

Επίκαιρα Θέματα

Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Περίληψη

Μ. Κήτα
Α. Αβραμίδης

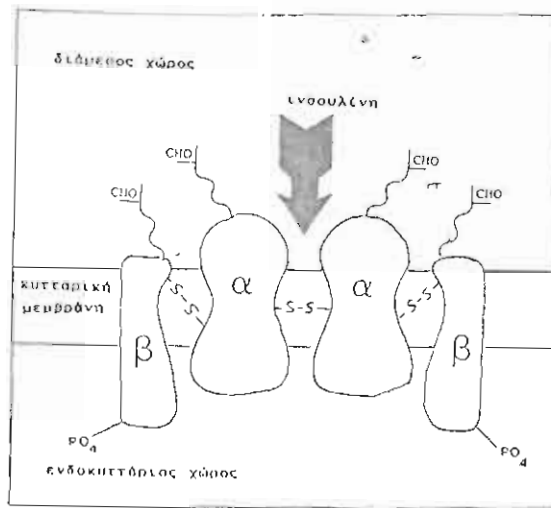
Αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται η μεταβολική διαταραχή στην οποία παρατηρείται ποσοτικά μειωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη συγκέντρωση ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι αναβολική ορμόνη και για να επιφέρει τις δράσεις της στους ιστούς στόχους συνδέεται σε ειδικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη. Οι βασικές λειτουργίες του ινσουλινικού υποδοχέα είναι να αναγνωρίσει και να δεσμεύσει την ορμόνη με το κύτταρο στόχο και να μεταβιβάσει τη μεταβολική της δράση. Αν διαταραχθεί μια απ' αυτές τις λειτουργίες τότε εκδηλώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίσταση στην ινσουλίνη έχει περιγραφεί σε διάφορα γενετικά σύνδρομα (π.χ. λεπρεχωτισμός) καθώς και σε διάφορα νοσήματα όπως παχυσαρκία, μεγαλακρία, υπερθρυρεοειδισμό, v. Cushing, σακχαρώδη διαβήτη. Σημαντικός είναι ο ρόλος της αντίστασης της ινσουλίνης στην παθογένεια του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη (ΣΔ τύπου II). Γίνεται συνεχής προσπάθεια να αναγνωρισθεί η κύρια βιοχημική ή μοριακή διαταραχή που είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση του ΣΔ τύπου II ώστε να δημιουργηθούν νέες θεραπευτικοί μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου.

Αντίσταση στη ινσουλίνη θεωρείται η μεταβολική διαταραχή στην οποία παρατηρείται ποσοτικά μειωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη συγκέντρωση ινσουλίνης.

Η ινσουλίνη είναι η κυριότερη αναβολική ορμόνη και δρα κυρίως στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών, και των πρωτεϊνών ενώ παράλληλα προάγει τη χρησιμοποίηση των κετονοξέων.

Το κυριότερο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα¹. Άλλοι παράγοντες που ρυθμίζουν την έκκρισή της είναι: (i) ιόντια κυρίως το ασβέστιο, (ii) αμινοξέα όπως η λευκίνη και η αργινίνη, (iii) ορμόνες όπως το γλουκαγόνο, η σεκρετίνη, η γαστρίνη, το GIP (Gastrointestinal Peptide), η χολοκυστοκινίνη και η σωματοστατίνη², και (iv) το αυτόνομο νευρικό σύστημα τόσο το συμπαθητικό όσο και το παρασυμπαθητικό^{1,2}.

Η ινσουλίνη για να επιφέρει τις δράσεις της στους ιστούς στόχους συνδέεται με ειδικό υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη (Εικ. 1). Ο υποδοχέας είναι γλυκοπρωτεΐνη αποτελούμενη από δύο α και δύο β-υπομονάδες που συνδέονται μεταξύ τους με



Εικ. 1. Ο ινσουλινικός υποδοχέας. Από: *Diabetes Mellitus: ninth edition, 1988 by Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana Edited by John A. Galloway, M.D., F.A.C.P.*

δισουλφιδικούς δεσμούς και δίνουν την τελική τετραμερή δομή του υποδοχέα^{3,4,5}. Οι α-υπομονάδες (MB = 135.000) είναι σχεδόν εξολοκλήρου εξωκυττάρια, περιέχουν τη θέση σύνδεσης της ινσουλίνης και επομένως θεωρούνται οι κυρίως υπεύθυνοι για τη σύνδεση της στο κύτταρο στόχο. Αντίθετα οι β-υπομονάδες (MB 95000) είναι εξωκυττάρια, διαμεμβρανικές και κυρίως ενδοκυττάρια και εκδηλώνουν δραστηριότητα πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη^{6,7,8}.

