

1.3 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

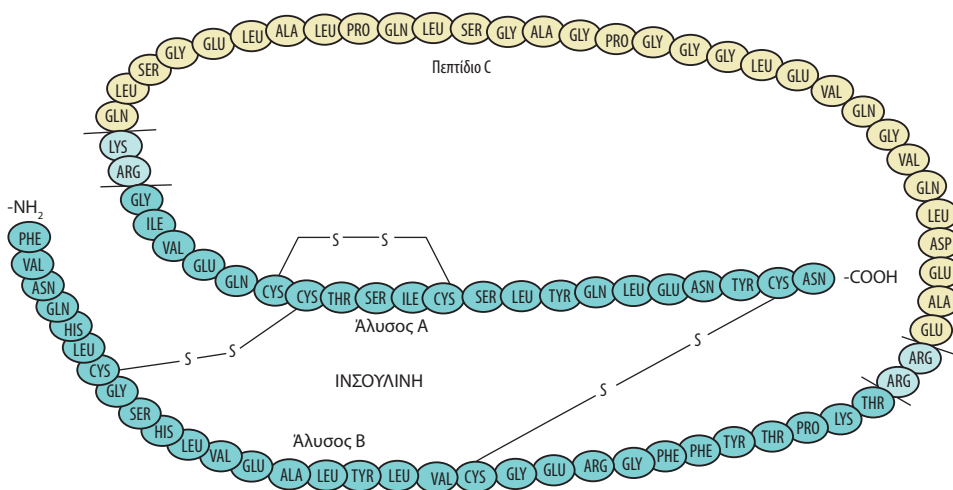
Η ινσουλίνη είναι η πρωτεΐνη εκείνη, στην οποία έχουν αφιερωθεί τα περισσότερα άρθρα και εργασίες από οποιαδήποτε άλλη και παρά ταύτα υπάρχουν ακόμη κενά στην κατανόηση, τόσο του τρόπου δράσης της σε μοριακό επίπεδο, όσο και του μηχανισμού των πολλαπλών δράσεών της στην περιφέρεια.

1.3.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΚΚΡΙΣΗ

Το πάγκρεας αποτελείται από δύο διακεκριμένα όργανα ιστολογικώς και λειτουργικώς, την εξωκρινή και την ενδοκρινή του μοίρα, η τελευταία από τις οποίες θα μας απασχολήσει εδώ.

Τα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans επιτελούν την ενδοκρινή λειτουργία. Η κατανομή τους είναι ανισότιμη, με υπεροχή της συγκέντρωσής τους στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Το ανθρώπινο πάγκρεας περιέχει 1-2 εκατομμύρια νησίδια, που αποτελούν το 1-2% του βάρους του αδένου. Αυτά εκκρίνουν πέντε ορμόνες, που η κάθε μία τους παράγεται από έναν συγκεκριμένο τύπο κυττάρων, το γλουκαγόνο (α-κύτταρα), την ινσουλίνη (β-κύτταρα), τη σωματοστατίνη (δ-κύτταρα), το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (γ ή PP-κύτταρα) και την γκρελίνη (ε-κύτταρα). Τα β-κύτταρα αποτελούν το 60-70% των κυττάρων των νησιδίων.

Το γονίδιο της ινσουλίνης είναι απλοειδικό και εντοπίζεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 11. Στα β-κύτταρα μεταγράφεται σε mRNA και αυτό οδηγεί στην παραγωγή προ-προϊνσουλίνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Ακολούθως, αποσπάται



Εικόνα 1 Δομή του μορίου της προϊνσουλίνης. Μετά την απόσπαση του πεπτιδίου C, παραμένει το μόριο της ινσουλίνης.

γρήγορα μία αλυσίδα 23 αμινοξέων, η οποία υπάρχει για διευκόλυνση της διόδου της προ-προϊνσουλίνης δια των μεμβρανών των οργανιδίων και απελευθερώνεται η προ-ϊνσουλίνη (εικόνα 1). Αυτή ενζυματικώς διασπάται σε C-πεπτίδιο και ινσουλίνη στο όργανο του Golgi, όπου και αποθηκεύεται σε κοκκία. Με τον κατάλληλο ερεθισμό, τα ώριμα κοκκία συντήκονται με την κυτταροπλασματική μεμβράνη και ελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο εξωκυττάριο υγρό.

Η προϊνσουλίνη έχει το 5-10% της δραστηριότητας της ινσουλίνης, ενώ το C-πεπτίδιο στερείται βιολογικών δράσεων (1). Οι τιμές της προϊνσουλίνης είναι υψηλότερες στους ηλικιωμένους, σε σχέση με τους νέους ενήλικες. Μικρές ποσότητες προϊνσουλίνης εκκρίνονται μαζί με ινσουλίνη, ενώ σε ινσουλινώματα μπορεί να εμφανισθεί πολύ μεγάλη αναλογικώς αύξηση της προϊνσουλίνης (>50% της συνολικής ανοσοβιολογικώς αντιδρώσας ινσουλίνης) (1). Το 70% της ινσουλίνης διασπάται στο ήπαρ και το 30% στους νεφρούς. Η προϊνσουλίνη και το C-πεπτίδιο διασπώνται κυρίως στους νεφρούς (55% και 70% αντιστοίχως) (2, 3, 4).

