

Αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο ρόλος της κυτταρικής μεμβράνης

Περίληψη

X. Κανδηλώρος

Οι μοριακές ανωμαλίες που είναι υπεύθυνες για την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να εντοπιστούν σε διάφορα επίπεδα της ινσουλινικής δράσης. Πολλές μελέτες in vitro και in vivo έδειξαν μία σχέση μεταξύ των μεταβολών της κυτταρικής μεμβράνης αφ' ενός, και της σύνδεσης της ινσουλίνης στον υποδοχέα της, καθώς και της δράσης της ινσουλίνης αφ' ετέρου. Αυτές οι αλλαγές αφορούν την δυναμική (ρευστότητα μεμβράνης) και την δομή (σύνθεση λιπιδίων) της κυτταρικής μεμβράνης. Ο εμπλουτισμός καλλιεργητικού υλικού και η διαίτα οδηγούν, με μικρές διαφορές, στα ίδια αποτελέσματα: η χοληστερόλη και τα κεκορεσμένα λιπαρά οξέα μειώνουν την ρευστότητα μεμβράνης, την σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της και την δράση της ινσουλίνης, ενώ η χρήση των ω-6 και των ω-3 λιπαρών οξέων έχει αντίθετο αποτέλεσμα. Τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης είναι επίσης κατά πάσα πιθανότητα σημαντικοί παράγοντες στον έλεγχο της δράσης της ινσουλίνης. Η κυτταρική μεμβράνη λοιπόν, φαίνεται να παίζει κάποιον ρόλο στην ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης, και αυτό μπορεί να είναι μία ανωμαλία είτε επίκτητη, αποτέλεσμα της διαίτας, είτε γενετική.

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

Πρόκειται για ένα σύνδρομο, που έχει άμεση σχέση με την παχυσαρκία, τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (ΣΔ τύπου II), την υπέρταση, την δυσλιπιδαιμία και την πρόωρη αθηρωμάτωση¹.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκύπτει από την δράση πολυάριθμων γενετικών και επίκτητων παραγόντων. Η αύξηση του επιπολασμού της, παράλληλα με την οικονομική ευημερία στα βιομηχανικά κράτη, οδηγεί στην υπόθεση ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής παίζει έναν σημαντικό ρόλο.

Διατροφή πλούσια σε λίπος, και ειδικότερα σε κεκορεσμένα λιπαρά οξέα (ΛΟ), μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην δράση της ινσουλίνης². Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να γίνει διαμέσου μεταβολών της μεμβράνης των κυττάρων, εφ' όσον είναι αποδεκτό ότι το περιεχόμενο των ΛΟ της διαίτας καθορίζει ποσοτικά την σύνθεση των ΛΟ της μεμβράνης των κυττάρων^{3,4}.

Οι μοριακές ανωμαλίες οι οποίες είναι υπεύθυνες για την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να εντοπιστούν σε διάφορα επίπεδα της ινσουλινικής δράσης¹:

1. Στην σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα.
2. Στην ενδοκυττάρια επαγωγή του μηνύματος.
3. Στα συστήματα μετασχηματισμού και μέγθυνσης του ορμονικού σήματος.

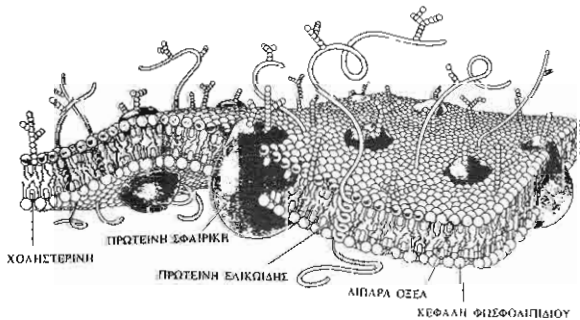
Αξιζει να υπογραμμισθεί το γεγονός ότι ο ινσουλινικός υποδοχέας και ο μεταφορέας γλυκόζης είναι και οι δύο πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. Λειτουργικά μόρια της κυτταρικής μεμβράνης είναι εξ' άλλου και οι φωσφοϊνοσιτόλες και τα σφιγγολιπίδια, δύο οικογένειες οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στην ενδοκυττάρια επαγωγή της ινσουλινικής δράσης¹.

Η παρούσα ανασκόπηση θα εξετάσει την πιθανή συμβολή των δυναμικών και των δομικών μεταβολών της κυτταρικής μεμβράνης στην παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Δομή της κυτταρικής μεμβράνης

Η κυτταρική μεμβράνη δεν λειτουργεί σαν ένα απλό περίβλημα του κυτταροπλάσματος, αλλά συμμετέχει ενεργά στον έλεγχο του ενδοκυττάριου μεταβολισμού. Ρυθμίζει την είσοδο και την έξοδο θρεπτικών ουσιών, ορμονών και προϊόντων του μεταβολισμού, που είτε χρησιμοποιεί, είτε παράγει το κύτταρο κατά την λειτουργία του⁶.

Η κυτταρική μεμβράνη των θηλαστικών ζώων αποτελείται από διπλό στρώμα λιπιδίων ανάμεσα στα οποία βρίσκονται οι πρωτεΐνες (Εικ. 1). Μεταξύ των διαφόρων ενδομεμβρανικών πρωτεϊνών οι οποίες λειτουργούν, άλλες σαν υπο-

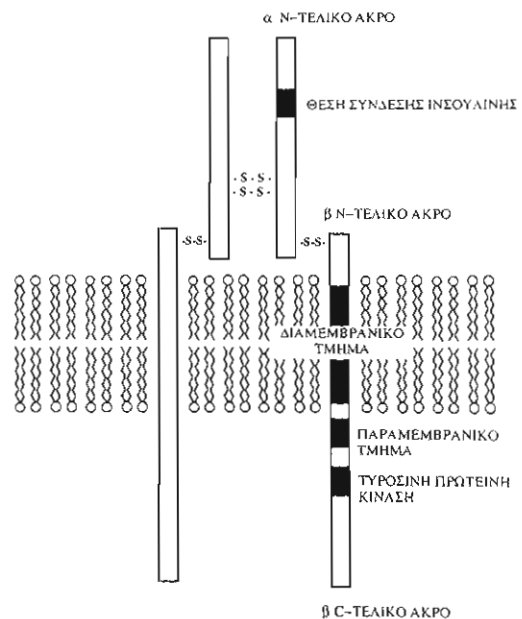


Εικ. 1. Η κυτταρική μεμβράνη (τροποποίηση σχήματος του M.S. Bretscher. *The Molecules of the cell membrane. Scientific American*, 1985; 253: 86-90).