Η δέσμευση της ινσουλίνης στα κύτταρα στόχους εξαρτάται από τον αριθμό των υποδοχέων ο οποίος ποικίλλει από ιστό σε ιστό και τη χημική της συγγένεια προς αυτούς. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν είτε θετικά είτε αρνητικά τη δέσμευση της είναι το pH, η θερμοκρασία, οι ιοντικές δυνάμεις και η σύνθεση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης⁹. Η μείωση του pH (οξέωση) και η μείωση της θερμοκρασίας (υποθερμία) αυξάνουν τη σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς. Όταν η ινσουλίνη στο πλάσμα είναι χρονίως αυξημένη, όπως συμβαίνει στην παχυσαρκία και στην αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων, τότε επέρχεται μείωση του αριθμού των υποδοχέων της ινσουλίνης (ρύθμιση downregulation κατά τους Αγγλοσάξωνες). Αντίθετα όταν η ινσουλίνη που κυκλοφορεί είναι χρονίως μειωμένη όπως συμβαίνει στην άσκηση και την παρατεταμένη νηστεία επέρχεται αύξηση του αριθμού των υποδοχέων. Το φαινόμε-

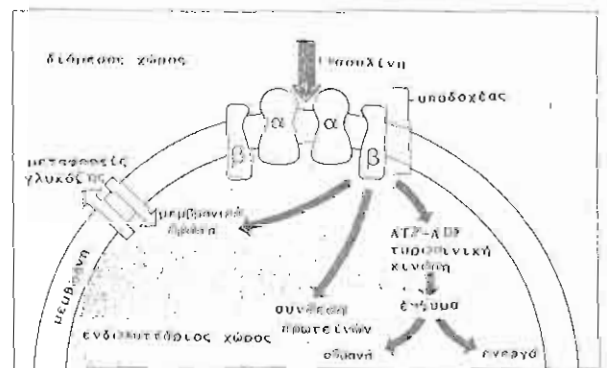
νο αυτό είναι ένας αντιρροπιστικός μηχανισμός που χρησιμοποιεί ο ίδιος ο οργανισμός για να αντιμετωπίσει τις διακυμάνσεις των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα⁹.

Η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη μιας ενζυματικής αντίδρασης τύπου πρωτεϊνικής κινάσης στη β-υπομονάδα που οδηγεί στην αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα¹⁰. Η αυτοφωσφορυλίωση κατευθύνεται στις τυροσίνες της β-υπομονάδας. Οι πιο σημαντικές τυροσίνες θεωρούνται η 1146 απ' την οποία ουσιαστικά αρχίζει η αυτοφωσφορυλίωση, η 1151 και η 1150 η οποία είναι και η πιο σπουδαία. Όταν έγινε πειραματικά αντικατάσταση της τυροσίνης στη θέση 1150 με φαινυλαλανίνη, μειώθηκε κατά πολύ ο βαθμός αυτοφωσφορυλίωσης του υποδοχέα¹⁰. Με την αυτοφωσφορυλίωση μεταβιβάζεται το ορμονικό ερέθισμα της ινσουλίνης στο κυτταρόπλασμα όπου ενεργοποιείται μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων που επηρεάζουν τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης^{11,12}. Έτσι στο κυτταρικό επίπεδο συμβαίνουν οι εξής μεταβολικές λειτουργίες: (Εικ. 2).

1. Αυξάνει η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης στα διάφορα ιόντα κυρίως το ασβέστιο κι ενεργοποιείται ο μηχανισμός μεταφοράς γλυκόζης¹².

2. Επάγεται η πρωτεϊνοσύνθεση στο κυτταρόπλασμα. Ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται ορισμένα γλυκολυτικά ένζυμα με φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση όπως η γλυκονική συνθετάση η οποία ρυθμίζει τη σύνθεση του γλυκογόνου και η πυρουβική δεϋδρογενάση που καταλύει την οξείδωση της γλυκόζης^{13,14,15} και

3. Επιδρά στη σύνθεση των νουκλεϊνικών



Εικ. 2. Η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της και οι μεταβολικές λειτουργίες στο κυτταρικό επίπεδο. Από: *Bar R: Factors that control insulin action at the receptor. Am J Med 1983; 74-80.*

οξέων DNA και RNA στον πυρήνα^{12,13}.

Οι δύο βασικές λειτουργίες του ινσουλινικού υποδοχέα είναι:

α) να αναγνωρίσει και να δεσμεύσει την ορμόνη με το κύτταρο στόχο και β) να μεταβιβάσει τη μεταβολική της δράση. Οποιαδήποτε διαταραχή σε μια απ' αυτές τις λειτουργίες οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η παθοφυσιολογική αιτία της αντίστασης μπορεί να εντοπίζεται πριν από τον υποδοχέα (preceptor), στον υποδοχέα (receptor) και μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα (postreceptor).