Η ινσουλίνη (MB: 6.000) αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες Α και Β, των 21 και 30 αμινοξέων αντιστοίχως, συνδεόμενες με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ Α7 και Β7 αφενός και Α20 και Β19 αμινοξέων αφετέρου. Ένας τρίτος δισουλφιδικός δεσμός συνδέει το 6^ο και 11^ο αμινοξύ της Α αλυσίδας (εικόνα 1). Η θέση των δεσμών αυτών είναι πολύ σταθερή. Η δομή της ινσουλίνης δεν αλλάζει πολύ από το ένα είδος στο άλλο (π.χ. η χοίρεια ινσουλίνη διαφέρει μόνο στο 30^ο αμινοξύ της Β αλυσίδας από την ανθρώπινη, όπου αντί θρεονίνης έχει αλανίνη) και υπάρχουν ορισμένες περιοχές οι οποίες είναι ιδιαίτερες σταθερές.

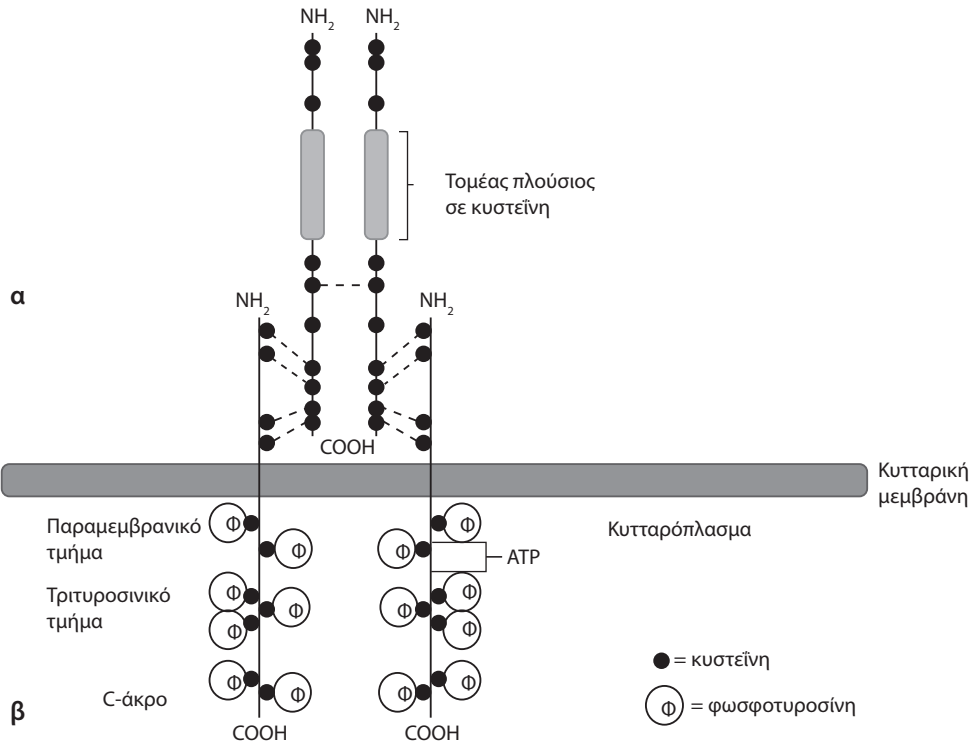
Δεν παρατηρούνται διαφορές στη βασική έκκριση της ινσουλίνης στις διάφορες ηλικίες (5, 6), ούτε μεταξύ των δύο φύλων (7, 8), ενώ υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων φυλών (9).

1.3.2 ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ινσουλίνη συνδέεται με έναν ειδικό υποδοχέα υψηλής συνάφειας, αποτελούμενο από δύο υποομάδες α και β, γλυκοπρωτεϊνικής φύσεως. Η υποομάδα α είναι αποκλειστικά εξωκυττάρια και αποτελείται από 130 αμινοξέα (MB: 130 kDa). Η υποομάδα β αποτελείται από 620 αμινοξέα (MB: 95 kDa) και συνίσταται από τρεις περιοχές, την εξωκυττάρια, τη διερχόμενη δια της κυτταρικής μεμβράνης και το ενδοκυτταρικό τμήμα της, στο οποίο υπάρχει μία τυροκινάση (10).

Όπως φαίνεται στην εικόνα 2, ο υποδοχέας της ινσουλίνης αποτελείται από δύο υποομάδες α και δύο υποομάδες β, οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς, σχηματίζοντας ένα τετραμερές σύμπλοκο, το οποίο λειτουργικά είναι ένα διμερές σύμπλεγμα πρωτεϊνών.