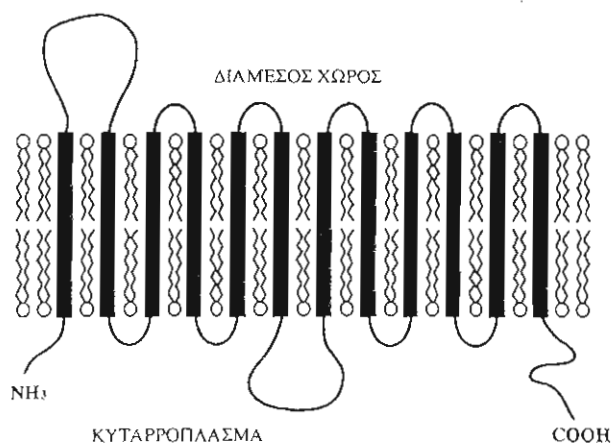
δοχείς, άλλες σαν κανάλια ή αντλίες ιόντων και άλλες σαν ένζυμα⁷, θα εξετάσουμε πιο διεξοδικά δύο: τον υποδοχέα ινσουλίνης και τον μεταφορέα γλυκόζης.

Ο υποδοχέας ινσουλίνης είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία υπάρχει σε όλα τα κύτταρα, άλλοτε σε μικρό αριθμό, όπως στο ερυθρό αιμοσφαίριο (περίπου 40), άλλοτε σε μεγάλο, όπως στα λιποκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα (περίπου 200.000 σε κάθε κύτταρο⁸). Η δομή του υποδοχέα είναι τετραμερής με δύο α-υπομονάδες και δύο β-υπομονάδες. Οι α-υπομονάδες είναι εξ' ολοκλήρου εξωκυττάριες και περιέχουν την θέση σύνδεσης της ινσουλίνης κοντά στο αμινοτελικό άκρο. Οι β-υπομονάδες αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο τμήμα συνδεδεμένο με τις α-υπομονάδες με την βοήθεια δισουλφιδικών δεσμών (Εικ. 2), ένα διαμεμβρανικό τμήμα 23 αμινοξέων, πολλά από τα οποία είναι υδρόφοβα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα, στο οποίο βρίσκεται και η περιοχή η οποία εκδηλώνει δραστηριότητα τυροσινικής πρωτεϊνοκινάσης.

Ο μεταφορέας γλυκόζης είναι και αυτός γλυκοπρωτεΐνη, αποτελούμενη από 12 ενδομεμβρανικές έλικες συνδεδεμένες μεταξύ τους με εξωμεμβρανικούς κρίκους⁹ (Εικ. 3). Πέντε τύποι αυτού του μεταφορέα έχουν περιγραφεί (GLUT 1 έως 5), οι οποίοι διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την κατανομή τους στους διάφορους ιστούς. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν μόνον τον τύπο GLUT1, ενώ τα μυοκύτταρα και τα λιποκύτταρα



Εικ. 2. Ο υποδοχέας ινσουλίνης.



Εικ. 3. Ο μεταφορέας γλυκόζης.

τους τύπους GLUT1 στην κυτταρική μεμβράνη και GLUT4 σε ενδοκυττάρια δεξαμενή μικροσωματίων. Η επέμβαση της ινσουλίνης είναι απαραίτητη προκειμένου να μεταφερθούν οι GLUT4 από το κυτταρόπλασμα στην κυτταρική μεμβράνη.

Τα βασικά λιπίδια της μεμβράνης είναι η χοληρεστόλη (60%), ως επί το πλείστον σε μορφή όχι εστεροποιημένη και τα φωσfolιπίδια. Τα φωσfolιπίδια αποτελούνται από μία υδρόφιλη κεφαλή (χολίνη, σερίνη, αιθανολαμίνη, ινοσιτόλη) και ένα υδρόφοβο άκρο που περιλαμβάνει δύο μόρια ΛΟ, άλλα κεκορεσμένα και άλλα ακόρεστα.

Η κυτταρική μεμβράνη έχει δύο στιβάδες φωσfolιπιδίων με τα υδρόφοβα άκρα τους προσανατολισμένα προς το κέντρο της μεμβράνης και τις υδρόφιλες κεφαλές προς το εξωτερικό τμήμα της μεμβράνης, δηλαδή τον διάμεσο χώρο από την μία πλευρά και το κυτταρόπλασμα από την άλλη (Εικ. 3). Οι δύο στιβάδες διαφέρουν ως προς τον τύπο φωσfolιπιδίων. Στην εξωτερική κυριαρχούν η φωσφατιδυλο-χολίνη και η σφιγγομυελίνη, ενώ στην εσωτερική, η φωσφατιδυλο-σερίνη, η φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη και η φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη¹⁰.

