

Η επίδραση της υπερινσουλιναιμίας στη νεφροσωληναριακή μεταφορά του νατρίου

Α.Α. Τσάπας
Ι. Μαγούλα
Ε. Μπεκιάρη
Β. Τσάπας
Ν. Λευκός

Περίληψη

Η παρούσα εργασία αφορά στη μελέτη της επίδρασης της υπερινσουλιναιμίας στη νεφρική σωληναριακή μεταφορά του Na^+ . Η μελέτη διενεργήθηκε σε δύο ομάδες ατόμων, ινσουλινοάντοχα και ινσουλινοευαίσθητα, τα οποία ταξινομήθηκαν με βάση το ρυθμό ινσουλινοεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης (M), όπως αυτός προέκυψε από την δοκιμασία ευγλυκαιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού (euglycemic clamp). Στη μελέτη συμμετείχαν 18 ασθενείς (14 άνδρες και 4 γυναίκες). Αποκλείστηκαν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη. Η μελέτη περιελάμβανε: α) τη βασική περίοδο διάρκειας 40 min, και β) την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική ΔΙΑ (δοκιμασία ινσουλινικού αποκλεισμού - hyperinsulinemic euglycemic clamp) διάρκειας 2 ωρών. Με βάση το ρυθμό ινσουλινοεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης (M) οι μελετηθέντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, την ομάδα Α (ινσουλινοευαίσθητοι) και την ομάδα Β (ινσουλινοάντοχοι). Στους ασθενείς υπολογίστηκαν κάθαρση κρεατινίνης, λιθίου και νατρίου, κλασματική απέκκριση λιθίου και νατρίου, κλασματική εγγύς και άπω επαναρρόφηση νατρίου, απόλυτη εγγύς και άπω επαναρρόφηση νατρίου, διηθούμενο νάτριο και αποβαλλόμενο νάτριο. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης εξάγουμε τα ακόλουθα συμπεράσματα: 1. Η έγχυση ινσουλίνης συνεπάγεται αντινατριούρηση, η οποία οφείλεται σε αύξηση της επαναρρόφησης στον άπω νεφρώνα. 2. Η αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης είναι χρόνο- και δόσο-εξαρτώμενη τόσο στους ινσουλινοάντοχους όσο και στους ινσουλινοευαίσθητους ασθενείς. Συγκεκριμένα οι ινσουλινοευαίσθητοι εμφανίζουν αύξηση της άπω επαναρρόφησης Na^+ , και ελάττωση της εγγύς επαναρρόφησης 2h μετά την έγχυση. Οι ινσουλινοάντοχοι (χρόνια υπερινσουλιναιμία) εμφανίζουν περαιτέρω αύξηση στην ήδη αυξημένη άπω επαναρρόφηση (δοσοεξαρτώμενη), και ελάττωση στην ήδη ελαττωμένη εγγύς, και για το λόγο αυτό δεν είναι στατιστικά σημαντικές οι διαφορές.

Εισαγωγή

Όπως προκύπτει από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες, η ιδιοπαθής υπέρταση συχνά συνδυάζεται με υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης^{1,2}. Έτσι, ο ρόλος των διαταραχών αυτών στην παθογένεια της υπέρτασης φαίνεται πολύ πιθανός³. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί τόσο από πειραματικές,

Β' Παθολογική Κλινική
του ΑΠΘ
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

όσο και από μελέτες σε φυσιολογικά και υπερτασικά άτομα, ότι η ινσουλίνη ασκεί άμεση δράση στη νεφρική αποβολή του νατρίου. Η κατακράτηση νατρίου και η επακόλουθη αύξηση του εξωκυττάρου όγκου θα μπορούσε να αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό (εκτός των άλλων) αύξησης της αρτηριακής πίεσης⁴⁻⁷. Ωστόσο, οι υπάρχουσες κλινικές και πειραματικές μελέτες δεν αποδεικνύουν οριστικά μια αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο αυτών, συγχών στο γενικό πληθυσμό, καταστάσεων.

Η παρούσα εργασία αφορά στη μελέτη της επίδρασης της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης (με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκόζης για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας – euglycemic insulin clamp)⁸ πάνω στη νεφρική αποβολή του νατρίου (εγγύς και άπω σωληναριακή επαναρρόφηση) που εκτιμάται με την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου και τον προσδιορισμό της κάθαρσης και της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου και του λιθίου⁹.