Το υπεύθυνο για τον υποδοχέα γονίδιο βρίσκεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 19 (11). Οι ανωμαλίες, ποσοτικές ή ποιοτικές, του υποδοχέα είναι το αίτιο ορισμένων συνδρόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων (ισομορφές Ex11+ και Ex11-) με μικρές και εν μέρει αμφιλεγόμενες διαφορές, στις βιο-



Εικόνα 2 Δομή του υποδοχέα ινσουλίνης. Η α-υποομάδα αποτελείται από 723 αμινοξέα και περιέχει τον τομέα σύνδεσης της ινσουλίνης. Σύμβολα: οι μαύρες κουκίδες δηλώνουν μόρια κυστεΐνης, οι διακεκομμένες γραμμές δηλώνουν δισουλφιδικές γέφυρες. Η β-υποομάδα έχει 620 αμινοξέα και τρία τμήματα, εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό. Το κυτταροπλασματικό τμήμα περιέχει τρεις ομάδες μορίων τυροσίνης, τα οποία μπορούν να φωσφορυλιωθούν με την σύνδεση της ινσουλίνης (παριστάνονται ως Φ σε κύκλο) και με εξωγενή δράση τυροσινοκινάσης. Η αγκύλη δείχνει το σημείο σύνδεσης του ΑΤΡ.

χημικές ιδιότητες και λειτουργίες.

Η ινσουλίνη συνδέεται σε μία θέση της αλυσού α, η οποία είναι πλούσια σε κυστεΐνη. Κάθε υποδοχέας μπορεί να συνδεθεί με δύο μόρια ινσουλίνης, αλλά η κατάληψη της μίας θέσης ελαττώνει 100 φορές την τάση της άλλης για σύνδεση. Κατά μία άλλη θεωρία, ένα μόριο ινσουλίνης μπορεί να συνδεθεί σε διαφορετικές θέσεις και των δύο υποομάδων α (όπως γίνεται στον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης). Με τη σύνδεση της ινσουλίνης αλλάζει σχήμα το μόριο του υποδοχέα, αυτοφωσφορυλιώνεται η υποομάδα β και ενεργοποιείται στη συνέχεια η τυροκινάση. Μετά τη σύνδεσή της, το σύμπλοκο ινσουλίνης-υποδοχέα υφίσταται ενδοκύττωση και ακολούθως καταστρέφεται. Φαίνεται ότι με το μηχανισμό αυτό, η ινσουλίνη ρυθμίζει τον αριθμό των υποδοχέων της. Η δράση αυτή της ινσουλίνης είναι γρήγορη (<1 min) και ταχέως αναστρέψιμη (12, 13, 14).

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης ενδοκυτταρίως, με βάση πρόσφατες έρευνες, γίνεται όλο και πιο κατανοητός. Το σημαντικότερο υπόστρωμα, στο οποίο αυτή επιδρά μέσω του υποδοχέα της, είναι οι πρωτεΐνες IRS (Insulin Receptor Substrates), οι οποίες στη συνέχεια, δρώντας ως δεύτερος διαβιβαστής, σχηματίζουν μόρια τελεστές. Ακολούθως, αυτά τα μόρια προκαλούν ενεργοποίηση της δραστηριότητας σειράς κινασών (PI3K, PDK1, Akt, CLK2, CDK) ή φωσφατασών (MAPK), η οποία τελικά απολήγει σε αλλαγές στη μεταγραφή γονιδίων (μέσω παραγόντων μεταγραφής), που ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές δραστηριότητες (10, 15).

1.3.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η ινσουλίνη μπορεί να θεωρηθεί ως η ορμόνη του αναβολισμού. Αυτή έχει δύο κύριους τύπους δράσης:

- α) Γρήγορη μεταβολική δράση, η οποία έχει ως κύρια συνέπεια τη διέγερση της μεταφοράς και του μεταβολισμού της γλυκόζης, την αναστολή της λιπόλυσης και της γλυκογονόλυσης και την αναστολή της γλυκονεογένεσης.

Πίνακας 6 Κύριες μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης.

<p>1. ΣΤΟ ΗΠΑΡ</p> <p>Διέγερση της γλυκογονοσύνθεσης Αναστολή των φωσφορυλασών Αναστολή της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού Διέγερση της λιπογένεσης } Αναστολή της κετογένεσης } Διέγερση της σύνθεσης διάφορων ενζύμων</p>	<p>↗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΣΥΝΘΕΣΗ ↘ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΛΥΣΗ ↘ ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ ↘ ΚΕΤΟΓΕΝΕΣΗ</p>
<p>2. ΣΤΟΥΣ ΜΥΕΣ</p> <p>Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα Αύξηση της μεταφοράς αμινοξέων Αναστολή της πρωτεόλυσης</p>	<p>↗ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ↗ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΣΥΝΘΕΣΗ ↗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ↘ ΠΡΩΤΕΟΛΥΣΗ</p>
<p>3. ΣΤΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ</p> <p>Αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης Ενεργοποίηση της σύνθεσης λιπαρών οξέων } από ακέτυλο-CoA } Διέγερση της λιπάσης της λιποπρωτεΐνης } Αναστολή της λιπάσης των τριγλυκεριδίων } Αναστολή της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων }</p>	<p>↗ ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ ↗ ΛΙΠΟΓΕΝΕΣΗ ↘ ΛΙΠΟΛΥΣΗ</p>