Ρευστότητα μεμβράνης

Σε φυσιολογική θερμοκρασία οι κυτταρικές μεμβράνες, σύμφωνα με την θεωρία των Singer και Nicolson¹¹, δεν έχουν σταθερή υφή, αλλά είναι κινούμενες δομές. Αυτό σημαίνει ότι τα σωματίδια της μεμβράνης μπορούν να υφίστανται μερικές περιορισμένου εύρους κινήσεις, όπως: επί τόπου περιστροφή, πλάγια μεταφορά, ή και

διακίδυση από τη μία στιβάδα στην άλλη⁷. Ορίζουμε ως ρευστότητα μεμβράνης το σύνολο αυτών των μετακινήσεων των μορίων της μεμβράνης. Πολλές μέθοδοι έχουν δοκιμαστεί για να μετρήσουν κατά κάποιον τρόπο την ρευστότητα μεμβράνης. Η πιο διαδεδομένη είναι η μέτρηση του πολωμένου φθορισμού υπό σταθερές συνθήκες⁷.

Η ρευστότητα της μεμβράνης επηρεάζεται από τους ακόλουθους παράγοντες: την σύσταση της μεμβράνης, πλασματικούς παράγοντες και εξωγενείς παράγοντες, όπως η αλκοόλη¹² και τα φάρμακα (π.χ.: μετφορμίνη¹³, γλιβουρίδη¹⁴ κλπ.). Έχουν επίσης αναφερθεί διαταραχές της ρευστότητας μεμβράνης σε πολλές ασθένειες, όπως ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης¹⁵, οι δυσλιπιδαιμίες¹⁶ και η παχυσαρκία¹⁷.

Επίδραση της σύστασης και της ρευστότητας της μεμβράνης στη λειτουργία της ινσουλίνης

Προκειμένου να μελετηθεί ο ρόλος της μεμβράνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη, προκλήθηκαν αλλαγές στην δομή και δυναμική της μεμβράνης με δύο μεθόδους: *in vivo* κατόπιν διαίτης με διαφορετικό περιεχόμενο σε ΛΟ και *in vitro* μετά από εμπλουτισμό του καλλιεργητικού υλικού σε διαφορετικά ΛΟ. Οι σημαντικότερες μετατροπές της σύστασης των ΛΟ της κυτταρικής μεμβράνης που επετεύχθησαν συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Επίδραση των μεταβολών της διαίτης και του καλλιεργητικού υλικού στην σύσταση της μεμβράνης σε λιπίδια

Δίαιτα ή εμπλουτισμός καλλιεργητικού μέσου	Μεταβολές της μεμβράνης			
	ΚΛΟ	ΜΛΟ	ω-6 ΛΟ	ω-3 ΛΟ
ΚΛΟ	-	↑	↓↑	↓↑
ΜΛΟ	-	↑	-	↑
ω-6 ΛΟ	↑	↓	↑	↓
ω-3 ΛΟ	↓↑	↑	↓	↑

ΚΛΟ: κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, ΜΛΟ: μονοακόρεστα λιπαρά οξέα.

Τα ευρύτερα χρησιμοποιημένο μονοακόρεστο οξύ ήταν το ολεϊκό οξύ (C18:1 n-9). Για τον εμπλουτισμό ή την δίαιτα χρησιμοποιήθηκε κυρίως το λινολεϊκό οξύ (C18:2 ω-6), ενώ εντός της μεμβράνης μετρήθηκε το αραχιδονικό οξύ (C20:4 ω-6)..

Πολλές έρευνες όμως έγιναν και στην παράλληλη με τις αλλαγές της σύστασης, λειτουργία του υποδοχέα ινσουλίνης, του μεταφορέα γλυκόζης καθώς και τις ινσουλινο-εξαρτώμενες λειτουργίες του κυτταρικού μεταβολισμού. Τα αποτελέσματα είναι αποσπασματικά, ετερογενή και επηρεασμένα από τον τύπο του εξεταζόμενου κυττάρου, την χρήση διαίτας ή κυτταρικής καλλιέργειας, το είδος και το εύρος των μετατροπών της κυτταρικής μεμβράνης.

In vitro μελέτες (Πίν. 2).

Ο εμπλουτισμός με χοληστερόλη καλλιεργούμενων λεμφοκυττάρων τύπου IM-9 οδήγησε σε μείωση της ρευστότητας μεμβράνης και της σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της¹⁸. Η χρήση κυττάρων ηπατώματος οδήγησε στα ίδια συμπεράσματα¹⁹, ενώ αντίθετα το λινολεϊκό οξύ (C18:2 ω-6), ενώ προκάλεσε αύξηση της ρευστότητας και αύξηση του αριθμού των υποδοχέων υψηλής συγγένειας, προκάλεσε μείωση της σύνθεσης του γλυκογόνου²⁰. Γενικά ο εμπλουτισμός με λινολεϊκό οξύ οδήγησε σε αύξηση της ακορεστότητας των ΛΟ, αύξηση της ρευστότητας^{21,22} και της σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα^{21,22,23} στα περισσότερα μελετηθέντα κυτταρικά συστήματα, όχι όμως στα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁴ και τα 3T3-L1 ανώριμα λιποκύτταρα²⁵.

Εκτός από το λινολεϊκό οξύ, και ο εμπλουτισμός με ω-3 ΛΟ προκάλεσε αύξηση του αριθμού

των ακόρεστων δεσμών των λιπιδίων, αύξηση της σύνδεσης της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της στα L-6 μυοκύτταρα²² και αύξηση της καταλυτικής δράσης της τυροσινικής πρωτεϊνοκινάσης²⁶. Εξ' άλλου οι Kitagawa και συν.²⁷ έδειξαν ότι τα ω-3 ΛΟ αυξάνουν την ρευστότητα μεμβράνης αιμοπεταλίων βοός, πράγμα που επιβεβαιώσαμε με προσωπική μας μελέτη σε ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια (προσωπική ανακοίνωση στο 65ο συνέδριο φωτοβιολογίας, Παρίσι 1994). Η μελέτη όμως της επίδρασης των ω-3 ΛΟ επί της μεμβράνης δεν έγινε ποτέ παράλληλα με μελέτη της δράσης της ινσουλίνης απ' όσο γνωρίζουμε.