Υλικό – Μέθοδος

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 18 ασθενείς (14 άνδρες και 4 γυναίκες), ηλικίας από 29 έως 79 ετών, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν κατά το διάστημα της τελευταίας 4ετίας στη Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή σακχαρώδη διαβήτη. Κανέ-

να από τα εξετασθέντα άτομα δε λάμβανε φάρμακα που επηρεάζουν την νεφρική αποβολή του νατρίου. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα που στη διάρκεια της νοσηλείας τους εμφάνισαν αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 140/90 mmHg χωρίς αντιυπερτασική αγωγή. Η δίαιτα ήταν ελεγχόμενη και περιελάμβανε ένα διαιτολόγιο με σταθερή σύνθεση όσον αφορά τις θερμίδες, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη, καθώς και την πρόσληψη νατρίου (150 mmol/24h). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν μέρος στην μελέτη εκτείνονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Ομάδες

Το σύνολο των μελετηθέντων χωρίστηκε σε 2 ομάδες, με βάση το ρυθμό ινσουλινοεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης (M): την ομάδα Α, που αποτελείται από 9 ινσουλινοεξαρτούμενους ασθενείς, 7 άνδρες και 2 γυναίκες, ηλικίας 29 έως 79 ετών (52±18,47), με ινσουλινοεξαρτώμενο ρυθμό κατανάλωσης γλυκόζης (M), όπως αυτός προσδιορίστηκε από το ευγλυκαιμικό clamp, κυμαινόμενο από 4 έως 9,25 mg/kg BΣ min (6,5± 1,72), και την ομάδα Β, που αποτελείται από 9 ινσουλινοάντοχους ασθενείς, 7 άνδρες και 2 γυναίκες, ηλικίας 44 έως 78 ετών (60±12,13), με ινσουλινοεξαρτώμενο ρυθμό κατανάλωσης γλυκόζης (M), όπως αυτός προσδιορίστηκε από το ευγλυκαιμικό clamp, κυμαινόμενο από 1,75 έως 3 mg/kg BΣ min (2,67±0,37).

Πίνακας 1. Υλικό της μελέτης

	Φύλο	Ηλικία	Ινσουλίνη νηστείας (μU/ml)	Ομάδα	M (mg/kg BΣ min)	M/I
1	A	47	3,4	A	9,25	0,091
2	A	29	5,9	A	4,75	0,039
3	A	54	5	A	7	0,043
4	A	67	2,8	A	5,75	0,048
5	Θ	77	9	A	4	0,038
6	A	36	3,6	A	8	0,065
7	Θ	79	9,1	A	8	0,073
8	A	36	5,9	A	5,25	0,047
9	A	43	4,2	A	6,5	0,060
10	A	66	32,4	B	2,75	0,020
11	A	78	8,3	B	2,75	0,021
12	A	48	12,7	B	2,75	0,025
13	A	55	9,4	B	2,5	0,014
14	Θ	75	11,4	B	2,75	0,020
15	A	63	12,8	B	3	0,029
16	Θ	64	13,2	B	1,75	0,016
17	A	44	10,9	B	3	0,025
18	A	48	13,7	B	2,75	0,025

Πρωτόκολλο: Την προηγούμενη της μελέτης ημέρα γινόταν 24ωρη συλλογή ούρων για την εκτίμηση της αποβολής νατρίου. Στις 10.00 το βράδυ χορηγούνταν από του στόματος ανθρακικό λίθιο. Η ενυδάτωση άρχιζε νωρίς πριν την έναρξη της συλλογής των ούρων και γινόταν με πόσιμο νερό. Η μελέτη ξεκινούσε στις 8:00 πμ χωρίς το άτομο να έχει λάβει τροφή από δώδεκα τουλάχιστον ώρες, και περιελάμβανε: α) τη βασική περίοδο διάρκειας 40 min, και β) την ευγλυκαιμική υπερινσουλιναϊκή ΔΙΑ (δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού ινσουλινικού αποκλεισμού – hyperinsulinemic euglycemic clamp) διάρκειας 2 ωρών. Στο πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε η τεχνική των σταθερών περιόδων καθάρσεων⁹. Η διάρκεια κάθε περιόδου καθάρσης ήταν 40 min. Διενεργήθηκαν συνολικά 4 περίοδοι καθάρσεων, 1 πριν και 3 κατά τη διάρκεια του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού clamp. Σε κάθε περίοδο γινόταν μέτρηση κρεατινίνης, λιθίου και νατρίου ούρων. Η συλλογή των δειγμάτων των ούρων στις περισσότερες από τις περιπτώσεις έγινε με καθετήρα κύστης, σε αυστηρά άσηπτες συνθήκες ενώ ο χρόνος παραμονής του διαρκούσε όσο και η μελέτη. Επίσης στη μέση κάθε περιόδου λαμβάνονταν δείγματα αίματος για προσδιορισμό κρεατινίνης, λιθίου, νατρίου, γλυκόζης και ινσουλίνης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ανά 15' γινόταν έλεγχος της ΑΠ. Μετά από το πέρας της βασικής περιόδου, άρχιζε η έγχυση ινσουλίνης (40 mU/m² min). Για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας, γινόταν έγχυση διαλύματος γλυκόζης 20%, με ρυθμό ανάλογο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, η οποία μετρούταν ανά 5 λεπτά⁸.