A. Οι διαταραχές πριν από τον υποδοχέα μπορεί να οφείλονται σε:

1. Γενετική ανωμαλία στο μόριο της προϊνσουλίνης με αποτέλεσμα υπερπροϊνσουλιναιμία λόγω αδυναμίας μετατροπής της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη¹⁶.

2. Γενετική ανωμαλία στο μόριο της ινσουλίνης. Έχουν αναφερθεί η «Ινσουλίνη Chicago» όπου έχουμε αντικατάσταση της φαινυλαλανίνης από λευκίνη στη θέση Β 25 και η «ινσουλίνη Los Angeles» όπου η φαινυλαλανίνη αντικαθίσταται από σερίνη στη θέση Β 24¹⁷.

3. Κυκλοφορούντα αντιινσουλινικά αντισώματα και αντισώματα κατά των ινσουλινικών υποδοχέων¹⁸.

4. Αυξημένους κυκλοφορούντες ορμονικούς ανταγωνιστές της ινσουλίνης όπως είναι η αυξητική ορμόνη, η γλυκαγόνη, η κορτιζόλη και η επινεφρίνη, και μη ορμονικούς ανταγωνιστές όπως είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα¹⁹.

B. Στο επίπεδο του υποδοχέα οι διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη είναι:

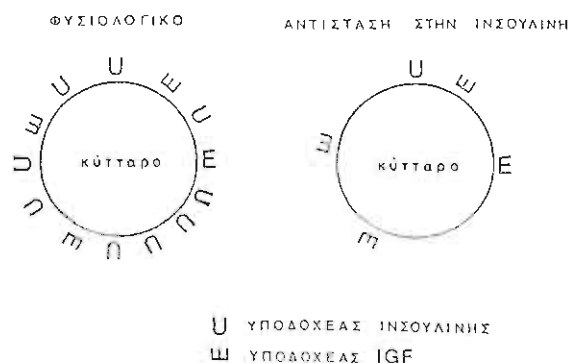
1. Η μείωση του αριθμού των υποδοχέων, η οποία μπορεί να είναι γενετικά προκαθορισμένη ή επίκτητη. Στις κυτταρικές επιφάνειες υπάρχουν πολλαπλοί τύποι υποδοχέων που συνδέουν ινσουλίνη π.χ. οι ινσουλινικοί υποδοχείς και οι υποδοχείς τύπου I για τις σωματομεδίνες (Insulin-Like-Growth Factors, IGF). Οι IGF ή σωματομεδίνες είναι πεπτίδια μέσω των οποίων η αυξητική ορμόνη ασκεί τη δράση της στην ανάπτυξη. Έχουν ινσουλινική δράση λόγω της ομοιότητας του μορίου τους με το μόριο της προϊνσουλίνης, αλλά η δράση τους αυτή είναι σημαντικά μικρότερη από την ίδια την ινσουλίνη. Στα κύτταρα φυσιολογικών ατόμων υπάρχουν περισσότεροι ινσουλινικοί υποδοχείς και λιγότεροι υποδοχείς για τους IGF. Σε άτομα με σοβαρή αντίσταση στην ινσου-

λίνη έχει βρεθεί μείωση μέχρι και 90% των ινσουλινικών υποδοχέων (Εικ. 3).

Τα γενετικά σύνδρομα στα οποία παρατηρείται μείωση του αριθμού των υποδοχέων είναι ο λεπρεχωνισμός, η τύπου A εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη που εκδηλώνεται με μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans), σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και διαβήτη σε νεαρές κυρίως γυναίκες και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall (διαβήτη, πρόωμη ήβη, μελανοδερμία, ίνωση του παγκρέατος, προκίτεια της κοιλίας και υπερπλαστική επίφυση). Στα γενετικά αυτά σύνδρομα έχει βρεθεί ότι η μείωση του αριθμού των υποδοχέων είναι αποτέλεσμα διαταραχής στη διαδικασία βιοσύνθεσης του υποδοχέα^{20,21}.

Η επίκτητη διαταραχή οφείλεται στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων κυρίως IgG κατά των ινσουλινικών υποδοχέων τα οποία μιμούμενα τη δράση της ινσουλίνης μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων της επιταχύνοντας τον ρυθμό αποδόμησής τους. Τέτοια διαταραχή έχει παρατηρηθεί σε παχύσαρκους ασθενείς με μέτρια αντίσταση καθώς και σε μερικούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη²². Άλλες καταστάσεις στις οποίες έχει περιγραφεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων της ινσουλίνης είναι η παρατεταμένη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, η μεγαλακρία και η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.

2. Η διαταραχή στη χημική συγγένεια:



Εικ. 3. Οι ινσουλινικοί υποδοχείς και οι υποδοχείς τύπου I των IGF σε κύτταρα φυσιολογικών ατόμων και σε κύτταρα ατόμων με εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη (τροποποίηση σχήματος των S.I. Taylor. A Review of endocrinology: Diagnosis and treatment. Washington DC (NIII), The foundation for advanced Education in the sciences, Inc. 1987; 6-38).

