

Φυσιολογική ρύθμιση της γλυκόζης

1.1 Προσαρμογή του μεταβολισμού της γλυκόζης στην κατανάλωση ενέργειας και παραγωγή του υποστρώματος	4
1.1.1 Το γλυκογόνο ως μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης.....	4
1.1.2 Διατήρηση της νορμογλυκαιμίας σε συνθήκες έλλειψης υδατανθράκων.....	6
1.2 Ινσουλίνη: Δομή και σύνθεση	7
1.2.1 Το γονίδιο της ινσουλίνης.....	10
1.1.2 Ινσουλινοπάθειες.....	11
1.3 Το β-κύτταρο	11
1.4 Η αλληλουχία των σημάτων στους υποδοχείς ινσουλίνης	17
1.4.1 Η μεταφορά της γλυκόζης.....	19
1.4.2 Η σύνθεση του γλυκογόνου.....	20
1.4.3 Η πρωτεϊνσύνθεση.....	21
1.5 Η γλυκαγόνη ως ανταγωνιστής της ινσουλίνης	21
1.5.1 Η αλληλουχία των σημάτων της γλυκαγόνης.....	25
1.5.2 Φυσιολογικές δράσεις της γλυκαγόνης.....	25
1.5.3 Κετογένεση.....	27
Βιβλιογραφία	28

1.1 Προσαρμογή του μεταβολισμού της γλυκόζης στην κατανάλωση ενέργειας και παραγωγή του υποστρώματος

Η ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού είναι μία σύμπλοκη διαδικασία ανταλλαγής μεταξύ ορμονών, εξωγενών διατροφικών παραγόντων και υποστρωμάτων, με στόχο την εξασφάλιση ενός σταθερού και επαρκούς εφοδιασμού όλων των οργάνων του σώματος. Η ινσουλίνη, τόσο στη φάση της απορρόφησης, όσο και στη μετά την απορρόφηση φάση, κατευθύνει ως ορμόνη-κλειδί την ανταλλαγή και τη διανομή των υποστρωμάτων. Η γλυκαγόνη, η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες και η αυξητική ορμόνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό, σε καταστάσεις αυξημένης ανάγκης σε γλυκόζη, όπως στη σωματική εργασία, στο στρες και ακόμη και ως αντίδραση σε υπογλυκαιμία. Σημαντικά όργανα για τη διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης είναι το ήπαρ και οι νεφροί, λόγω της ικανότητάς τους να παράγουν γλυκόζη, ο εγκέφαλος καθώς η γλυκόζη αποτελεί το βασικό του ενεργειακό υπόστρωμα, και τέλος οι μύες και το λίπος λόγω της ικανότητάς τους να αντιδρούν με την ινσουλίνη και να αποθηκεύουν γλυκόζη με τη μορφή του γλυκογόνου (S. Schulmann et al 1997: Jungermann u. Möhler 1980).

1.1.1 Το γλυκογόνο ως μορφή αποθήκευσης της γλυκόζης

Το γλυκογόνο αποτελεί τη σημαντικότερη μορφή αποθήκευσης των υδατανθράκων. Είναι ένα μακρομόριο, του οποίου οι κλάδοι συνδέονται με δεσμούς α -1,4 ή α -1,6 και το οποίο έχει μοριακό βάρος 10^9 ως 10^{11} . Το γλυκογόνο είναι εξαιρετικό υδρόφιλο και αποθηκεύει 1-2 gr ύδατος ανά gr γλυκογόνου. Για το λόγο αυτό, η αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή του γλυκογόνου είναι σχετικά αναποτελεσματική, καθώς αποδίδεται 1-2 cal ανά gr ενυδατωμένου γλυκογόνου αντί του θεωρητικού ποσού των 4 cal ανά gr.

Η μεγαλύτερη προτεραιότητα στον ενεργειακό μεταβολισμό είναι η εξασφάλιση της παροχής ενεργειακού υποστρώματος για τις λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επειδή ο εγκέφαλος διαθέτει μικρές μόνο ποσότητες γλυκογόνου και τριγλυκεριδίων, είναι εξαρτημένος, για επαρκή παραγωγή υποστρώματος, από το ήπαρ (σε ορισμένες περιστάσεις και από τους νεφρούς). Μετά το γεύμα, ο εγκέφαλος λαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειάς του από την οξειδωση της γλυκόζης. Επειδή είναι απαραίτητη η συνεχής παραγωγή γλυκόζης για τις ενεργειακές ανάγκες του εγκεφάλου, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι σύνθετοι μηχανισμοί, προκειμένου να διατηρείται το σάκχαρο του αίματος μεταξύ 55 και 140 mgr/dL. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης βλάπτουν τις λειτουργίες του κεντρικού νευρι-

κού συστήματος, ενώ υψηλότερες, προκαλούν απώλεια πολύτιμης ενεργειακά γλυκόζης και συνδέονται με την ανάπτυξη των απώτερων διαβητικών επιπλοκών με τη μορφή της αγγειοπάθειας.