Σε αντίθεση με τα πολυακόρεστα ΛΟ, το trans-μονοακόρεστο ελαιϊδικό οξύ (C18:1 n-9) και τα κεκορεσμένα ΛΟ δεν βρέθηκαν να αυξάνουν την ρευστότητα της μεμβράνης^{27,30}. Εξ' άλλου τα κεκορεσμένα ΛΟ αποδείχτηκε ότι μειώνουν την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της και την μεταφορά γλυκόζης σε 3T3-L1 ανώριμα λιποκύτταρα²⁸. Σε μία εμπειριστατωμένη έρευνα οι Hunnicut και συν.²⁹ έδειξαν ότι η μεταφορά γλυκόζης στο εσωτερικό απομονωμένων λιποκυττάρων επίμυος ενεργοποιείται μετά από βραχεία παρουσία παλμιτικού οξέως (C16), ενώ ο μακροχρόνιος εμπλουτισμός με το ίδιο ΛΟ προξενούσε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η in vitro χρήση μονοακόρεστων ΛΟ τέλος, οδήγησε σε αντιφατικά αποτελέσματα, με την ρευστότητα μεμβράνης να είναι άλλοτε μειωμέ-

Πίνακας 2. Επίδραση των μετατροπών του καλλιεργητικού μέσου των κυττάρων στην σύσταση σε λιπίδια της μεμβράνης, την ρευστότητα της μεμβράνης, την σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα και την δράση της ινσουλίνης. Ανασκόπηση των ερευνών in vitro

Προστιθέν λιπίδιο	Καλλιεργούμενα κύτταρα	Λιπίδια μεμβράνης	PM		Δράση ινσουλίνης	Ref
			PM	ΣΙ		
Χοληστερόλη	IM-9 λεμφοκύτταρα		↓	↓		18
Χοληστερόλη	Ηπάτωμα	↓ χοληστερόλη	↓	↓	= σύνθεση γλυκογόνου	19,20
ΜΛΟ	Λιποκύτταρα επίμυος				↑ λιπογένεση	30
ΜΛΟ	Κύτταρα FE	↑ 18:1 n-9	↓	↓		21
ω-6	Ηπάτωμα	↑ ω-6, ↓ ΜΛΟ	↑	↑	↓ σύνθεση γλυκογόνου	19,20
ω-6	Κύτταρα FE	↑ ω-6	↑	↑		21
ω-6	L-6 μυϊκά κύτταρα	↑ ω-6	↑	↑		22
ω-6	3T3-L1	↑ ω-6, ↓ ΜΛΟ		↓		25

PM: ρευστότητα μεμβράνης, ΣΙ: σύνδεση ινσουλίνης, κύτταρα FE: Friend erythroleukemia cells, ΜΛΟ: μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, = : αμετάβλητο

νη²¹, άλλοτε αμετάβλητη³⁰, την λιπογένεση αυξημένη³⁰ και την μεταφορά γλυκόζης άλλοτε αυξημένη³¹ και άλλοτε αμετάβλητη²⁹.

Ιn vivo μελέτες (Πίν. 3)

Οι πλούσιες σε κεκορεσμένα ΛΟ δίαιτες φαίνεται ότι οδηγούν σε μείωση της δράσης της ινσουλίνης^{32,33}, αν και οι μεταβολές της σύστασης της μεμβράνης που προξενούν είναι ανομοιογενείς. Δίαιτα εμπλουτισμένη με trans-ΛΟ δεν προξένησε αλλαγές, ούτε στην ρευστότητα μεμβράνης, ούτε στην σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της σε ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια³⁴.

Αντίθετα, ο εμπλουτισμός της μεμβράνης λιποκυττάρων επίμυος με λινολεϊκό οξύ ύστερα από δίαιτα με ηλιέλαιο, είχε σαν αποτέλεσμα αύξηση της δέσμευσης της ινσουλίνης από τον υποδοχέα της και παράλληλη βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης^{33,35}. Πάντως σε λιποκύτταρα χοίρου δεν βρέθηκε αλλαγή της σύνδεσης της ινσουλίνης, παρά την αύξηση της ρευστότητας μεμβράνης³⁶. Σε ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια, η μείωση του περιεχομένου της μεμβράνης σε ω-6 ΛΟ, κατόπιν δίαιτας πτωχής σε ω-6 ΛΟ και με χαμηλή αναλογία πολυακόρεστων/κεκορεσμένων ΛΟ, οδήγησε σε πτώση της ρευστότητας μεμβράνης και της δέσμευσης της ινσουλίνης

από τον υποδοχέα της³⁷.

Η πλούσια σε ω-3 ΛΟ δίαιτα φαίνεται να βελτιώνει την σύνδεση³⁸ και την δράση της ινσουλίνης³⁹ σε πολλούς τύπους κυττάρων ινσουλινο-ευαίσθητων και μη, αλλά η μελέτη της ρευστότητας μεμβράνης οδήγησε σε αντιφατικά αποτελέσματα^{39,40,41}. Άξιο αναφοράς είναι το αποτέλεσμα της εργασίας των Filkova και συν.⁴², οι οποίοι απέδειξαν ότι ο εμπλουτισμός των ηπατοκυττάρων με ω-3 ΛΟ συσχετίστηκε με την δράση της ινσουλινο-ευαίσθητης πρωτεϊνοκινάσης C (PKC). Οι Storlien και συν. σε πολυάριθμες μελέτες παχύσαρκων επίμυων Zucker έδειξαν την σπουδαιότητα των μακρίας αλυσίδας ω-3 ΛΟ της δίαιτας στην δράση της ινσουλίνης³³, όμως άλλοι υποστηρίζουν ότι πρόκειται για φαινόμενο αναστρέψιμο με τον καιρό⁴³.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα, οι in vitro έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ρευστότητα της μεμβράνης σχετίζεται με την δέσμευση ινσουλίνης στον υποδοχέα της. Και οι δύο βρίσκονται μειωμένες υπό την επίδραση της χοληστερόλης και αυξημένες υπό την επίδραση των ακόρεστων ΛΟ ω-6. Οι in vivo έρευνες σε διάφορα ζώα και τον άνθρωπο οδήγησαν σε αντιφατικά αποτελέσματα ως προς την ρευστότητα μεμβράνης. Τα κεκορεσμένα ΛΟ είχαν ως επί το πλείστον τάση να ευνοούν την αντίσταση στην