Εργαστηριακές μέθοδοι: Η μέτρηση της ΑΠ έγινε με σφυγμομανόμετρο υδραργύρου. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης πλάσματος έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο, με την μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης. Η συγκέντρωση ινσουλίνης πλάσματος προσδιοριζόταν με ανοσοαντίδραση (ανοσοαπορρόφηση-ανοσοφθορισμός). Ο προσδιορισμός του Na⁺ ορού και ούρων έγινε με συγκεκριμένο ηλεκτρόδιο σε αναλυτή Microlyte (3+2 Ion selective analyzer Microlyte 493, Kone Corporation, Essoo Finland). Ο προσδιορισμός του λιθίου τόσο στον ορό όσο και στα ούρα έγινε με φασματοφωτομετρία ατομικής απορρόφησης (Perkin Elmer 1100 B, Norwalk, Conn, USA). Ο προσδιορισμός της

κρεατινίνης στον ορό και τα ούρα έγινε με τη ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο Jaffe.

Υπολογισμοί διάφορων παραμέτρων: Ο υπολογισμός των διαφόρων παραμέτρων (κάθαρση νατρίου (Cl_{Na}), λιθίου (Cl_{Li}), και κρεατινίνης (Cl_{Cr}), κλασματική απέκκριση νατρίου (FE_{Na}) και λιθίου (FE_{Li}), κλασματική (FPR_{Na}) και απόλυτη (APR_{Na}) εγγύς και κλασματική (FDR_{Na}) και απόλυτη (ADR_{Na}) άπω επαναρρόφηση Na, Δ_{Na} και U_{Na}V) έγινε όπως σε ανάλογες μελέτες⁷⁻⁹.

Για τον υπολογισμό του ρυθμού ινσουλινοεξαζωμένης κατανάλωσης γλυκόζης χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης κατά τη διάρκεια της σταθερής κατάστασης ευγλυκαιμίας, τα τελευταία δύο 20λεπτα της ΔΙΑ. Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ευγλυκαιμικής υπερινσουλιναϊκής θεωρήθηκε πλήρως κατασταλαμένη, όπως περιγράφεται από άλλες μελέτες με έγχυση ινσουλίνης σε παρόμοια δόση όπως στην παρούσα μελέτη⁸.

Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student t-test paired. Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση και στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές στις οποίες το p ήταν μικρότερο του 0,05 (p<0,05).

Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού ινσουλινικού αποκλεισμού τα επίπεδα της ινσουλίνης κυμάνθηκαν στην ομάδα Α από 102 έως 164 μU/ml (118±18,77), και στην ομάδα Β από 105 έως 180 μU/ml (127,11±24,11). Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας η GFR παρέμεινε αμετάβλητη όπως φαίνεται από τις παρόμοιες τιμές της Cl_{Cr} πριν και κατά τη ΔΙΑ, τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β.

Μετά την υπερινσουλιναϊμία διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική αύξηση της Cl_{Li} τόσο στην ομάδα Α όσο και στην ομάδα Β (p<0,01). Στατιστικά σημαντική ήταν και η αύξηση της FELi που παρατηρήσαμε κατά την υπερινσουλιναϊμία (ομάδα Α p<0,001, ομάδα Β p<0,01).

Επίσης κατά τη ΔΙΑ διαπιστώσαμε στην ομάδα Α ελάττωση της Cl_{Na} και της FE_{Na} (p<0,001). Οι αντίστοιχες μεταβολές στην ομάδα Β δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Στατιστικά σημαντικές ήταν και οι μεταβολές που παρατηρήσαμε στην κλασματική εγγύς και

Πίνακας 2. Ομάδα Α (ινσουλινοευαίσθητοι ασθενείς)

	Baseline	ΔΙΑ
Cl _{Cr}	108,1±5,43	106,34±5,44
Cl _{Li}	17,1±2,57*	32,62±10,62
Cl _{Na}	1,09±0,15**	0,73±0,06
FE _{Li}	15,83±2,37**	30,54±8,99
FE _{Na}	1,01±0,17**	0,69±0,06
Δ _{Na}	14854,61±848,39***	14418,15±915,07
U _{Na} V	149,41±21,58**	99,57±8,71
FPR _{Na}	0,84±0,02**	0,69±0,09
FDR _{Na}	0,93±0,01**	0,97±0,01
APR _{Na}	12503,6±840,2**	9986,24±1259,4
ADR _{Na}	2201,53±352,3*	4332,35±1494,35

Μέση τιμή±SD

* p<0,01, ** p<0,001, ***p<0,05

Πίνακας 3. Ομάδα Β (ινσουλινοάντοχοι ασθενείς)