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΠΡΟΚΑΛΕΙ:

1. ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ
2. ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΙΚΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ
3. ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

β) Βραδύτερη δράση επί της κυτταρικής αύξησης, δηλαδή ενεργοποίηση της σύνθεσης των πρωτεϊνών και του RNA σε όλους τους ιστούς του οργανισμού.

Δια βραχέων θα αναπτυχθούν οι επί μέρους δράσεις της ινσουλίνης, οι οποίες φαίνονται επιγραμματικά στον πίνακα 6.

1. Επίδραση στη μεταφορά της γλυκόζης

Η γλυκόζη εισέρχεται στα κύτταρα είτε με διευκολυνόμενη διάχυση με τον μεταφορέα της γλυκόζης (πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης), είτε με ενεργητική μεταφορά αντίθετα προς τη διαβάθμιση της συγκέντρωσης (κύτταρα εντερικών λαχνών και εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου). Υπάρχουν διάφοροι τύποι μεταφορέων ευαίσθητων ή όχι στην ινσουλίνη (11).

Η ινσουλίνη δρα θετικώς επί της διευκολυνόμενης διάχυσης μόνο σε ορισμένους ιστούς (γραμμωτοί μύες, καρδιά, διάφραγμα, λιπώδης ιστός και ινσουλινοεξαρτώμενοι ιστοί). Προκαλεί, λοιπόν, αύξηση της δραστηριότητας των μεταφορέων της γλυκόζης (Glucose Transporter, GLUT 1-4) (16) και ενεργοποίηση των εντός του κυττάρου μεταφορέων, ώστε αυτοί από τα ενδοκυτταρικά αποθηκευτικά κυστίδια, εντός 5-10 min, φθάνουν στον μέγιστο αριθμό τους στην κυτταρική μεμβράνη. Το χρονικό αυτό διάστημα συμπίπτει με το απαιτούμενο για ανάπτυξη της μέγιστης δράσης της ινσουλίνης στη μεταφορά της γλυκόζης (17).

Στον λιπώδη ιστό, επί χρόνιων υπερινσουλινισμών, παρατηρείται αύξηση μεταφοράς της γλυκόζης και του αριθμού των μεταφορέων (18, 19). Στους γραμμωτούς μύς, που αποτελούν τον κύριο στόχο της ινσουλίνης *in vivo*, η πρόσληψη της γλυκόζης γίνεται, όπως προαναφέρθηκε, με διευκολυνόμενη διάχυση με τον μεταφορέα GLUT-4, χωρίς τη χρήση ATP. Η ινσουλίνη δρα συνδεδεμένη στον υποδοχέα της και προκαλεί φωσφορυλίωση διαφόρων πρωτεϊνών-στόχων, με τελικό αποτέλεσμα την κινητοποίηση των μεταφορέων (20).

Στο ηπατικό κύτταρο, κατ' εξαίρεση, η ινσουλίνη δεν ενεργοποιεί τη διευκολυνόμενη διάχυση αλλά τη γλυκοκινάση, προκαλώντας μετατροπή της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Αυτή η γρήγορη φωσφορυλίωση κρατά χαμηλά τη συγκέντρωση της ελεύθερης γλυκόζης στο ηπατικό κύτταρο, ευνοώντας έτσι την είσοδο της με απλή διάχυση.

2. Επίδραση στις ενζυματικές οδούς του μεταβολισμού της γλυκόζης

Η ινσουλίνη γενικώς αυξάνει την κατανάλωση της γλυκόζης και ελαττώνει την παραγωγή της. Το ήπαρ αποτελεί το κύριο όργανο στο οποίο ασκεί τη δράση της, πράγμα που διευκολύνεται και από τις ανατομικές σχέσεις.

Γλυκόλυση

Η ινσουλίνη προάγει εμμέσως τη γλυκόλυση με τη δράση της στη μεταφορά της γλυκόζης, αυξάνοντας έτσι το διαθέσιμο υπόστρωμα για τη γλυκολυτική οδό. Προάγει αμέσως την ηπατική γλυκόλυση, αυξάνοντας τόσο την ποσότητα όσο και τη δραστηριότητα

πολλών ενζύμων, όπως η γλυκοκινάση, η φωσφοφρουκτοκινάση και η κινάση του πυροσταφυλικού, ενώ καταστέλλει τη σύνθεση ορισμένων ενζύμων της γλυκονεογενετικής οδού. Αυξάνει, λοιπόν, η ινσουλίνη, τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης ως καύσιμο. Επίσης, ελαττώνει τη δραστηριότητα της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, πράγμα που αυξάνει την κατακράτηση της γλυκόζης στο ηπατικό κύτταρο.