Πίνακας 3. Επίδραση των μεταβολών της δίαιτας στην σύσταση σε λιπίδια της μεμβράνης, την ρευστότητα της μεμβράνης, την σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα και την δράση της ινσουλίνης. Ανασκόπηση των in vivo ερευνών σε διάφορα ζώα και τον άνθρωπο

Δίαιτα	Κύτταρα	Λιπίδια μεμβράνης	PM	ΣΙ	Δράση ινσουλίνης	Ref
ΚΛΟ	ΕΑ επίμυος	↑ ΜΛΟ —		↑		22
ΚΛΟ	Μυϊκά επίμυος	↑ ω-6, ↓ ω-3			↓	32
ΚΛΟ+ΜΛΟ	Λιποκύτταρα επίμυος	↑ ΚΛΟ, ↑ ΜΛΟ, ↓ ω-6		↓	↓	33
ω-6	ΕΑ επίμυος	↑ ω-6		↓		22
ω-6	Λιποκύτταρα χοίρου	↑ ω-6, ↓ ΜΛΟ	↑	=		36
ω-6	Λιποκύτταρα επίμυος	↑ ω-6, ↓ ΜΛΟ		↑	↑	35
ω-6	Λιποκύτταρα επίμυος	↑ ω-6		↑	↑	33
ω-6	Μυϊκά επίμυος				↓	32
ω-3	Λιποκύτταρα επίμυος	↑ ω-3			↑	42
ω-3	Ηπατοκύτταρα επίμυος		↑		↑	39
ω-3	Ερυθρά ανθρώπου		↑	↑		38
ω-3	Ερυθρά ΣΔ τύπου II	↑ ω-3, ↓ ω-6	=		↑	33

PM: ρευστότητα μεμβράνης, ΣΙ: σύνδεση ινσουλίνης, κύτταρα ΕΑ επίμυος: Ehrlich ascites cells, ΜΛΟ: μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ΚΛΟ: κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, = : αμετάβλητο.

ινσουλίνη, τα ω-6 ΛΟ δίνουν αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ τα ΛΟ ω-3 μάλλον βελτιώνουν την δράση της ινσουλίνης.

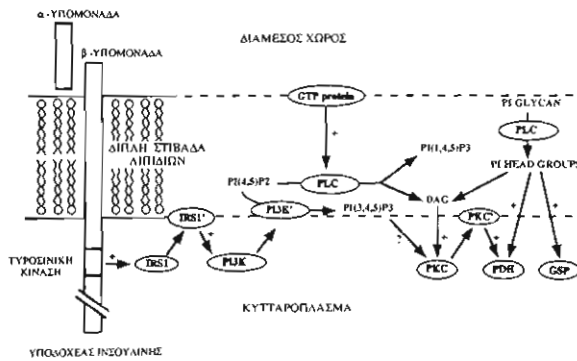
Είναι αξιοπαρατήρητο ότι η πλειονότητα των παλαιότερων άρθρων που αναφέρθηκαν παραπάνω μελέτησαν κυρίως την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της και λιγα μόνον ερευνήσαν αν υπήρχε αλλαγή της δράσης της ινσουλίνης, παράλληλα με ανωμαλίες της δομής και της δυναμικής της κυτταρικής μεμβράνης. Σύμφωνα με την υπόθεση της «ευνοϊκότερης ρευστότητας», το πόσο προσιτός είναι ένας υποδοχέας στην αντίστοιχη ορμόνη, ελέγχεται από την ρευστότητα των λιπιδίων της μεμβράνης, διά μέσου κατακόρυφων και πλάγιων μετακινήσεων του υποδοχέα μέσα στην μεμβράνη⁴⁵. Άλλοι πρότειναν την υπόθεση σύμφωνα με την οποία ο υποδοχέας υπάρχει σε δύο καταστάσεις με διαφορετική έκθεση στην ορμόνη ανάλογα με την ρευστότητα της μεμβράνης²². Οι περισσότερες όμως από αυτές τις μελέτες δημοσιεύθηκαν προ δεκαετίας, όταν η δομή του υποδοχέα της ινσουλίνης, οι ενδοκυττάριοι αγγελιοφόροι και τα συστήματα μεταφοράς γλυκόζης δεν ήταν ακόμη επαρκώς γνωστά. Τώρα που είναι πλέον δεδομένη η τετραμερής δομή του υποδοχέα και το ότι το σημείο σύνδεσης της ινσουλίνης βρίσκεται στο αμινοτελικό άκρο της εξ' ολοκλήρου εξωκυττάριας α-υπομονάδας, είναι δύσκολο να φανταστεί κανείς την επίδραση της δομής ή της ρευστότητας της μεμβράνης πάνω στην σύνδεση της ινσουλίνης. Το διαμεμβρανικό τμήμα της β-υπομονάδας αντίθετα θα μπορούσε να υποστεί μία τέτοια επίδραση, λόγω άμεσης γειτονίας με τα λιπίδια της μεμβράνης. Ο ρόλος όμως αυτού του τμήματος στην προώθηση του μηνύματος της ινσουλίνης, παραμένει άγνωστος. Εξ' άλλου είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι η πρωταρχική αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη στα παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου II εντοπίζεται σε μετα-υποδοχεακό επίπεδο, κυρίως στον μυϊκό ιστό.