	Baseline	ΔΙΑ
Cl _{Cr}	107,22±7,26	106,52±5,61
Cl _{Li}	21,56±11,99*	28,06±13,12
Cl _{Na}	1,0±0,24	0,96±0,25
FE _{Li}	19,94±10,49*	26,21±11,85
FE _{Na}	0,94±0,23	0,9±0,23
Δ _{Na}	14674,19±1173,41	14685,8±827,79
U _{Na} V	137,03±31,22	132,57±34,79
FPR _{Na}	0,8±0,1*	0,74±0,12
FDR _{Na}	0,94±0,02**	0,96±0,01
APR _{Na}	11728,2±1672,28*	10817,22±1706,1
ADR _{Na}	2808,97±1601,7*	3736,01±1768,74

Μέση τιμή±SD

* p<0,01, **p<0,05

άπω επαναρρόφηση νατρίου. Σε ότι αφορά στην FPR_{Na}, διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική ελάττωσή της (ομάδα Α p<0,001, ομάδα Β p<0,01), ενώ η FDR_{Na} παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση (ομάδα Α p<0,001, ομάδα Β p<0,05). Η απόλυτη εγγύς και άπω επαναρρόφηση νατρίου παρουσίασε επίσης στατιστικά σημαντικές μεταβολές και στις δύο ομάδες: η μεν APR_{Na} παρουσίασε ελάττωση (ομάδα Α p<0,001, ομάδα Β p<0,01), ενώ η ADR_{Na} παρουσίασε αύξηση (p<0,01 και για τις δύο ομάδες).

Τέλος κατά την υπερινσουλιναίμια στην ομάδα Α διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντική ελάττωση του Δ_{Na} και του U_{Na}V σε επίπεδο p<0,05 και p<0,001 αντίστοιχα. Οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών στην ομάδα Β δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Τα αναλυτικά αποτελέσματα για την ομάδα Α και Β παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα.

Συζήτηση

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής επιβεβαιώνουν την αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης στα φυσιολογικά (ινσουλινοευαίσθητα) άτομα, όπως προκύπτει από την ελάττωση της κάθαρσης και της κλασματικής απέκκρισης του Na⁺ (Cl_{Na} και FE_{Na} αντίστοιχα) μετά την πρόκληση οξείας υπερινσουλιναίμιας (υπερινσουλιναϊκή ευγλυκαιμική ΔΙΑ). Η δράση αυτή παρατηρείται χωρίς μεταβολές της σπειραματικής διήθησης (GFR), της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και του καρδιακού ρυθμού^{8,10}. Η ελάττωση της Cl_{Na} ανήλθε σε ποσοστό 35%, εύρημα που συμφωνεί επίσης με τα βιβλιο-

γραφικά δεδομένα¹¹. Η διαπίστωση αυτή υποδηλώνει οξεία αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης, η οποία φαίνεται ότι ασκείται σε σωληναριακό επίπεδο (συνδυασμός με αμετάβλητη GFR). Σχετικά με την άμεση διέγερση της σωληναριακής επαναρρόφησης του Na⁺ υπάρχει ομοφωνία, ενώ αντίθετα αντικείμενο διαφωνίας υπήρξε η θέση της άσκησης της αντινατριουρητικής δράσης της ινσουλίνης^{8,12}. Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν^{10,13,14} ότι η αύξηση της επαναρρόφησης λαμβάνει χώρα στον άπω νεφρώνα, ενώ μερικοί υποστηρίζουν ότι η αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης ασκείται στο ΕΕΣ¹⁵.

Η θέση της σωληναριακής δράσης της ινσουλίνης ελέγχεται στον άνθρωπο με την τεχνική των σταθερών περιόδων κάθαρσης του λιθίου (Cl_{Li}), η οποία επιτρέπει την ξεχωριστή εκτίμηση της εγγύς και της άπω νεφρικής επαναρρόφησης⁹. Η αύξηση της Cl_{Li} υποδηλώνει αυξημένη ποσότητα υγρού στον άπω νεφρώνα και συνεπώς εκφράζει την ελάττωμένη εγγύς επαναρρόφηση. Κατά τα πρώτα 45' της ΔΙΑ παρατηρείται σημαντική αύξηση της άπω επαναρρόφησης, τόσο με μικρές όσο και με μεγάλες δόσεις ινσουλίνης με ταυτόχρονη απότομη ελάττωση της κλασματικής εγγύς επαναρρόφησης μόνο στις μεγάλες δόσεις, ενώ οι μικρές δόσεις προκαλούν καθυστερημένη μείωση της FPR_{Na}¹⁶. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε αύξηση της FDR_{Na}, ενώ ελάττωση της FPR_{Na} δεν παρατηρήθηκε παρά μετά την 2η περίοδο της δοκιμασίας. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι υφίσταται χρονική καθυστέρηση μεταξύ της αύξησης της άπω και της ελάττωσης της εγγύς επαναρρόφησης. Συνεπώς, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η αύξηση της άπω επαναρρόφησης συνεπάγεται αύξηση του

εξωκυττάριου όγκου, και συνακόλουθη αναστολή της εγγύς επαναρρόφησης.