Γλυκογονοσύνθεση και γλυκογονόλυση

Η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση του γλυκογόνου, προάγοντας τη μετατροπή της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη και ευνοώντας την ενεργοποίηση της συνθάσης του γλυκογόνου (21), εμποδίζοντας παράλληλα και την αποικοδόμησή του με αναστολή της φωσφορυλάσης του. Το έναυσμα για τη διαδικασία αυτή δίνεται με τη σύνδεση της ινσουλίνης σε έναν υποδοχέα τυροσυλοκινάσης στην κυτταρική μεμβράνη, που πυροδοτεί ένα κύμα αποφωσφορυλίσεων.

Γλυκονεογένεση

Η ινσουλίνη ασκεί άμεσο έλεγχο στη γλυκονεογένεση δρώντας στο ήπαρ, αλλά, επίσης, ασκεί και έμμεσο έλεγχο δρώντας και σε άλλους ιστούς. Στο ήπαρ η ινσουλίνη έχει ανασταλτική δράση στα ένζυμα-κλειδιά της οδού αυτής, ήτοι στην καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού, στην καρβοξυκινάση του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού, στη φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης και στη φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

Ο έμμεσος έλεγχος περιλαμβάνει πολλούς ιστούς και κύτταρα, όπως τα παγκρεατικά α-κύτταρα, τον λιπώδη ιστό, τους σκελετικούς μυς και τον εγκέφαλο. Στα παγκρεατικά α-κύτταρα μειώνει την παραγωγή γλουκαγόνου, που επηρεάζει τη γλυκονεογένεση μέσω ρύθμισης διαφόρων παραγόντων μεταγραφής. Μειώνει, επίσης, την απελευθέρωση υποστρωμάτων για τη γλυκονεογένεση από τον λιπώδη ιστό και τους σκελετικούς μυς (αναστέλλοντας την πρωτεόλυση και τη λιπόλυση) και με απευθείας δράση στον εγκέφαλο (15).

Βλέπουμε λοιπόν ότι η ινσουλίνη έχει πολλαπλά σημεία δράσης και οι ενέργειές της συντείνουν στην αύξηση της κατανάλωσης και στην ελάττωση της παραγωγής γλυκόζης και επομένως στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα.

3. Επίδραση στον μεταβολισμό των αμινοξέων

Ο αναβολικός ρόλος της ινσουλίνης έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Η ινσουλίνη έχει δόσοεξαρτώμενη ανασταλτική επίδραση στην πρωτεόλυση (34), μειώνει τις συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων στο αίμα αμινοξέων και ελαττώνει την οξειδωση των απαραίτητων αμινοξέων. Παρατηρήθηκε πτώση κατά 50% των επιπέδων των κυκλοφορούντων αμινοξέων, όταν πειραματικώς, επί ευγλυκαιμίας, η τιμή της ινσουλίνης αυξηθεί στα 30 μU/ml (22, 23).

Η θετική δράση της ινσουλίνης στον αναβολισμό των πρωτεϊνών φαίνεται να συνδέεται με την ανασταλτική δράση της στην πρωτεόλυση και όχι σε διεγερτική επίδραση στην πρωτεϊνική σύνθεση (15, 24). Απεναντίας, σε πειράματα επί νεογνών αρουραίων

παρατηρήθηκε αναβολική δράση μέσω αύξησης της σύνθεσης των πρωτεϊνών (25).

Στον ενήλικα, σε υπερινσουλιναϊκή ευγλυκαιμική κατάσταση, η ινσουλίνη ελαττώνει τον καταβολισμό των πρωτεϊνών, την οξειδωση της λευκίνης και την ποσότητα της χρησιμοποιούμενης λευκίνης για την πρωτεϊνική σύνθεση (26). Όμως η πτώση της συγκέντρωσης των αμινοξέων, που παρατηρείται επί υπερινσουλιτισμού, θα μπορούσε να αναστείλει αφ' εαυτής την πρωτεϊνική σύνθεση, ανεξάρτητα από τυχόν άμεση δράση της ινσουλίνης. Μετά το γεύμα, στην απορροφητική φάση, προκαλείται όχι μόνο έκκριση ινσουλίνης, αλλά και αύξηση της συγκέντρωσης των κυκλοφορούντων αμινοξέων, η οποία αφ' εαυτής διεγείρει την πρωτεϊνική σύνθεση (27).

4. Επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων

Στο ήπαρ τα λιπαρά οξέα μπορούν να συντεθούν *de novo* από γλυκόζη, με ενδιάμεσο το ακετυλο-CoA. Τα λιπαρά οξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σύνθεση τριγλυκεριδίων μέσω εστεροποίησης με τη φωσφορική γλυκερόλη, που προκύπτει από την οξειδωση της γλυκόζης.