Οφείλεται στη δημιουργία αυτοαντισωμάτων κατά των υποδοχέων με αποτέλεσμα να μειώνουν τη χημική τους συγγένεια προς την ινσουλίνη²⁴.

Τυπικό παράδειγμα της διαταραχής αυτής είναι η τύπου Β εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη που εκδηλώνεται με μελανίζουσα ακάνθωση και σακχαρώδη διαβήτη σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας.

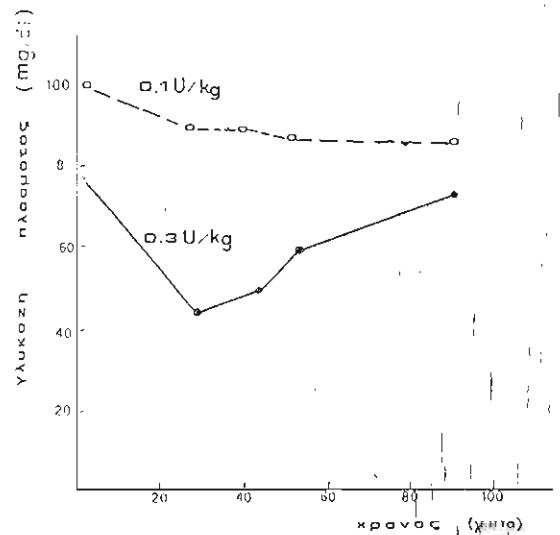
Γ. **Μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα** μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές που αφορούν την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης στο κυτταρόπλασμα, τη φωσφορυλίωση ενδοκυττάρων ενζύμων κυρίως της γλυκονικής συνθετάσης και της πυρουβικής δευδρογενάσης, τους μεταφορείς γλυκόζης ενδοκυττάρια και την πρωτεϊνοσύνθεση. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε αντίσταση³².

Για την αποκάλυψη της αντίστασης στην ινσουλίνη έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο εργαστηριακές όσο και κλινικές μέθοδοι.

Εργαστηριακά για τον έλεγχο κυρίως των υποδοχέων στους ιστούς στόχους χρησιμοποιούνται κύτταρα (μονοκύτταρα, λιποκύτταρα, ερυθροκύτταρα, αιμοπετάλια, Τ-λεμφοκύτταρα) ιστοί (ήπαρ, μύες και πλακούντας) και κυτταροκαλλιέργειες (ινοβλαστών και Τ-λεμφοκυττάρων)²⁵.

Κλινικά η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης προσδιορίζεται με διάφορες μεθόδους. Ως αδρή μέθοδος χρησιμοποιείται η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης με την οποία εκτιμάται η απάντηση στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης. Σ' ένα φυσιολογικό άτομο αρκεί να χορηγηθεί ινσουλίνη 0,1 U/kg. βάρους σώματος για να μειωθεί η γλυκόζη πλάσματος κάτω από 50% των επιπέδων νηστείας. Στον ασθενή με την αντίσταση στην ινσουλίνη για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα όπως στο φυσιολογικό άτομο πρέπει να χορηγηθεί τριπλάσια ποσότητα ινσουλίνης²⁷ (Εικ. 4).

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία ως τεχνική «euglycemic insulin clamp»²⁶. Με την τεχνική αυτή χορηγείται ενδοφλέβια ινσουλίνη με συνεχή έγχυση ώστε οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα να παραμένουν στο επίπεδο των 100 μU/ml πάνω απ' το βασικό επίπεδο. Για να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία χορηγείται συγχρόνως γλυκόζη εξωγενώς σε ρυθμό τέτοιο ώστε οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης πλάσματος να βρίσκονται στο ευγλυκαιμικό επίπεδο των 100 mg/dl. Έτσι υπολογίζεται το ποσό της ινσουλίνης που απαιτείται για



Εικ. 4. Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης σε φυσιολογικό άτομο και σε ασθενή με αντίσταση στην ινσουλίνη (τροποποίηση σχήματος του S.I. Taylor, *A Review of endocrinology: Diagnosis and treatment*. Washington DC (NIH), The foundation for advanced Education in the sciences, Inc. 1987; 6-38).

την επίτευξη αυτής της ισορροπίας.

Πολλές είναι οι παθήσεις που συνοδεύονται με αντίσταση στην ινσουλίνη όπως παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία κλπ. (Πίνακας).

Αντίσταση στην ινσουλίνη στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ τύπου I)

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου I θεωρούμε ότι υπάρχει αντίσταση όταν πρέπει να χορηγούμε πάνω από 100 ή κατ' άλλους 200 μονάδες ινσουλίνης για να επιτευχθεί ευγλυκαιμία.