Στα ινσουλινοάντοχα άτομα η χορήγηση της ινσουλίνης προκάλεσε επίσης ελάττωση της αποβολής του Na^+ . Εντούτοις το ποσοστό ελάττωσης της Cl_{Na} και FE_{Na} ήταν μικρότερο σε σχέση με τα ινσουλινοευαίσθητα άτομα. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η ινσουλίνη διατηρεί εν μέρει την οξεία αντινατριουρητική της δράση, όπως διαπιστώνεται και σε άλλες καταστάσεις ινσουλινοαντοχής (παχυσαρκία, ιδιοπαθής υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης). Η δράση αυτή αφορά τον άπω νεφρώνα και είναι ανεξάρτητη της περιφερικής αντίστασης ως προς την κατανάλωση της γλυκόζης. Ωστόσο, μετά την οξεία χορήγηση ινσουλίνης, η αύξηση της άπω επαναρρόφησης είναι μικρότερη στους ινσουλινοάντοχους ασθενείς (χρόνια υπερινσουλιναίμια). Επιπλέον, η μικρότερη ελάττωση της FPR_{Na} θα μπορούσε να αποδοθεί στην ήδη υπάρχουσα αναστολή της εγγύς επαναρρόφησης του Na^+ κατά τη χρόνια υπερινσουλιναίμια. Έμμεσες ενδείξεις που συμφωνούν με τα παραπάνω ευρήματα προκύπτουν και από άλλες μελέτες: α) σε διαβητικούς (τύπου 1) ινσουλινοάντοχους ασθενείς παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση της Cl_{Li} μετά την έγχυση ινσουλίνης¹⁷, β) κατά την διενέργεια υπερινσουλιναϊμικής ευγλυκαιμικής ΔΙΑ ελαττώνεται η εγγύς επαναρρόφηση σε νορμοτασικούς, ενώ δεν παρατηρείται το ίδιο σε υπερτασικούς διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς¹⁸, και γ) σε ινσουλινοάντοχους ασθενείς (πάσχοντες από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια) η ινσουλίνη δεν προκαλεί την αναμενόμενη αύξηση της Cl_{Li} ¹⁶. Μολονότι τα αποτελέσματά μας θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή, η αδυναμία περαιτέρω ελάττωσης της εγγύς επαναρρόφησης ενδέχεται να ευθύνεται για την κατακράτηση του Na^+ στους ινσουλινοάντοχους ασθενείς.

Εφόσον η άπω αντινατριουρητική δράση της ινσουλίνης είναι σταθερή στους ινσουλινοάντοχους ασθενείς, θα πρέπει να συνεπάγεται αύξηση του εξωκυττάριου όγκου και κατά συνέπεια αναστολή της εγγύς επαναρρόφησης. Ο μηχανισμός αυτός προστασίας έναντι της υπερογκαιμίας υφίσταται μόνο σε άθικτους οργανισμούς. Πράγματι, μελέτες σε σκύλους έδειξαν ότι η χρόνια υπερινσουλιναίμια προκαλεί ελάττωση της αποβολής του Na^+ κατά τις 2-3 πρώτες ημέρες, ενώ κατόπιν η νατριούρηση επανέρχεται στις βασικές τιμές μέσω μηχανισμών «φαινομένου διαφυγής» (escape mechanism)¹⁹. Να σημειωθεί ότι οι μικρές μεταβολές στην άπω επαναρρόφηση του Na^+ , ενώ δύσκολα

δικαιολογούν μια οξεία αύξηση του εξωκυττάριου όγκου, είναι δυνατόν μακροχρόνια να συνεπάγονται σημαντική κατακράτηση Na^+ .

Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι η ινσουλίνη ασκεί σημαντική νεφρική αγγειοδιασταλτική δράση, ενώ παράλληλα η υπερινσουλιναίμια αμβλύνει την απάντηση στην ΑΠ²⁰. Η αγγειοδιαστολή των ευθέων αγγείων μέσω του μηχανισμού «πίεσης-νατριούρησης» προκαλεί ελάττωση της επαναρρόφησης του Na^+ . Σε καταστάσεις όμως ινσουλινοαντοχής (ΣΔ τύπου 2, παχυσαρκία, ιδιοπαθής υπέρταση) έχει αναφερθεί μειωμένη αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης. Συνεπώς είναι εύλογη η υπόθεση ότι η μειωμένη αγγειοδιασταλτική απάντηση συμβάλλει (τουλάχιστον εν μέρει) στην αμβλυνση της αύξησης της Cl_{Li} .