Στον λιπώδη ιστό, η λιπάση της λιποπρωτεΐνης είναι ινσουλινοεξαρτώμενη (εν αντιθέσει προς αυτή των μυών) και γι' αυτό ενεργοποιείται όταν η ινσουλίνη αυξάνεται (στο φυσιολογικό άτομο ιδίως μετά τα γεύματα). Το απόθεμα των λιπαρών οξέων υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων, απαιτεί και εκεί εστεροποίηση με φωσφορική γλυκερόλη, προϊόν της γλυκόλυσης στον λιπώδη ιστό.

Η ινσουλίνη προάγει τη λιπογένεση σε τρία επίπεδα, ήτοι ενεργοποιώντας τη λιπάση της λιποπρωτεΐνης, αυξάνοντας την παροχή της γλυκόζης και ενεργοποιώντας τη γλυκόλυση.

Απεναντίας, η υδρόλυση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού είναι υπό τον έλεγχο μιας ορμονευαίσθητης λιπάσης, ενεργοποιούμενης από ορμόνες που προκαλούν υπεργλυκαιμία (γλουκαγόνο, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη, κατεχολαμίνες) και αναστελλόμενης από την ινσουλίνη, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Η λιπόλυση είναι πιο ευαίσθητη στην ινσουλίνη, σε σχέση με την ηπατική παραγωγή γλυκόζης ή την πρωτεόλυση. Έτσι, η μέγιστη δράση της ινσουλίνης επ' αυτής εμφανίζεται σε τιμές 100 $\mu\text{U}/\text{ml}$, αλλά το ήμισυ αυτής της δράσης παρατηρείται σε ινσουλιναϊμία 13 $\mu\text{U}/\text{ml}$, δύο φορές μικρότερη από αυτήν που απαιτείται για την επίτευξη αναστολής κατά το ήμισυ της μέγιστης δράσης επί της πρωτεόλυσης (28). Επίσης, η ινσουλίνη αναστέλλει την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό, ευνοώντας την είσοδο γλυκόζης στο λιποκύτταρο, πηγής φωσφορικής γλυκερόλης, η οποία είναι ικανή να επανεστεροποιήσει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.

Η διπλή δράση της ινσουλίνης (προαγωγή της λιπογένεσης και αναστολή της λιπόλυσης), μεταφράζεται σε ταχεία πτώση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, κατά την περίοδο έκκρισης της ινσουλίνης (29).

5. Επίδραση στην κετογένεση και την κετόλυση

Τα κετονικά σώματα δημιουργούνται στο ήπαρ από ακετυλο-CoA προερχόμενο από την οξειδωση των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Για να εισέλθουν τα λιπαρά οξέα

στα μιτοχόνδρια απαιτείται να συνδεθούν με την καρνιτίνη, αντίδραση που γίνεται με τη δράση της τρानσφεράσης της ακυλκαρνιτίνης. Το ένζυμο αυτό αναστέλλεται από το μηλονυλο-CoA, στο πρώτο στάδιο της σύνθεσης των λιπαρών οξέων από το ακετυλο-CoA. Έτσι, κάθε αύξηση της λιπογένεσης αναστέλλει την κετογένεση. Ο κύριος παράγοντας που ρυθμίζει την κετογένεση, είναι η ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ.

Η ινσουλίνη αναστέλλει τη σύνθεση των κετονοσωμάτων, ελαττώνοντας τη λιπόλυση στον λιπώδη ιστό και κατά συνέπεια μειώνοντας τη ροή των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, διεγείροντας τη σύνθεση λιπαρών οξέων στο ήπαρ [πράγμα που αυξάνει την συγκέντρωση του μηλονυλο-CoA στα μιτοχόνδρια και παραλλήλως αναστέλλει την ακυλοτρानσφεράση της καρνιτίνης (ή τρानσφεράση της παλμιτοϋλο-καρνιτίνης) και την οξείδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ] και τέλος μειώνοντας την ενδοηπατική συγκέντρωση της καρνιτίνης.

Πρέπει να υπενθυμίσουμε, ότι η κετογένεση, για ίσης διάρκειας νηστεία, είναι πέντε φορές εντονότερη στα παιδιά, απ' ότι στους ενήλικες. Στα μεγάλα παιδιά, το πρωί μετά από μία νύχτα νηστείας, η παραγωγή κετονικών σωμάτων είναι της τάξης των 1.200 μmol/kg/h (30). Τα κετονικά σώματα χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας σε διάφορους ιστούς (εγκέφαλος, γραμμωτοί μύες, έντερο, νεφροί). Η χρήση τους προάγεται από την αύξηση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα. Η ινσουλίνη, εκτός από την ανασταλτική δράση της στην παραγωγή κετονοσωμάτων, ελαττώνει επίσης την ποσότητά τους στο πλάσμα, ευνοώντας τη χρησιμοποίησή τους από περιφερικούς ιστούς (31).