Οι αιτίες μπορεί να είναι:

1. Αντιίνσουλινικά αντισώματα

Η ανοσολογική αντίσταση στην ινσουλίνη λόγω δημιουργίας αντισωμάτων κατά της ίδιας της ινσουλίνης παρατηρείται σε αναλογία 1:1000 ασθενείς που υπόκεινται σε ινσουλινοθεραπεία αν και ουσιαστικά όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν αντιίνσουλινικά αντισώματα. Στους ασθενείς που ανιχνεύεται ψηλός τίτλος αντισωμάτων κι επομένως αντίσταση, για την επίτευξη ευγλυκαιμίας χρησιμοποιείται κεκαθαρμένη ανθρώπινη ινσουλίνη. Αν δεν επιτευχθεί ευγλυκαιμία θεωρείται

Πίνακας. Παθήσεις με μεταβολές στους ινσουλινικούς υποδοχείς και αντίσταση στην ινσουλίνη

Παθήσεις	Αριθμός υποδοχέων	Συγγένεια προς τον υποδοχέα	Λειτουργία μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα
Παχυσαρκία	↓	Φ	↓
Απογεχία nervosa	↑	Φ	↑
Ανεπάρκεια GH	↑	Φ	?
Μεγαλακρία	↓	↑	↓
Υπερθυρεοειδισμός	↑	↑	↓
Υπερέκκριση κορτιζόλης			
- Ξεωγενής	Φ	Φ	↓
- Cushing	↓ ή Φ	↓ ή ↑ ή Φ	↓
Ινσουλίνωμα	↓	↑ ή Φ	?
Διαβήτης			
- IDDM			
με κετοτικός σε κετοξέωση	Φ	Φ	↓
	↓	↑ ή Φ	↓
- NIDDM			
με παχυσαρκία	↓	Φ	↓
χωρίς παχυσαρκία	↓ ή Φ	Φ	↓ ή Φ

απαραίτητη η χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών (μέχρι 100 mg predνιζόνης ημερησίως)²⁸. Καταστάσεις τέτοιες είναι σπάνιες έως ανύπαρκτες.

2. Οδοί χορήγησης ινσουλίνης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα μη καλής απορρόφησης ή αβημένης αποδόμησης της χορηγούμενης ινσουλίνης. Η κλινική διάγνωση της αυξημένης υποδόριας καταστροφής βασίζεται στην παρατήρηση ότι μεγάλες ποσότητες ινσουλίνης που χορηγούνται υποδόριας δεν είναι αποτελεσματικές ενώ ανήθετα όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως επιτυγχάνεται ευγλυκαιμία.

Όσον αφορά την περίπτωση της ταχείας αποδόμησης της ινσουλίνης είναι σπάνια και μπορεί να χαρακτηριστεί σαν σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη μη οφειλόμενο σε αντισώματα. Για την αντιμετώπιση του προστίθεται μέσα

στο διάλυμα της ινσουλίνης απροτίνινη που είναι αναστολέας της πρωτεάσης. Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού, δηλαδή αποκλείεται η ανοσολογική αντίσταση, ερευνάται η ύπαρξη ή όχι διαταραχών στους υποδοχείς και μετρώνται τα επίπεδα των αντιρροπιστικών ορμονών αν είναι αυξημένα ή όχι. Τέλος αποκλείεται το σύνδρομο της αυξημένης υποδόριας καταστροφής όταν υπάρχει αντίσταση ακόμη και στην ενδοφλεβίως ή ενδοπεριτοναϊκάς χορηγούμενη ινσουλίνη²⁹.

3. Διαταραχές στους υποδοχείς ινσουλίνης

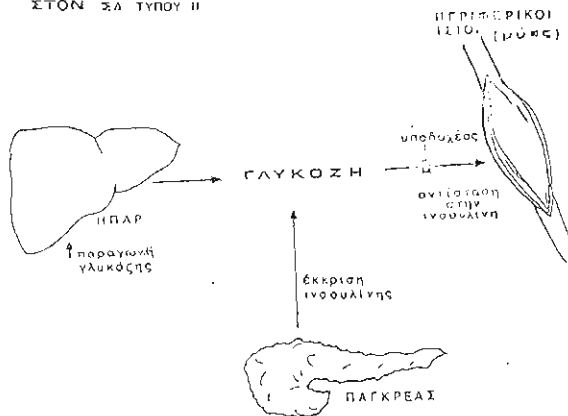
Ασθενείς με ΣΔ τύπου I που υποβάλλονται σε μακροχρόνια θεραπεία με ινσουλίνη αναπτύσσουν αντίσταση στους περιφερικούς ιστούς. Παρατηρείται ασθενής δέσμευση της ινσουλίνης στους υποδοχείς εξ αιτίας της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά των υποδοχέων τα οποία διαταράσσουν τη χημική της συγγένεια προς αυτούς. Σε αυτούς τους ασθενείς έχει βρεθεί μειωμένη η

δραστηριότητα της γλυκονικής συνθετής ενδοκυτταρίως γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αντίσταση μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή που παρατηρείται μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα³⁰.