Αντίθετα, μολονότι αναφέρεται συνδυασμός χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας και ελαττωμένων επιπέδων αλδοστερόνης πλάσματος καθώς και αύξησης του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ANP), η δράση του ANP στη χρόνια υπερινσουλιναίμια αμφισβητείται²¹ ενώ επίσης δεν είναι διευκρινισμένος ο ρόλος του στην αντιρρόπηση της χρόνιας αύξησης του εξωκυττάριου όγκου. Ο ρόλος της ντοπαμίνης επίσης δεν φαίνεται πιθανός^{17,22}.

Το φαινόμενο της «πίεσης-νατριούρησης» αποτελεί σημαντικό μηχανισμό ρύθμισης του όγκου με ιδιαίτερη σημασία όταν οι άλλοι παράγοντες (ελάττωση ΑΠ και αλδοστερόνης, αύξηση του ANP) δεν επαρκούν για την αύξηση της αποβολής του Na^+ . Μολονότι ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, η αύξηση του όγκου αντιρροπείται μέσω της ελάττωσης της επαναρρόφησης του Na^+ στο ΕΕΣ και την αγκύλη του Henle²³. Στους μηχανισμούς της «πίεσης-νατριούρησης» πιθανότατα συμβάλλουν οι παρακρινείς-αυτοκρινείς νεφρικοί παράγοντες, όπως οι νεφρικές προσταγλανδίνες (PGs) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO): οι PGs αναστέλλουν την επαναρρόφηση του Na^+ στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και στο φλοιϊκό αθροιστικό σωληνάριο²⁴, ενώ το NO διαδραματίζει ρόλο σε περιπτώσεις υπερογκαιμίας επαναρρυθμίζοντας τη σωληναριο-σπειραματική ισορροπία (TGF)²⁵. Τέλος, άλλοι μηχανισμοί ελάττωσης της επαναρρόφησης του Na^+ στο ΕΕΣ είναι οι δυνάμεις του Starling, που ρυθμίζουν την μετακίνηση του υγρού μεταξύ διάμεσου χώρου και περισωληναριακών τριχοειδών, και η ντοπαμίνη²⁶. Επίσης, στην τελική και «λεπτή» ρύθμιση της αποβολής του Na^+ (σε σχέση με τον εξωκυττάριο όγκο) συμβάλλει ουσιαστικά και ο άπω νεφρώνας²².

Συμπερασματικά, οι περισωληναριακοί καθώς και οι ενδοαυλικοί φυσικοί παράγοντες δραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδονεφρική ρύθμιση της μεταφοράς του Na^+ τόσο στο εγγύς, όσο και στο άπω τμήμα του νεφρώνα. Εφόσον ο εξωκυττάριος όγκος διατηρείται σταθερός, μεταβολές της GFR συνοδεύονται από αντίστοιχες μεταβολές της αποβολής του Na^+ λόγω της στενής συνεργασίας μεταξύ της GFR και των ενδονεφρικών φυσικών δυνάμεων, οι οποίες ρυθμίζουν την εγγύς επαναρρόφηση. Επίσης, την APR_{Na} επηρεάζουν μεταβολές του διηθούμενου φορτίου των οργανικών διαλυτών στο σωληναριακό υγρό. Ενδεχόμενες μεταβολές του φορτίου Na^+ που εισέρχεται στα άπω τμήματα του νεφρώνα εξισορροπούνται από παράλληλες μεταβολές του ρυθμού επαναρρόφησης, ώστε να εξασφαλίζεται υψηλού βαθμού σπειραματοσωληναριακή ισορροπία.

Μολονότι οι ακριβείς μηχανισμοί είναι άγνωστοι, η επίδραση της χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας και ινσουλινοαντοχής στην εγγύς επαναρρόφηση, σύμφωνα με τα ευρήματά μας θα μπορούσε να ερμηνευθεί με βάση την έκπτωση του εξωκυττάριου όγκου. Οι επιδράσεις αυτές (άμεσες ή έμμεσες) είναι πολύπλοκες και αφορούν τα συστήματα αγγειοσυσπασσης-αντινατριούρησης/αγγειοδιαστολής-νατριούρησης. Παρά την επιβεβαίωση της αντινατριουρητικής δράσης της ινσουλίνης, φαίνεται ότι υφίσταται ανάλογο της αλδοστερόνης «φαινόμενο διαφυγής», το οποίο στην περίπτωση της χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας δυνατόν να σχετίζεται με τους φυσικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη σωληναριακή μεταφορά του Na^+ . Έτσι, παρά το γεγονός ότι η ινσουλίνη: α) προκαλεί ευαισθητοποίηση στη δράση της ΑΠ, β) αμβλύνει την απάντηση στους νατριουρητικούς παράγοντες (ANP), γ) δρα συνεργικά με την αλδοστερόνη στο ΑΣ, εντούτοις, ο νεφρός φαίνεται ότι διαθέτει αντιρροπιστικούς μηχανισμούς «διαφυγής» κατά τρόπο (ενδεχομένως) ανάλογο των αντίστοιχων της αλδοστερόνης. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν, εκτός των νευρο-ορμονικών, φυσικούς παράγοντες (όπως η πίεση-νατριούρησης και οι δυνάμεις του Starling), οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (ιδιαίτερα όταν υφίσταται ορμονική διαταραχή).