6. Επίδραση στην κυτταρική αύξηση

Η υπολειπόμενη αύξηση των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών παιδιών και η υπερβολική ανάπτυξη των υπερινσουλιναϊμικών παιδιών, καταδεικνύει την *in vivo* δράση της ινσουλίνης ως αυξητικού παράγοντα. Αν και η δράση της οφείλεται, εν μέρει, στη μεταβολική της επίδραση επί των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών, ουσιών απαραίτητων για την αύξηση, πράγμα που κάνει την ινσουλίνη την κύρια αναβολική ορμόνη, η ινσουλίνη έχει επίσης άμεση θετική επίδραση στην αναβολική δράση της αυξητικής ορμόνης. Εξ άλλου, με τη γενική δράση της στη σύνθεση του RNA και των πρωτεϊνών, η ινσουλίνη ασκεί άμεση επίδραση στην κυτταρική αύξηση και μπορεί να θεωρηθεί ως ένας γνήσιος αυξητικός παράγοντας.

1.3.4 ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης ενδοκυτταρίως δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά έχει μελετηθεί καλά στους σκελετικούς μυς και τον λιπώδη ιστό.

Η ινσουλίνη εξασκεί τις δράσεις της στα κύτταρα-στόχους συνδεδεμένη στους ειδικούς υποδοχείς της. Με τη σύνδεσή της, προκαλεί έναν καταρράκτη αντιδράσεων, που, κατά σειράν δράσης, περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες-υποστρώματα IRS (Insulin Receptor Substrates), κινάσες (PI3K, PDK1, Akt2) (32, 33), την μικρή GTPάση Rac 1, το υπόστρωμα AS160 της πρωτεϊνοκινάσης Akt2, το οποίο δρα ως ενεργοποιούσα GTPάση

(φωσφατάση της τριφωσφορικής γουανοσίνης) για τις πρωτεΐνες Rab8A και Rab13 [ανήκουν στην ομάδα πρωτεϊνών Rab, που ρυθμίζουν την ενδοκυττάρια μεταφορά ουσιών (34, 35)] και οι οποίες τελικώς ρυθμίζουν την μεταφορά των κυστιδίων των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-4 στην κυτταρική μεμβράνη (36). Πιθανόν και άλλοι στόχοι της Akt2, να εμπλέκονται στην ανωτέρω διαδικασία, όπως η φωσφοπρωτεΐνη CDP138 και η πρωτεΐνη Grp1 (20). Διάφοροι παράγοντες μεταγραφής (FOXO1, CERB, CERBH, PGC-1a, STAT3 και DAX1) παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες αυτές (15).

Ιδιαίτερης σημασίας είναι οι αλλαγές που επέρχονται στον κυτταροσκελετό των σκελετικών μυϊκών κυττάρων και των λιποκυττάρων, όταν η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης. Πολύ σημαντικός είναι ο σχηματισμός μικροσωληνίσκων και δικτύων μικρονηματίων ακτίνης, επειδή τα κυστίδια των GLUT-4 μεταφέρονται από κινησίνες (KIF3, KIF5b) και μυοσίνες (Myo5a, Myo5b), οι οποίες είναι πρωτεϊνικοί μοριακοί κινητήρες, κατά μήκος των μικροσωληνίσκων και των δικτύων μικρονηματίων ακτίνης, αντιστοίχως (37, 38). Επιπλέον, το δίκτυο μικρονηματίων ακτίνης είναι απαραίτητο για να συγκρατηθούν τα κυστίδια των GLUT-4 κάτω από την κυτταρική μεμβράνη (39). Σε πολλά είδη κυττάρων, οι αλλαγές του κυτταροσκελετού τους γίνονται από GTPάσες της οικογένειας Rho (Rac1 στα μυϊκά και TC10 στα λιποκύτταρα) και για το λόγο αυτό είναι πολύ πιθανόν να εμπλέκονται αυτές οι GTPάσες στη ρύθμιση της ανακατανομής των GLUT-4 στην κυτταρική μεμβράνη (20). Η ενεργοποίηση της Rac1 γίνεται από την κίνηση της 3-φωσφοϊνοσιτιδίου (PI3K) (40, 41, 42, 43). Η Rac1 μάλλον εμπλέκεται και σε άλλες διαδικασίες αφορώσες τη μετακίνηση των κυστιδίων GLUT-4, εκτός από τις αλλαγές του κυτταροσκελετού, ενεργοποιώντας τη μικρή GTPάση RalA (η οποία ανήκει στην οικογένεια πρωτεϊνών Ras, που ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές αντιδράσεις) (44). Στα μυϊκά κύτταρα τα κυστίδια των GLUT-4 μεταφέρονται από τη μυοσίνη Myo5b. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης της πρόσληψης γλυκόζης κατά τη σύσπαση των μυϊκών κυττάρων είναι ανεξάρτητος από την ινσουλίνη (45, 46, 47).