Αντίσταση στην ινσουλίνη στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ Τύπου II)

Η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ τύπου II. Ως γνωστό η φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης εξαρτάται από την έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, την πρόσληψη της γλυκόζης απ' τους περιφερικούς ιστούς (κυρίως μύες) και τα σπλάγχνα (ήπαρ και γαστρεντερικό σύστημα) και την καταστολή της ηπατικής παραγωγής της γλυκόζης. Σύμφωνα με τα παραπάνω οι μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε υπεργλυκαιμία στον ΣΔ τύπου II μπορεί να αφορούν την παθολογική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και την αντίσταση των περιφερικών ιστών (μυών) στη δράση της ινσουλίνης (Εικ. 5)³¹. Με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης βρέθηκαν τα εξής: Α) μετά από ολονύκτια νηστεία η κύρια θέση αντίστασης είναι το ήπαρ απ' το οποίο υπερπαραγάγεται γλυκόζη παρά την παρατηρούμενη υπερινσουλιναίμια

ΑΙΤΙΕΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΔ ΤΥΠΟΥ II

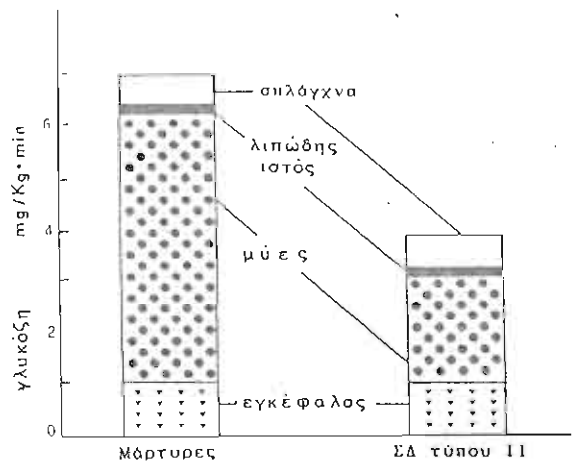


Εικ. 5. Αιτίες υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου II (τροποποίηση σχήματος του J.M. Olefsky, από L.G. De Groot, eds, *Endocrinology second edition*. 1989; 1369-1388).

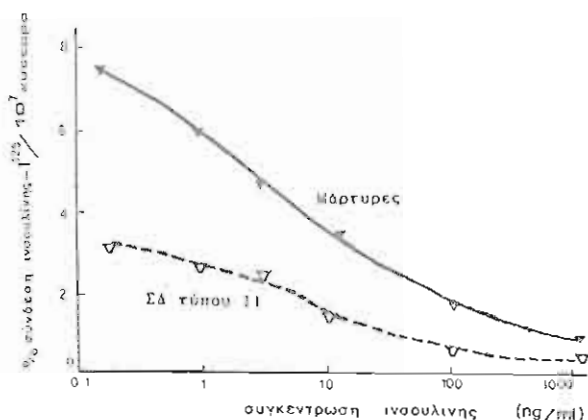
και υπεργλυκαιμία. Η γλυκόζη προέρχεται από γλυκογονόλυση ή γλυκονεογένεση. Στους διαβητικούς με ΣΔ τύπου II έχει βρεθεί αυξημένη πρόσληψη από το ήπαρ προδρόμων ουσιών που είναι απαραίτητες για γλυκονεογένεση όπως π.χ. γαλακτικό οξύ. Ουσίες που αναστέλλουν την γλυκονεογένεση όπως το διχλωροακετοξικό οξύ θεωρητικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου II πλην όμως η τοξικότητά του απαγορεύει τη χρήση του σε ανθρώπους²⁶.

Β) Στο μεταπορροφητικό στάδιο (μετά από χορήγηση γλυκόζης) οι κυρίως υπεύθυνοι ιστοί για την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι οι μύες. Οι διαταραχές στους μύες αφορούν τόσο στο επίπεδο του υποδοχέα όσο και μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα (postbinding διαταραχή). Με την τεχνική «insulin-clamp» μετρήθηκε ο ρυθμός μεταβολισμού της γλυκόζης στα σπλάγχνα, τον λιπώδη ιστό, τον εγκέφαλο και τους μύες φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με ΣΔ τύπου II (Εικ. 6). Έχει βρεθεί ότι ο ρυθμός μεταβολισμού της γλυκόζης είναι μειωμένος κατά 35-40% στους μύες των ασθενών με ΣΔ τύπου II. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται τόσο σε μη παχύσαρκους όσο και σε παχύσαρκους διαβητικούς οι οποίοι αποτελούν και το 85-90% του συνόλου των διαβητικών²⁶.