Ωστόσο, είναι δυνατόν να διατυπωθούν ορισμένες υποθέσεις βασισμένες σε δεδομένα της νεφρικής φυσιολογίας και στο μηχανισμό δράσης της

ινσουλίνης. Μελέτες σε καλλιέργειες νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων έδειξαν ότι η ινσουλίνη ενεργοποιεί τους ευαίσθητους στην αμιλορίδη επιθηλιακούς διαύλους Na^+ (ENaC) στα αθροιστικά σωληνάκια. Τα αθροιστικά σωληνάκια (φλοιϊκά και μυελικά) επαναρροφούν μόνο το 5-7% του διηθούμενου Na^+ , αποτελούν όμως τους κύριους καθοριστές της τελικής ρύθμισης της αποβολής του Na^+ . Ωστόσο η ολική επαναρροφητική τους ικανότητα είναι περιορισμένη και η αρτιότητα της λειτουργίας τους εξαρτάται από τον όγκο της επαναρρόφησης στο ΕΕΣ και την αγκύλη του Henle. Η ποσότητα του υγρού που φθάνει στα ΑΣ αποτελεί καθοριστικό παράγοντα, δεδομένου ότι η αύξησή της δυνατό να υπερβαίνει την επαναρροφητική ικανότητα με συνέπεια την απώλεια Na^+ και H_2O .

Συνεπώς, η ελάττωση της εγγύς επαναρρόφησης μετά την έγχυση της ινσουλίνης δυνατόν να υπερβαίνει την επαναρροφητική ικανότητα του άπω νεφρώνα, με αποτέλεσμα να μην ελαττώνεται συνολικά η Cl_{Na} . Αυτό συμβαίνει, παρά την αρχική αύξηση της FDR_{Na} . Είναι αξιοσημείωτο ότι η FDR_{Na} αυξάνει περισσότερο στους ινσουλινοευαίσθητους διότι οι ινσουλινοάντοχοι έχουν ήδη αυξημένες βασικές τιμές, λόγω της χρόνιας υπερινσουλιναϊμίας. Ωστόσο στην ομάδα αυτή παρατηρείται και η μεγαλύτερη σχετικά ελάττωση της εγγύς επαναρρόφησης, καθώς στους ινσουλινοάντοχους η FPR_{Na} είναι, επίσης, ήδη ελαττωμένη και πριν από την έγχυση της ινσουλίνης.

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι η ινσουλίνη προκαλεί κατακράτηση Na^+ τόσο στους ινσουλινοευαίσθητους όσο και στους ινσουλινοάντοχους ασθενείς μέσω διέγερσης της άπω επαναρρόφησης, όπως προκύπτει από την αύξηση τόσο της FDR_{Na} όσο και της ADR_{Na} , γεγονός που συμφωνεί και με τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία ο άπω νεφρώνας εμφανίζει τη μεγαλύτερη πυκνότητα υποδοχέων ινσουλίνης²³. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θα μπορούσαν να αποδοθούν αφενός στη δόσοεξαρτώμενη δράση της ινσουλίνης όσον αφορά τον άπω νεφρώνα, και αφετέρου στη μείωση της εγγύς επαναρρόφησης κατά τη χρόνια υπερινσουλιναϊμία, η οποία αντανακλά αντιρρόπηση της αποβολής Na^+ προκειμένου να προληφθεί η αύξηση του εξωκυττάριου χώρου.

Summary

Tsapas A, Magoula I, Bekiari E, Tsapas B, Leykos N. The effect of hyperinsulinemia on renal tubular sodium transport in normal subjects. *Hellen Diabetol* 2002; 1: 59-66.