Εκτός από τις μελέτες με εμπλουτισμό είτε *in vitro*, είτε *in vivo* της μεμβράνης με λιπίδια, έχουν δημοσιευθεί και πιο πρόσφατες εργασίες, οι οποίες εξετάζουν τις ανωμαλίες της μεμβράνης σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη υγιών ατόμων ή ασθενών. Οι Neufeld και συν.⁴⁶ απέδειξαν ότι η μειωμένη σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της σε λευκά αιμοσφαίρια που είχαν παρατηρήσει σε παχύσαρκα άτομα, βελτιωνόταν μετά από απίσχναση ύστερα από δίαιτα, με παράλληλη μείωση της σχέσης χολη-

στερόλης/φωσφολιπιδίων της μεμβράνης και αύξηση της ρευστότητας μεμβράνης. Αντιφατικά όμως ήταν τα αποτελέσματα επί των ιδίων αυτών παραμέτρων μετά από συνδυασμό δίαιτας με φυσική άσκηση. Οι προσωπικές μας εργασίες έδειξαν την ιδιαίτερη σημασία των αλλαγών των ποσοτικών σχέσεων των φωσφολιπιδίων στην δράση της ινσουλίνης. Παρατηρήσαμε ότι η σφιγγομυελίνη ήταν αυξημένη στα ερυθρά αιμοσφαίρια παχύσαρκων γυναικών με χαμηλή ρευστότητα μεμβράνης και υψηλή αντίσταση στην ινσουλίνη⁴⁷. Οι Borkman και συν.⁴⁸ μελέτησαν την σύσταση της μεμβράνης γραμμωτών μυών υγιών ατόμων και καρδιοπαθών. Βρήκαν μία ισχυρή θετική σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και του ποσοστού αραχιδονικού οξέος (C20:4 ω-6), του ολικού ποσοστού πολυακόρεστων ΛΟ, του μέσου βαθμού ακορεστότητας ΛΟ και του κλάσματος C20:4 ω-6 / C20:3 ω-6. Σε μία πρόσφατη έρευνα οι Vessby και συν.⁴⁹ παρατήρησαν μία αρνητική σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και του περιεχομένου σε παλμιτικό οξύ (C16:0) των φωσφολιπιδίων του γραμμωτού μυός ηλικιωμένων ατόμων. Τέλος, μία μελέτη με παχύσαρκους επίμυες Zucker έδειξε ότι η ρευστότητα μεμβράνης ήταν υψηλή, η συσχέτιση χοληστερόλης/φωσφολιπιδίων της μεμβράνης χαμηλή και ο βαθμός ακορεστότητας των ΛΟ αυξημένος σε υπερτροφικά λιποκύτταρα υπερευαίσθητα στην ινσουλίνη, ως προς την δραστηριότητα της τυροσινικής πρωτεϊνοκινάσης στους ινσουλινικούς υποδοχείς, την μεταφορά γλυκόζης και τον μεταβολισμό της γλυκόζης⁵⁰.

Σύγχρονες αντιλήψεις για την δράση της ινσουλίνης

Ένα πλούσιο δίκτυο μορίων, χημικών ενώσεων και ενζύμων είναι απαραίτητο για την δράση της ινσουλίνης^{1,5,8,51,52,53,54}. Μετά από την σύνδεση της ινσουλίνης στην α-υπομονάδα του υποδοχέα, η τυροσίνη κινάση της ενδοκυτταρικής περιοχής της β-υπομονάδας αυτοφωσφορυλιώνεται και ενεργοποιείται. Αυτό οδηγεί στην φωσφορυλίωση πολυάριθμων ενδοκυττάρια παραγώγων επί του μορίου τυροσίνης τους (Εικ. 4). Ένα από τα παράγωγα αυτά είναι και το υπόστρωμα του ινσουλινικού υποδοχέα (IRS1), μία πρωτεΐνη του κυτταροπλάσματος, η οποία μετά από αυτή την ενεργοποίηση, μετατοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη και μπορεί να συνδέσει ενδοκυττάρια



Εικ. 4. Ενδοκυττάριοι αγγελιοφόροι (*IRS1*: υπόστρωμα του ινσουλινικού υποδοχέα, *PI3K*: φωσφατιδυλο-ινσοιτόλη κινάση 3, *PLC*: φωσφολιπάση C, *GTP-binding protein*: GTP-συνδετική πρωτεΐνη, *PI (4,5) P2*: 4,5 δι-φωσφορική φωσφατιδυλο-ινσοιτόλη, *DAG*: διακυλο-γλυκερόλη, *PI GLYCAN*: φωσφατιδυλο-ινσοιτολ-γλυκάνη, *PI HEAD GROUPS*: ομάδες σημεινόμενες από φωσφοϊνσοιτιδία, *PKC*: πρωτεΐνη κινάση C, *PDH*: πυροσταφυλική αφυδρογονάση, *GSP*: φωσφατάση της συνθετάσης του γλυκογόνου).