Σε διάφορες μελέτες αποδείχθηκε ότι η δέσμευση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς μονοκυττάρων που πάρθηκαν από ασθενείς με ΣΔ τύπου II είναι σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα (Εικ. 7). Το φαινόμενο αυ-



Εικ. 6. Μεταβολισμός γλυκόζης κατά τη διάρκεια μελέτης με τεχνική insulin-clamp σε φυσιολογικά άτομα και σε άτομα με ΣΔ τύπου II (τροποποίηση σχήματος των De Fronzo RA και συν. *Am J Med* 1983; 75: 52-81).



Εικ. 7. Σύνδεση¹²⁵I-ινσουλίνης σε μονοκύτταρα φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με ΣΔ τύπου II (τροποποίηση σχήματος του J.M. Olefsky, *Am J Med* 1981; 70: 151-167).

τό είναι πιθανώς αποτέλεσμα του μειωμένου αριθμού των υποδοχέων και της μειωμένης χημικής συγγένειας της ινσουλίνης προς αυτούς³¹.

Τέλος πιστεύεται ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II η διαταραχή εντοπίζεται μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα.

Μελέτες απέδειξαν:

α) Μειωμένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης στους ινσουλινικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων, λιποκυττάρων και ερυθροκυττάρων ασθενών με ΣΔ τύπου II που οδηγεί στην μείωση της ικανότητας αυτοφωσφορυλίωσης του υποδοχέα. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της διαταραχής παραμένει άγνωστος. β) Διαταραχή στο σύστημα μεταφοράς γλυκόζης που ίσως να οφείλεται και σε αυτορρυθμιστική δράση της ίδιας της γλυκόζης πλάσματος, μειώνοντας τους μεταφορείς της, και γ) Μειωμένη δραστηριότητα της γλυκονικής σύνθεσης και της πυρουβικής δεϋδρογένης³². Έχει παρατηρηθεί ότι όσο πιο έκδηλη και σοβαρή είναι η υπογλυκαιμία νηστείας τόσο η πρωταρχική αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη εντοπίζεται σε μεταϋποδοχέακό επίπεδο³¹.

Το γεγονός ότι οι διαταραχές αυτές παρατηρούνται τόσο στους μη παχύσαρκους όσο και στους παχύσαρκους διαβητικούς οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η μειωμένη δράση της ινσουλίνης μετά την σύνδεση της με τον υποδοχέα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου II δεν είναι απλά και μόνο αποτέλεσμα της παχυσαρκίας.

Ο μεγάλος αριθμός των κυτταρικών διαταραχών που έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II δείχνει ότι πιθανώς η αιτία της νόσου να

μην είναι μία και κοινή για όλους τους διαβητικούς³². Είναι αναμφισβήτητο ότι στην εκδήλωση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου II συμμετέχουν η παθολογική έκκριση ινσουλίνης, η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και κυρίως η αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Με τη συνεχή βελτίωση των εργαστηριακών και βιολογικών μεθόδων μελέτης θα αναγνωριστεί η κύρια βιοχημική ή μοριακή διαταραχή που είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση του ΣΔ τύπου II σε διάφορους ασθενείς και θα δημιουργηθούν νέες θεραπευτικοί μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου.

Summary

Kita M, Ayrarnides A. Insulin Resistance. Hellen Diabetol Chron 1990; 2: 73-80.

Insulin resistance is a metabolic disturbance in which a given amount of insulin produces a quantitatively reduced biologic response. Insulin, the major anabolic hormone, binds to its special receptors on the cell membrane in the tissues so that it can exert its action. The main function of insulin receptor is to recognize and bind the hormone to the target cell and transmit its metabolic action. Insulin resistance is present whenever any of these functions is disturbed. Insulin resistance has been described in different genetic syndromes (e.g. leprechaunism) as well as in different diseases such as obesity, acromegaly, hyperthyroidism, Cushing's syndrome or diabetes mellitus.

Insulin resistance plays a significant role in the pathogenesis of non insulin dependent diabetes (NIDDM). A continuous effort is going on, to delineate the basic biochemical or cellular disturbance which is responsible for the expression of NIDDM. Hopefully this will lead to new therapeutic modalities for the disease.

Βιβλιογραφία

1. Howell S. The mechanism of insulin secretion. *Diabetologia* 1984; 26: 319-27.
2. Ganda OP. Hormones affecting the secretion and actions of insulin. In: Marble A. et al, eds. *Joslin's Diabetes mellitus*, 12th edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985: 158-84.
3. Ira D. Goldfine. The insulin receptor: Molecular Biology and Transmembrane Signaling. *Endocrine Reviews*, 1987; 8: 235-252.

