρα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα επανεστεροποιούνται σε τριγλυκερίδια. Ο μηχανισμός αυτός είναι υπεύθυνος για την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων από την κυκλοφορία μετά τα γεύματα και την ενσωμάτωσή τους στις αποθήκες του λιπώδους ιστού. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται αδυναμία της ινσουλίνης να αυξήσει τη δραστηριότητα του ενζύμου με επακόλουθο τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαίμια.¹⁶

3. Μεταβολισμός πρωτεϊνών

Αύξηση της μεταφοράς αμινοξέων και της σύνθεσης πρωτεϊνών στον μυϊκό, λιπώδη ιστό και ήπαρ (και άλλους ιστούς) και μείωση της αποδόμησης των πρωτεϊνών (κυρίως στο μυϊκό ιστό)

Η μεταφορά των αμινοξέων δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας από την πλευρά του κυττάρου. Η ινσουλίνη αυξάνει τόσο τη μεταφορά όσο και την ενσωμάτωση των αμινοξέων στις κυτταρικές πρωτεΐνες αναστέλλοντας ταυτόχρονα τη διάσπαση των πρωτεϊνών. Οι δράσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης πρωτεϊνών, μία από τις βασικότερες παραμέτρους που καθορίζουν τον αναβολικό χαρακτήρα της ινσουλίνης.¹⁷

4. Ροή αίματος

Η ινσουλίνη δρα στο ενδοθήλιο των αγγείων, όπου προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξάνοντας έτσι τη ροή του αίματος τόσο στον μυϊκό, όσο και στον λιπώδη ιστό.^{18,19} Μελέτες σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματόζωα, έχουν δείξει ότι η ινσουλινοεξααρτώμενη αύξηση της ροής του αίματος και οι δράσεις της ινσουλίνης στην πρόσληψη και τον μεταβολισμό της γλυκόζης από τους ιστούς, είναι στενά συνυφασμένες διεργασίες.¹⁹⁻²²

Η δράση της ινσουλίνης στη ροή του αίματος αποδίδεται σε αύξηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο ενδοθήλιο των αγγείων. Έχειδειχθεί ότι η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων, προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μείωση της ινσουλινοεξααρτώμενης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου, με ακόλουθη μείωση και της ροής του αίματος.¹⁹ Παράλληλα, μετά από έκθεση σε αυξημένες συγκεντρώσεις ελεύθερων λιπαρών οξέων παρατηρήθηκε μείωση της ινσουλινοεξααρτώμενης πρόσληψης και του μεταβολισμού της γλυκόζης από τον σκελετικό μυϊκό ιστό. Τα ανωτέρω οδηγούν στο συμπέρασμα, ότι η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων σε καταστάσεις όπως για παράδειγμα στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, φαίνεται να οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης.²¹

Βιβλιογραφία

1. Bell G, Kayamo T, Burant CH, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 13: 198.
2. Maratou E, Dimitriadis G, Kollias A, et al. Glucose transporter expression on the plasma membrane of resting and activated white blood cells. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 282-90.
3. Shepherd P, Kahn B. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999; 341: 248.
4. Newsholme E, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: S122-S134.
5. Dimitriadis G, Parry-Billings M, Bevan S, et al. Effects of IGF-I on the rates of glucose transport and utilization in rat skeletal muscle in vitro. *Biochem J* 1990; 285: 269-274.
6. Coppack S, Patel J, Lawrence V. Nutritional regulation of lipid metabolism in human adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: 202.
7. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45: 1201-10.
8. Jensen M. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. *J R Soc Med* 2002; 95: Suppl 42: 3.
9. Ahima R, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327.
10. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Glucose and Lipid Fluxes in the Adipose Tissue after Meal Ingestion in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1112-8.
11. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930-7.
12. Frayn K, Shadid S, Hamrani R, et al. Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. *Am J Physiol* 1994; 266: E308-E317.
13. Kim J, Wi J, Youn J. Plasma free fatty acids decrease insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake by suppressing glycolysis in conscious rats. *Diabetes* 1996; 45: 446.
14. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171.
15. Randle P. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 263.
16. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 490-7.
17. Liu Z, Barrett E. Human protein metabolism: its measurement and regulation. *Am J Physiol* 2002; 283: 105.
18. Coggins M, Lindner J, Rattigan S, et al. Physiological hyperinsulinemia enhances human skeletal muscle perfusion by capillary recruitment. *Diabetes* 2001; 50: 2682.
19. Steinberg H, Baron A. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002; 45: 623.
20. Karpe F, Fielding B, Ilic V. Impaired postprandial adipose tissue blood flow response is related to aspects of insulin sensitivity. *Diabetes* 2002; 51: 2467-73.
21. Dimitriadis G, Lambadiari V, Mitrou P, et al. Impaired postprandial blood flow in the adipose tissue may be an early marker of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 3128-30.
22. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin-stimulated rates of glucose uptake in muscle in hyperthyroidism: the importance of blood flow. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2413-5.