Τρεις μηχανισμοί δρουν αποφασιστικά στη διατήρηση της νοργογλυκαιμίας μετά από λήψη υδατανθράκων (De Fronzo 1988):

- Η ρύθμιση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (γλυκονεογένεση)
- Η ρύθμιση της ηπατικής πρόσληψης γλυκόζης (γλυκογονοσύνθεση)
- Η ρύθμιση της πρόσληψης γλυκόζης από περιφερικούς ιστούς και κυρίως από τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό.

Η ινσουλίνη είναι το πρωταρχικό σήμα που ελέγχει την αποθήκευση και την ανταλλαγή της γλυκόζης και οδηγεί στην ελάττωση της γλυκόζης του αίματος. Παρόλο που η γλυκόζη αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα για την έκκριση της ινσουλίνης, η έκκριση αυτή είναι το αποτέλεσμα συντονισμού πολλαπλών παραγόντων. Αυτό είναι εμφανές, όταν συγκριθεί η ποσότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται όταν η ίδια ποσότητα γλυκόζης χορηγηθεί ενδοφλέβια και από το στόμα (Tillil et al 1988). Η από το στόμα χορηγούμενη γλυκόζη προκαλεί αρκετά πιο υψηλή έκκριση ινσουλίνης από όταν η ίδια γλυκαιμία προκαλείται με ενδοφλέβια χορήγηση. Η αιτία για αυτό είναι η απελευθέρωση γαστρεντερικών ορμονών (σεκρετίνη) καθώς και η διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος (παρασυμπαθητική νεύρωση των β-κυττάρων) που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης (Rasmussen et al 1990). Η αύξηση της ινσουλίνης και της γλυκόζης στο αίμα της πυλαίας φλέβας, ελαττώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, έτσι ώστε να προσλαμβάνεται καθαρή γλυκόζη από το ήπαρ. Μετά από απορρόφηση μεγάλου ποσού γλυκόζης και πτώση των επιπέδων της στο πλάσμα, το ήπαρ αναλαμβάνει και πάλι την παραγωγή γλυκόζης για τη διατήρηση της νορμογλυκαιμίας. Επειδή με την ινσουλίνη όχι μόνο καταστέλλεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ το ήπαρ μπορεί να προσλάβει γλυκόζη, η συνεισφορά του ήπατος στην ομοιοστάση της γλυκόζης μετά το γεύμα είναι ουσιώδης.

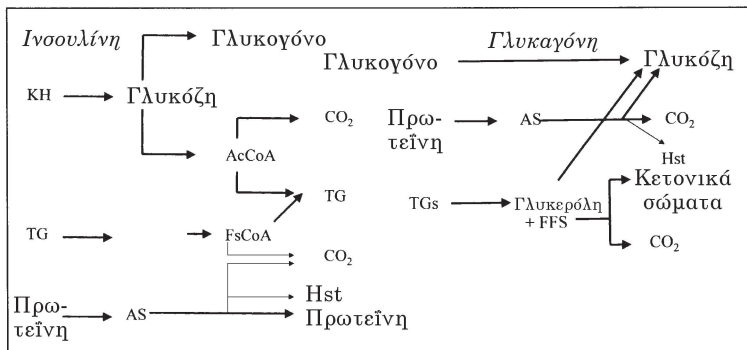
Εκτός από το ήπαρ, η πρόσληψη γλυκόζης από τους μύς και το λιπώδη ιστό είναι επίσης σημαντική. Η πρόσληψη αυτή εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα και λιγότερο από την ίδια την υπεργλυκαιμία. Η ινσουλίνη διεγείρει τους μεταφορείς της γλυκόζης (Glut 4 και ορισμένες φορές Glut 1) στην κυτταρική μεμβράνη, με συνέπεια την αύξηση της πρόσληψης της γλυκόζης από τους μύς και το λιπώδη ιστό. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης με ενεργοποίηση της γλυκογονοσύνθεσης, έτσι ώστε περισσότερη γλυκόζη να αποθηκεύεται ως γλυκογόνο, αλλά και με διέγερση της πυροσταφυλικής δεϋδρογενά-

σης, έτσι ώστε να αυξάνεται πολλαπλάσια η οξειδωση της γλυκόζης. Όσο περισσότερη γλυκόζη απορροφάται, τόσο περισσότερο αυξάνεται η πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ, τους μύες και το λιπώδη ιστό, δεδομένου ότι ο εγκέφαλος προσλαμβάνει γλυκόζη με περίπου σταθερό ρυθμό.