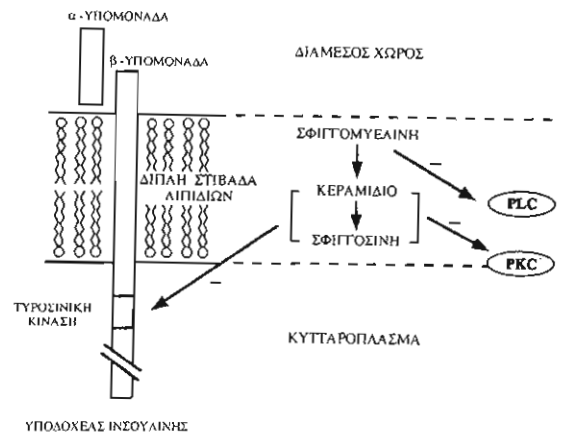
μόρια περιέχοντα SH₂ τμήματα. Ένα από αυτά είναι και το ένζυμο φωσφατιδυλο-ινσοιτόλη κινάση 3, η οποία με την σειρά της μεταφέρεται στην μεμβράνη και ενεργοποιείται. Η ενεργοποιημένη μορφή αυτού του ενζύμου καταλύει την φωσφορλίωση της φωσφατιδυλο-ινσοιτόλης και των παραγώγων της στην D-3 θέση. Τα φωσφολιπίδια της οικογένειας της ινσοιτόλης κατέχουν μια σημαντική θέση στην προαγωγή της δράσης της ινσουλίνης. Η φωσφολιπάση C ενεργοποιείται από την ινσουλίνη, πιθανόν μέσω του μεμβρανικού ενζύμου GTP-συνδετική πρωτεΐνη (GTP-binding protein) και υδρολύει το φωσφολιπίδιο 4,5 διφωσφορική φωσφατιδυλο-ινσοιτόλη σε διακυλο-γλυκερόλη (DAG). Αυτή είναι ένα ενδομεμβρανικό μόριο που ενεργοποιεί την PKC, κάνοντάς την να μετατοπιστεί από το κυτταρόπλασμα προς την κυτταρική μεμβράνη. Εξ' άλλου τα D-3 παράγωγα της φωσφατιδυλο-ινσοιτόλης, που αναφέρθηκαν παραπάνω, μπορεί να συμμετέχουν και αυτά στην μετατόπιση ορισμένων τύπων PKC προς την μεμβράνη⁵⁵. Η PKC τώρα έχει δράση που μιμείται την ινσουλίνη (insulin-like). Ενεργοποιεί την πυροσταφυλική αφυδρογονάση και πιθανώς επίσης την μεταφορά γλυκόζης⁵⁶. Άλλα παράγωγα της φωσφατιδυλο-ινσοιτόλης, όπως η φωσφατιδυλο-ινσοιτολ-γλυκάνη, οδηγούν μετά από υδρόλυση από την φωσφολιπάση C, σε ομάδες σημεινόμενες από φωσφοϊνσοιτιδία (PI head-groups)⁵⁷, που ενεργοποιούν τα ένζυμα: φω-

σφατάση της συνθετάσης του γλυκογόνου και πυροσταφυλική αφυδρογονάση.

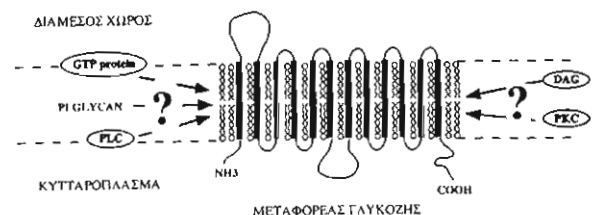
Εκτός όμως από την οικογένεια της φωσφατιδυλο-ινσοιτόλης, λαμβάνουν μέρος στην ρύθμιση της μεταγωγής του μηνύματος της ινσουλίνης και τα σφιγγολιπίδια (Εικ. 5). Η σφιγγομελίνη πιθανώς να αναστέλλει την φωσφολιπάση⁵⁸, ενώ τα παράγωγά της, δηλαδή η σφιγγοσίνη και το κεραμίδιο, αναστέλλουν την τυροσινική πρωτεϊνοκινάση⁵⁹ και την PKC⁶⁰.

Για τα υπόλοιπα τρία φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης (φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη, φωσφατιδυλο-σερίνη και φωσφατιδυλο-χολίνη) δεν έχουμε αρκετά στοιχεία, που να συνηγορούν υπέρ κάποιας υποβοήθησης της δράσης της ινσουλίνης.

Ο ακριβής μηχανισμός της διέγερσης της μεταφοράς της γλυκόζης από την ινσουλίνη, αν και διεξοδικά μελετημένος, παραμένει ασαφής (Εικ. 6). Η PKC⁵⁶, η GTP συνδετική πρωτεΐνη⁶¹, η φωσφατιδυλο-ινσοιτολ-γλυκάνη⁶¹, προτάθηκαν ως



Εικ. 5. Η ρύθμιση της δράσης της ινσουλίνης από τα σφιγγολιπίδια (*PLC*: φωσφολιπάση C, *PKC*: πρωτεϊνοκινάση C).



Εικ. 6. Υποθέσεις για την ρύθμιση του μεταφορέα της γλυκόζης (*PLC*: φωσφολιπάση C, *GTP-binding protein*: GTP-συνδετική πρωτεΐνη, *DAG*: διακυλο-γλυκερόλη, *PI GLYCAN*: φωσφατιδυλο-ινσοιτολ-γλυκάνη, *PKC*: πρωτεϊνοκινάση C).

πιθανές υποψήφιες ουσίες, για να εξηγήσουν την ενδογενή ρύθμιση της δραστηριότητας των μεταφορέων γλυκόζης.

Μοριακές βλάβες και αντίσταση στην ινσουλίνη

Ανωμαλίες υπεύθυνες για την αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν παρατηρηθεί σε πολλά στάδια του μεταβολισμού του κυττάρου (Πίν. 4). Μεταξύ αυτών θα αναφερθούμε μόνο σε όσες έχουν σχέση με την κυτταρική μεμβράνη.

1. Στο ΣΔ τύπου II η δράση της τυροσινικής πρωτεϊνοκινάσης είναι μειωμένη⁵. Αυτό όμως θα μπορούσε να είναι μία επίκτητη ανωμαλία, καθώς η απίσχανση αποκαθιστά την ενδογενή δραστηριότητα του υποδοχέα, όσον αφορά την αυτοφωσφορυλίωση των παραγώγων⁶⁴. Πρόσφατα οι Maddux και συν.⁶⁵ έδειξαν σε εργασία τους ότι η PC-1, μία γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμ-

βράνης, αναστέλλει την τυροσίνη κινάση του υποδοχέα και είναι αυξημένη στους ινοβλάστες και τους γραμμωτούς μύες μερικών ασθενών με ΣΔ τύπου II. Εξ' άλλου τα παράγωγα της σφιγγομυελίνης, σφιγγοσίνη και κεραμίδιο, αναστέλλουν την δράση της τυροσινικινάσης⁵⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο TNF-α, πρόσφατα αποδεδειγμένος σημαντικός παράγων αντίστασης στην ινσουλίνη⁶⁶, αυξάνει την διακίνηση, την υδρόλυση και την ανασύνθεση της σφιγγομυελίνης, οδηγώντας έτσι σε αύξηση του επιπέδου του κεραμιδίου⁶⁷. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι ο TNF-α δρα ως παράγων ινσουλινοαντίστασης διά μέσου της ενεργοποίησης της οδού της σφιγγομυελίνης.