The present study is about the effect of hyperinsulinemia on renal tubular transport of Na⁺. The study was conducted in two groups of patients, insulin-sensitive and insulin-resistant, who were sorted according to the insulin-dependent glucose disposal rate (M), as it was derived from a hyperinsulinemic euglycemic insulin clamp. In the study participated 18 patients (14 male and 4 female). Patients with personal or familial history of arterial hypertension or diabetes were excluded. The study started on 8.00 am and included: a) a basal period (40 min), and b) a hyperinsulinemic euglycemic clamp, lasting 2 hours. According to insulin-dependent glucose disposal rate (M), patients were classified sorted in two groups: group A (insulin-sensitive) and group B (insulin-resistant). In every patient creatinine, lithium and sodium clearance, fractional excretion of lithium and sodium, fractional – proximal and distal – sodium reabsorbance, absolute – proximal and distal – sodium reabsorbance, filtered and excreted sodium were calculated. Analyzing the findings of the present study, the following conclusions can be met: 1. Insulin infusion causes antinatriuresis, due to increase in distal sodium reabsorbance. 2. The antinatriuretic action of insulin is time- and dose-dependent, both in insulin-resistant and insulin-sensitive patients. In insulin-sensitive patients there was an increase in distal, with a concomitant decrease in proximal, sodium reabsorption 2h after the initiation of insulin infusion. Insulin-resistant patients (chronic hyperinsulinemia) showed a further increase of the, already increased, distal reabsorption (dose-dependent) and a further decrease of the, already decreased, proximal reabsorption, changes which were therefore not statistically significant.

Βιβλιογραφία

1. *Haffner SM.* Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *Journal of Hypertension* 1997; 15 (suppl 1): S25-S30.
2. *Reaven GM.* Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
3. *Reaven GM.* Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and hyperinsulinemia. Role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease. *Diabete Metab* 1991; 17: 78-86.
4. *Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YDI.* Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32: 52-5.
5. *Reaven GM.* Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Hypertriglyceridemia in the Etiology and Clinical Course of Hypertension. *The American Journal of Medicine* 1991; 90: suppl 2A: 7s-12s.
6. *Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H.* Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
7. *Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al.* Effect of Insulin on Renal Sodium and Uric Acid Handling in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 746-752.
8. *DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ.* The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-55.
9. *Thomsen K.* Lithium clearance: a new method for determining proximal and distal reabsorption of sodium and water. *Nephron* 1984; 37: 217-223.
10. *Norgaard K, Jensen T, Skott P, et al.* Effects of insulin on renal haemodynamics and sodium handling in normal subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 367-376.
11. *Stenvinkel P, Bolinder J, Alvestrand A.* Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 38: 1042-1048.
12. *Baum M.* Evidence that parallel Na⁺-H⁺ and Cl⁻-HCO₃⁻ (OH⁻) antiporters transport NaCl in the proximal tubule. *Am J Physiol* 1987; 252: F338.
13. *Skott P, Vaag A, Bruun NE, et al.* Effect of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinaemic Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance. *Diabetologia* 1991; 34: 275-281.
14. *Friedberg CE, van Buren M, Bijlsma JA, Koomans HA.* Insulin increases sodium reabsorption in diluting segment in humans: evidence for indirect mediation through hypokalemia. *Kidney Int* 1991; 40: 251-256.
15. *Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A et al.* Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990; 39: 289-298.
16. *Stenvinkel P, Ottosson Seeberger A, Alvestrand A.* Renal haemodynamics and sodium handling in moderate renal insufficiency: The role of insulin resistance and dyslipidemia. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 5: 1751-1760.
17. *Stenvinkel P, Ottosson Seeberger A, Alvestrand A, Bolinder J.* Effect of insulin on renal sodium handling and renal haemodynamics in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol* 1995; 32: 230-234.
18. *Gans ROB, Bilo HJG, Nauta JJP, Poop-Snijders C, Heine RJ, Donker AJM.* Renal and cardiovascular effects of exogenous insulin in healthy volunteers. *Clin Sci* 1991; 80: 219-225.
19. *Hall JE, Brands MW, Mizelle HL, Gaillard CA, Hildebrandt DA.* Chronic intrarenal hyperinsulinaemia does not cause hypertension. *Am J Physiol* 1991; 260: F663-F669.
20. *Cohen AJ, McCarthy DM, Stoff JS.* Direct hemodynamic

- effect of insulin in the isolated perfused kidney. *Am J Physiol* 1989; 257: F580-F585.
21. *Miller JA, Abouchacra S, Zinman B, Skorecki KL, Logan A.* Atrial natriuretic factor counteracts sodium-retaining actions of insulin in normal men *Am J Physiol*. 1993; 265: R584-R590.
22. *Stenvinkel P, Saggat-Malik AK, Alvestrand A.* Renal haemodynamics and tubular sodium handling following volume expansion with sodium chloride and glucose in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 837-46.
23. *Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC.* The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27: 351-357.

Λέξεις κλειδιά:

Υπερinsουλιναιμία
Ινσουλινοαντοχή
Ευγλυκαιμική υπερinsουλιναιμική δοκιμασία
ινσουλινικού αποκλεισμού
Ιδιοπαθής υπέρταση
Νάτριο
Κάθαρση νατρίου
Λίθιο

Key Words:

Hyperinsulinemia
Insulin resistance
Euglycemic hyperinsulinemic
insulin clamp
Essential hypertension
Sodium
Sodium clearance
Lithium