Στα λιποκύτταρα, η ινσουλίνη δρα μέσω της οδού της PI3K, όπως και στα μυϊκά κύτταρα, αλλά υπάρχει και μια άλλη οδός, η οποία περιλαμβάνει την TC10, GTPάση της οικογένειας Rho (48, 49). Και οι δύο οδοί επηρεάζουν τη μετακίνηση των κυστιδίων των GLUT-4. Η ενεργοποίηση της TC10 από την ινσουλίνη γίνεται μέσω των πρωτεϊνών-προσαρμογών CAP, Crkl και της GEF C3G 9 (48). Η ενεργοποιημένη TC10 προκαλεί αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού, για να διευκολυνθεί η κινητοποίηση των κυστιδίων των GLUT-4 και επιπλέον, διεγείρει και διευκολύνει τη μετακίνηση των κυστιδίων αυτών, στρατολογώντας ενεργοποιητικά μόρια της διαδικασίας (Exo70) και αποτρέποντας την ενεργοποίηση ανασταλτικών δρώντος υποστρώματος (Rab31) (50).

Ο μηχανισμός δράσης της ινσουλίνης στις μεταβολικές οδούς είναι αρκετά γνωστός. Υπάρχουν δύο τύποι δράσης της, αφενός ταχεία μεταβολική δράση, μέσω της επίδρασης σε διάφορα ένζυμα, κυρίως με φωσφορυλίωση-αποφωσφορυλίωση και αφετέρου βραδύτερη δράση στην έκφραση των γονιδίων και τη σταθερότητα του RNA. Συνοπτικά, οι πρώτου τύπου δράσεις φαίνονται στον πίνακα 7.

Σε πειραματόζωα, η ινσουλίνη διεγείρει, γενικά, τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Αυτό αποδίδεται σε απευθείας δράση στη σύνθεση και τη σταθερότητα των RNA και σε

Πίνακας 7 Ένζυμα, των οποίων η φωσφορυλίωση και η δραστηριότητα τροποποιούνται από την ινσουλίνη.

ΕΝΖΥΜΟ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ cAMP Φωσφοδιεστεράση Πρωτεϊνική κινάση εξαρτώμενη από το cAMP	Φωσφορυλίωση —	Αύξηση Μείωση
ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ-ΓΛΥΚΟΝΕΟΓΕΝΕΣΗ Αφυδρογονάση πυροσταφυλικού Κινάση πυροσταφυλικού Φωσφοφρουκτοκινάση Φωσφατάση 2,6-διφωφορικής φρουκτόζης	Αποφωσφορυλίωση Αποφωσφορυλίωση Αποφωσφορυλίωση —	Αύξηση Αύξηση Αύξηση Μείωση
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΓΛΥΚΟΓΟΝΟΥ Συνθάση γλυκογόνου Φωσφορυλάση γλυκογόνου	Αποφωσφορυλίωση Αποφωσφορυλίωση	Αύξηση Μείωση
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΩΝ Καρβοξυλάση του ακετυλ-CoA Αναγωγή του HMG-CoA Λιπάση της τριακυλογλυκερόλης	Φωσφορυλίωση Αποφωσφορυλίωση Αποφωσφορυλίωση	Αύξηση Αύξηση Μείωση
ΆΛΛΕΣ Τυροσινικινάση (υποδοχέας ινσουλίνης)	Φωσφορυλίωση	;

δράση στο μηχανισμό μετάφρασης των mRNA, χάρις στην ενεργοποίηση των παραγόντων μετάφρασης ή σε φωσφορυλίωση των ριβοσωμικών πρωτεϊνών.

Οι δράσεις φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης ασκούνται, είτε μέσω πρωτεϊνοκινάσης εξαρτώμενης από την cAMP (όπως στην περίπτωση της συνθάσης και φωσφορυλάσης του γλυκογόνου), είτε μέσω άλλων κινάσων, ανεξαρτήτων από την cAMP. Αυτές οι οδοί έχουν άμεση επίδραση στη δραστηριότητα των ενζύμων. Σημειωτέον, ότι η ινσουλίνη συνδεόμενη στους υποδοχείς της στα διάφορα κύτταρα, δεν ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση και επομένως δεν προκαλεί ενδοκυττάρια αύξηση της cAMP. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ελάττωση της cAMP και αύξηση της cGMP (κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη).

Η ινσουλίνη μεταβάλλει την έκφραση διαφόρων γονιδίων, κυρίως ενζύμων των μεταβολικών οδών, επιδρώντας στο στάδιο της μεταγραφής αλλά και μετά από αυτό. Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη καταστέλλει τη σύνθεση ορισμένων ενζύμων του γλυκονεογενετικού δρόμου και μάλιστα της καρβοξυκινάσης του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού, της οποίας ελαττώνει τη σύνθεση του mRNA (51). Δεν φαίνεται να