4. Czech MP. The nature and regulation of the insulin receptor: structure and function. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 357-67.
5. Ronnett GV, Kiutson VP, Kohanski RA, Simpson TL, Lane MD. Role of glycosylation in the processing of newly translated insulin proreceptor in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem* 1984; 259: 4566-70.
6. Grunfeld C, Shigenaga JK, Ramachandrian J. Urea treatment allows dithiothreitol to release the binding subunit of the insulin receptor from the cell membrane: implications for the structural organization of the insulin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 113: 389-95.
7. Czech MP. Molecular basis of insulin action. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 359-84.
8. Kahn CR, Cretaz M. Insulin receptors and the molecular mechanism of insulin action. *Diabet Metab Rev* 1985; 1: 5-32.
9. Lane M. The regulation of insulin receptor level and activity. *Nutr Rev* 1981; 39: 417-21.
10. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95000-dalton subunit of its own receptor. *Science* 1982; 215: 185-90.
11. Kischle FL, Jarrett L. The molecular basis of insulin action: membrane-associated reactions and intracellular mediators. In: Hollenberg MD (ed) *Insulin Hs Receptor and Diabetes*. Mercel Dekker, Inc, New York, 1985: 181-90.
12. Kahn GR. The molecular mechanisms of insulin action. *Annu Rev Med* 1985; 36: 429-39.
13. Goldfine ID. Effects of insulin on intracellular functions. In: Litwack G (ed) *Biochemical Actions of Hormones*. Academic Press, Inc., New York, 1981; 8: 273-80.
14. Larner J, Galasko G, Gheng K, DePaoli-Roach AA, Huang L, Dugy P, Kellog J. Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and dephosphorylation. *Science* 1979; 206: 1408-10.
15. Jarrett L, Seals JR. Pyruvate dehydrogenase activation in adipocyte mitochondria by an insulin-generated mediator from muscle. *Science* 1976; 206: 1407-8.
16. Kanazawa Y, Hayashi M, Kieuchi M. Familial proinsulinemia: A possible cause of abnormal glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 1978; 8: 327-33.
17. Given BD, Mako ME, Tager H. Circulation insulin with reduced biological activity in a patient with diabetes. *N Engl J Med* 1980; 302: 129-135.
18. Kahn GR, Rosenthal AS. Immunologic reactions to insulin: Insulin allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome. *Diabetes Care* 1983; 2: 283-95.
19. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, De Fronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-47.
20. Schilling EE, Rechler MM, Grunfeld C, et al. Primary defect of insulin receptors in skin fibroblasts cultured from an infant with leprechaunism and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5877-81.
21. Kahn CR, Podskanly JM. Demonstration of a primary (? genetic) defect in insulin resistance and acanthosis nigricans type A. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1139-41.
22. Taylor SI, Marcus-Samuels B. Anti-receptor antibodies mimic the effect of insulin to down-regulate insulin receptors in cultured human lymphoblastoid (IM-9) cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 182-6.
23. Rudiger HW, Dreyer M, Kuhnau J, et al. Familial insulin-resistant diabetes secondary to an affinity defect of the insulin receptors. *Human Genetics* 1983; 64: 407-11.
24. Flier JS, Kahn CR, Jarrett DB, et al. Autoantibodies to the insulin receptor. Effect on the insulin-receptor interaction in IM-9 lymphocytes. *J Clin Invest* 1977; 60: 784-94.
25. Olefsky JM. Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. *J Clin Invest* 1976; 57: 1165-72.
26. De Fronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature in non-insulin dependent and insulin dependent diabetes. *Diabetologia* 1982; 23: 313-19.
27. Simeon I, Taylor. Receptor Defects in Patients with extreme insulin Resistance. In: *A Review of endocrinology: Diagnosis and treatment*. Washington DC (NIH), The foundation for advanced Education in the sciences, Inc 1987: 6-38.
28. Kurtz AB, Nabarro JDN. Circulating insulin-binding antibodies. *Diabetologia* 1980; 19: 329-34.
29. Paulsen EP, Courtney JWIII, Duckworth WC. Insulin resistance caused by massive degradation of subcutaneous insulin. *Diabetes* 1979; 28: 640-45.
30. De Fronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 795-801.
31. Jerrold M, Olefsky. Pathogenesis of non-insulin dependent (type II) diabetes. In: Leslie G. De Groot, eds. *Endocrinology*, second edition. Philadelphia: W. Saunders Company, 1989: 1369-88.
32. Jerrold M, Olefsky, Timothy W. Garve, Robert R. Henry. Cellular Mechanisms of insulin Resistance in Non-Insulin Dependent (type II) Diabetes. *Am J Med* 1988; 85: 86-105.

Πρόσθετοι όροι

Ινσουλινικός υποδοχέας

Πρωτεϊνική κινάση

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Key words

Insulin receptor

Protein Kinase

Insulin dependent diabetes mellitus

Non Insulin dependent diabetes mellitus