1.1.2 Διατήρηση της νορμογλυκαιμίας σε συνθήκες έλλειψης υδατανθράκων

Η πτώση των επιπέδων ινσουλίνης του πλάσματος οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τους περιφερικούς ινσουλινοεαίσθητους ιστούς (μύες και λιπώδης ιστός) και σε υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων στο γενικότερο ενεργειακό μεταβολισμό. Ωστόσο, ένας ενήλικας χρειάζεται κατά μέσο όρο ένα ρυθμό εναπόθεσης γλυκόζης στους ιστούς περίπου 7-10 gr/h. Οι αποθήκες ελεύθερης γλυκόζης στον εξωκυττάριο χώρο είναι αρκετά περιορισμένες (15-20 gr) και επαρκούν για να καλύψουν την ανάγκη σε γλυκόζη για 2-3 h. Αυτό σημαίνει πως για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα θα πρέπει να παραχθεί γλυκόζη σε επαρκείς ποσότητες, 4-5 h μετά τη λήψη τροφής, το ήπαρ κινητοποιεί τις αποθήκες γλυκογόνου, αποδίδοντας γλυκόζη στην κυκλοφορία. Αυτό οφείλεται στην ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης στην κυκλοφορία της πυλαίας φλέβας, ενισχύεται δε από την αύξηση των επιπέδων της γλυκαγόνης. Μόνο το ήπαρ και ο νεφρός διατηρούν σημαντική δραστηριότητα της γλυκοζο-6-φωσφατάσης και είναι σε θέση με την κινητοποίηση του γλυκογόνου και τη γλυκονογένεση να αποδώσουν γλυκόζη στην κυκλοφορία. Ο μυϊκός ιστός, ο οποίος αποτελεί το 25-30% της συνολικής μάζας του ανθρώπινου σώματος και μπορεί να αποθηκεύσει μέχρι 300 gr γλυκογόνου, δεν διαθέτει αυτό το ένζυμο, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να συνεισφέρει άμεσα στη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Λόγω της περίπου σταθερής πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς, τα ηπατικά αποθέματα γλυκογόνου, εξαντλούνται μέσα σε λίγες ώρες, έτσι ώστε την πλήρη παραγωγή γλυκόζης να αναλαμβάνει η γλυκονογένεση. Αυτό γίνεται δυνατό με επιτάχυνση της πρωτεολυτικής αποδόμησης των πρωτεϊνών και με την αυξημένη πρόσληψη γλυκοπρωτεϊνικών αμινοξέων (Εικ. 1.1α).

Σε παρατεταμένη νηστεία, εμφανίζεται στο μεταβολισμό μία επιπλέον μεταβολική οδός: η αυξημένη χρησιμοποίηση λιπών για την κετογένεση έχει ως αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να χρησιμοποιεί για τον ενεργειακό του μεταβολισμό όλο και περισσότερο τα κετονικά σώματα (β-υδροξυβουτυρικό και ακετοξεικό οξύ) αντί για τη γλυκόζη. Η παραγωγή γλυκόζης με γλυκονογένεση από αμινοξέα και πρωτεΐνες έρχεται με αυτόν τον τρόπο σε δεύτερη μοίρα (Εικ. 1.1β).



Εικ. 1.1α Γενικά η ροή των υποστρωμάτων κατά την φάση της απορρόφησης β Φάση μετά την απορρόφηση. TG=τριγλυκερίδια, KH=υδατάνθρακες, Hst=ουρία, AS=αμινοξέα, ChyloM=χυλομικρά (Jungermann u. Möhler 1980)

1.2 Ινσουλίνη: Δομή και σύνθεση

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1921 (Bliss 1982) δημιούργησε μία νέα εποχή για τη θεραπεία του διαβήτη, αλλά και για την κατανόηση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η ινσουλίνη είναι μία μικρή σφαιρική πρωτεΐνη (μοριακό βάρος: 5,800 d), η οποία αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες την α και τη β, που ενώνονται μεταξύ τους με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς (Εικ. 1.2). Παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans και δρα σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων-στόχων (Docherty u. Steiner 1997).

Η ινσουλίνη προέρχεται από ένα προμόριο την προ-προϊνσουλίνη, της οποίας το αμινοτελικό άκρο αποτελείται από μία αλυσίδα 24 υδρόφοβων αμινοξέων που συνιστούν την αλληλουχία-σήμα για τη μεταφορά της πρωτεΐνης από το σημείο της βιοσύνθεσης στο κυττόσολιο, στα εκκριτικά κοκκία (Εικ. 1.3). Από την προ-προϊνσουλίνη προκύπτει, μετά τη μεταφορά, με απόσπαση της αλληλουχίας-σήματος, η προϊνσουλίνη η οποία γρήγορα αναδιπλώνεται και σχηματίζει με τη συμμετοχή πρωτεϊνικών θειο-αναγωγασών τους δισουλφικούς δεσμούς που της δίνουν τη σταθερή δευτεροταγή και τεταρτοταγή δομή. Στη συνέχεια της διαδικασίας, το μόριο της προϊνσουλίνης μεταφέρεται στην cis-περιοχή της συσκευής Colgi. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης στα εκκριτικά κοκκία, προέρχεται από την προϊνσουλίνη, κατό-