

Ινσουλίνη και καρδιά

Φ. Ηλιάδης

Αν και σπανίως αναφέρεται, η ινσουλίνη επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό πολλές παραμέτρους της καρδιακής λειτουργίας, τόσο έμμεσα όσο και άμεσα (Σχ. 1).

Έμμεσες επιδράσεις

Στον λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη διεγείρει τη λιπογένεση και καταστέλλει τη λιπόλυση. Στον μυϊκό ιστό διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση και καταστέλλει την πρωτεόλυση. Στο ήπαρ καταστέλλει την κετογένεση. Ως αποτέλεσμα μειώνει την παροχή λιπαρών οξέων, κετονών και αμινοξέων προς την καρδιά.

Άμεσες επιδράσεις

Η ινσουλίνη ασκεί τις βιολογικές δράσεις της πάνω στην καρδιά, συνδεδεμένη με τον κυτταρικό της υποδοχέα (IR). Σε κάθε καρδιακό μυϊκό κύτταρο υπάρχουν 10.000 – 100.000 υποδοχείς ινσουλίνης. Η σύνδεση της ινσουλίνης ενεργοποιεί την τυροσινική κινάση του υποδοχέα προάγοντας την αυτοφωσφορυλίωση τουλάχιστον επτά θέσεων της β-υπομονάδας. Αυτή η δράση της τυροσινικής κινάσης είναι καθοριστική για τη μεταβίβαση του σήματος της ινσουλίνης, καθώς προάγει τη φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση διαφόρων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που χρησιμεύουν ως μεταφορείς του σήματος της ινσουλίνης. Υπάρχουν δύο ενδοκυτταρικοί οδοί μεταβίβασης του σήματος του ενεργοποιημένου υποδοχέα: η οδός της phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) και η οδός της mitogen-activated protein kinase (MAPK). Ωστόσο στην καρδιά οι βιολογικές δράσεις της ινσουλίνης ασκούνται μόνο μέσω της οδού της PI3K.

Επίδραση ινσουλίνης στον μεταβολισμό των ενεργειακών υποστρωμάτων

Η καρδιά είναι «παμφάγα». Σε συνθήκες επάρκειας όλων των ενεργειακών υποστρωμάτων προτιμά να χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας κυρίως λιπαρά οξέα (60-70%). Όταν όμως υπάρχει υπερπροσφορά γλυκόζης, όπως μετά από υδατανθρακούχο γεύμα, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μεταβάλλουν την παραπάνω προτίμηση. Η ινσουλίνη ευνοεί τη μετακίνηση των γλυκοζομεταφορέων GLUT4 από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα προς τη σαροκοπλασματική μεμβράνη, αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης

**Παθολόγος – Διαβητολόγος,
Λέκτορας Α.Π.Θ.
Α' Προπ. Παθολ. Κλινική
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ
Θεσσαλονίκη**



Σχ. 1. Προτεινόμενες επιδράσεις ινσουλίνης στην καρδιά.

από το καρδιακό κύτταρο. Επίσης, διεγείροντας την 6-φωσφοφρουκτοκινάση-2 (PFK-2), προάγει τη σύνθεση της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης που με τη σειρά της διεγείρει τελικά την 6-φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK-1), το κύριο ένζυμο προώθησης της γλυκολυτικής διαδικασίας. Τελικά μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης εισέρχεται εντός των μιτοχονδρίων προς οξείδωση για παραγωγή ενέργειας. Παράλληλα η ινσουλίνη ευνοεί τη μετακίνηση των μεταφορέων των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου FAT/CD36 από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα προς τη σαροπλασματική μεμβράνη, όμως το μεγαλύτερο ποσό από τα λιπαρά οξέα που εισέρχονται εντός των καρδιακών κυττάρων δεν οδηγείται προς οξείδωση, αλλά αποθηκεύεται στην κυταροπλασματική αποθήκη λιπιδίων. Η ινσουλίνη δηλαδή μετατρέπει τη γλυκόζη στο κυρίαρχο ενεργειακό υπόστρωμα της καρδιάς (60-70%). Η δράση αυτή αποκτά ιδιαίτερη αξία σε συνθήκες μειωμένης μυοκαρδιακής προσφοράς οξυγόνου, καθώς η οξείδωση των υδατανθράκων απαιτεί μικρότερη κατανάλωση οξυγόνου από την οξείδωση των λιπαρών οξέων για την ίδια ποσότητα παραγόμενης ενέργειας (παραγωγή ATP/κατανάλωση O_2 από γλυκόζη: 3,17 έναντι παραγωγή ATP/κατανάλωση O_2 από παλμιτικό: 2,80).

Επίδραση ινσουλίνης στην καρδιακή πρωτεϊνοσύνθεση

Η ινσουλίνη είναι μία αναβολική ορμόνη. Ενεργοποιώντας ή καταστέλλοντας διάφορα ενδοκυττάρια πρωτεϊνικά υποστρώματα, επηρεάζει ριβοσωμιακούς παράγοντες με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί την έναρξη και να ενισχύει την εξέλιξη της μεταφραστικής διαδικασίας. Έτσι προάγει την πρωτεϊνοσύνθεση και τη ριβοσωμιακή βιογένεση.

Επίδραση ινσουλίνης στο μέγεθος των καρδιακών κυττάρων

Η ινσουλίνη αυξάνει τη μετάφραση πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων (NFAT), αυξάνοντας έτσι την έκφραση γονιδίων που προάγουν την υπερτροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Αναστέλλοντας επίσης τους πυρηνικούς παράγοντες FOXO, μειώνει την έκφραση γονιδίων που προάγουν την ατροφία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Παράλληλα αυξάνει τον VEGF με αποτέλεσμα να διεγείρει την αγγειογένεση. Έτσι διατηρείται η αρμονία μεταξύ υπερτροφίας και αιμάτωσης.

Επίδραση ινσουλίνης στην απόπτωση και επιβίωση των καρδιακών κυττάρων

Ο όρος απόπτωση αναφέρεται σε έναν σύνθετο συνδυασμό διαδικασιών που όταν ενεργοποιηθούν οδηγούν σε κυτταρική καταστροφή από πρωτεολυτικά ένζυμα που ονομάζονται caspases. Η ινσουλίνη είτε καταστέλλει πρωτεϊνικά μόρια που προάγουν την απόπτωση, είτε ενεργοποιεί διάφορες συνιστώσες κυτταρικής επιβίωσης.

Επίδραση ινσουλίνης στη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου

Κατά την εκπόλωση της σαροπλασματικής μεμβράνης το εισερχόμενο ρεύμα Ca^{++} επηρεάζει τους υποδοχείς της ρυανοδίνης προκαλώντας διάνοιξη των διαύλων Ca^{++} του σαροπλασματικού δικτύου και απελευθέρωση Ca^{++} στο σαρόπλασμα. Το απελευθερούμενο Ca^{++} αλληλεπιδρώντας με την τροπονίνη C, επηρεάζει τα νημάτια ακτίνης και μυοσίνης που ολισθαίνουν το ένα πάνω στο άλλο με αποτέλεσμα τη βράχυνση του σαρομεριδίου και την πρόκληση μυοκαρδιακής σύσπασης. Στη

συνέχεια, η εισερχόμενη ποσότητα Ca^{++} απομακρύνεται κυρίως μέσω της αντλίας ασβεστίου ($SERCa^{++}$ -ATPase) του σαρκοπλασματικού δικτύου, αλλά και μέσω του ανταλλακτής Na^+/Ca^{++} με αποτέλεσμα την πρόκληση μυοκαρδιακής χάλασης. Η ινσουλίνη αυξάνει την σαρκοπλασματική εισροή Ca^{++} τόσο μέσω των L διαύλων ασβεστίου, όσο και μέσω του αντίστροφου ανταλλακτής Na^+/Ca^{++} . Αυξάνει επίσης την έκφραση του mRNA τόσο του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RYR), όσο και της αντλίας ασβεστίου ($SERCa^{++}$ -ATPase) του σαρκοπλασματικού δικτύου. Έτσι ενισχύει τη μυοκαρδιακή σύσπαση, ενώ ταυτόχρονα επηρεάζει ευνοϊκά και τη μυοκαρδιακή χάλαση.

Επίδραση ινσουλίνης στη μυοκαρδιακή αιμάτωση

Δρώντας πάνω στα ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών, η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) και αυξάνει την παραγωγή NO από την L-αργινίνη. Το παραγόμενο NO διαχέεται στα γειτονικά λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, ενεργοποιεί τη διαλυτή γουάνυλ-κυκλάση (sGC) και αυξάνει τη συγκέντρωση του cGMP. Το cGMP μειώνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca^{++} προκαλεί χάλαση στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και άρα αγγειοδιαστολή. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, η ινσουλίνη προκαλεί υπερπόλωση της σαρκοπλασματικής μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων μέσω ενεργοποίησης των διαύλων K_{ATP} , γεγονός που οδηγεί σε μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{++} και αγγειοδιαστολή. Αρχικά η διαστολή των τελικών αρτηριολίων αυξάνει τον αριθμό των τριχοειδών που συμμετέχουν στη διαδικασία της διάχυσης. Στη συνέχεια η χάλαση των μεγαλύτερων αγγείων αντίστασης αυξά-

νει και τη μυοκαρδιακή αιματική ροή. Επομένως, η συνολική αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ινσουλίνη έγκειται στην συνδυασμένη αύξηση του αριθμού των τριχοειδών που συμμετέχουν στη διαδικασία της διάχυσης και της μυοκαρδιακής αιματικής ροής.

Βιβλιογραφία

1. *Brownsey RW, Boone AN, Allard MF.* Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovascular Research* 1997; 34: 3–24.
2. *Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde J-L.* Insulin signalling in the heart. *Cardiovascular Research* 2008; 79: 238-248.
3. *Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD.* Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-129.
4. *Zaid H, Antonescu CN, Randhawa VK, Klip A.* Insulin action on glucose transporters through molecular switches, tracks and tethers. *Biochem. J* 2008; 413: 201-15.
5. *Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ.* Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews* 2007; 28: 463-91.
6. *Manning BD, Cantley LC.* AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-74.
7. *Catalucci D, Condorelli G.* Effects of Akt on Cardiac Myocytes: Location Counts. *Circ Res* 2006; 99: 339-41.
8. *De Bosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, et al.* Akt1 is Required for Physiological Cardiac Growth. *Circulation* 2006; 113: 2097-104.
9. *O'Neill BT, Abel ED.* Akt1 in the cardiovascular system: friend or foe? *J Clin Invest* 2005; 115: 2059–64.
10. *Duronio V.* The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. *Biochem J* 2008; 415: 333-44.
11. *Sundell J, Knuuti J.* Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovascular Research* 2003; 57: 312-9.
12. *Yasui S, Mawatari K, Kawano T, Morizumi R, Hamamoto A, Furukawa H, et al.* Insulin Activates ATP-Sensitive Potassium Channels via Phosphatidylinositol 3-Kinase in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res* 2008; 45: 233-43.