2. Στον γραμμωτό μυϊκό ιστό επίμυος με ινσουλινοαντίσταση⁶⁸ και στον μυϊκό ιστό και το ήπαρ παχυσάρκων διαβητικών ποντικιών⁶⁹ παρατηρήθηκε μία πτώση κατά 80% της φωσφορυλίωσης του IRS-1, συγχρόνως με μία πτώση κατά 90% της δράσης της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης κινάσης³⁷⁰.

3. Η σφιγγομυελίνη, η οποία όπως είδαμε αναστέλλει την φωσφολιπάση C³⁸, ήταν αυξημένη σε μεμβράνες ερυθρών αιμοσφαιρίων παχυσάρκων γυναικών με ινσουλινοαντίσταση⁴⁷.

4. Η μετατόπιση στην μεμβράνη και ενεργοποίηση της PKC βρέθηκε μειωμένη σε καρδιακό ιστό παχυσάρκων επίμυων Zucker fa/fa⁷¹. Η φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη αφ' ενός⁷², και η σφιγγοσίνη και το κεραμίδιο αφ' ετέρου⁶⁰, φαίνεται να απενεργοποιούν την PKC, ενώ ο εμπλουτισμός της μεμβράνης ηπατοκυττάρων με ω-3 ΛΟ^{26,42} και μονοακόρεστα ΛΟ²⁶ αυξάνει την ενεργοποίηση από την ινσουλίνη της δράσης της PKC.

5. Εκτός από την ελαττωματική μετατόπιση των μεταφορέων της γλυκόζης από την ενδοκυττάρια δεξαμενή στην κυτταρική μεμβράνη⁷³, μία μείωση της ενδογενούς δράσης του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (GLUT 4) θα μπορούσε να εξηγήσει ένα μέρος από την ανώμαλη μεταφορά γλυκόζης στο γραμμωτό μυϊκό ιστό. Εφ' όσον όμως οι μιτώσεις του γόνου του μεταφορέα είναι σπάνιες (1-2%) στα άτομα με ΣΔ τύπου II⁵², αυτή θα μπορούσε να είναι μία επίκτητη ανωμαλία. Οι Sandra και συν.⁷⁴ παρατήρησαν ότι η προσθήκη σφιγγομυελίνης σε τμήματα κυτταρική μεμβράνης λιποκυττάρων επίμυος, ανασυγκροτημένα σε κύστεις φωσφολιπιδίων, ελάττωναν την δράση του μεταφορέα γλυκόζης κατά 57%.

Πίνακας 4. Διαταραχές της δράσης της ινσουλίνης σε κυτταρικό επίπεδο

Σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα

- Αυτορύθμιση του αριθμού υποδοχέων
- Ελαττωμένη ταχύτητα ενδοκυττάρωσης συμπλέγματος υποδοχέα-ινσουλίνης

Ενδοκυττάρια σήματα

- Μιτώσεις ή επίκτητες ανωμαλίες της δραστηριότητας της τυροσινικινάσης του υποδοχέα
- Μειωμένη ενεργοποίηση από την ινσουλίνη της φωσφορυλίωσης του IRS1
- Μειωμένη ενεργοποίηση της πρωτεϊνοκινάσης C
- Λειτουργικές ανωμαλίες των GTP-πρωτεϊνών
- Μείωση της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλ-γλυκάνης

Μεταφορά της γλυκόζης

- Κένωση, ή διαταραχή της μεταφοράς από το κυτταρόπλασμα στην μεμβράνη των μεταφορέων γλυκόζης ή/και διαταραχή της ενδογενούς δραστηριότητας των μεταφορέων

Ενδοκυττάρια ένζυμα του μεταβολισμού της γλυκόζης

- Μείωση της συνθετάσης του γλυκογόνου
- Μείωση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης

Συζήτηση

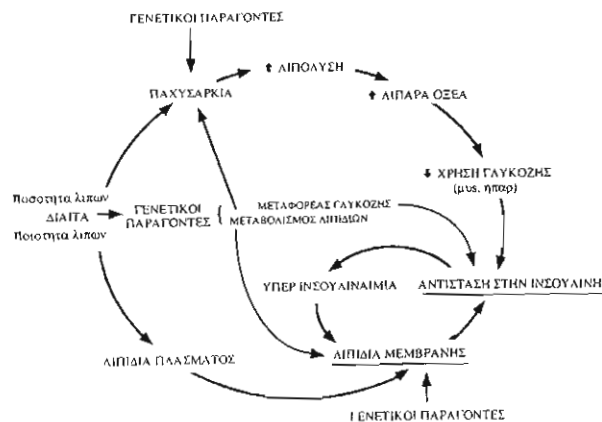
Τα δεδομένα από την βιβλιογραφία και οι προσωπικές μας έρευνες οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η κυτταρική μεμβράνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην δράση της ινσουλίνης και τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η ανασκόπηση των εργασιών πάνω σ' αυτό το θέμα αποδεικνύει ότι οι μεταβολές της δυναμικής (π.χ.: πτώση της ρευστότητας μεμβράνης) και της δομής της μεμβράνης, δηλαδή αύξηση των κεκορεσμένων λιπιδίων και της σφιγγομυελίνης, έχουν άμεση σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ ο εμπλουτισμός με ω-3 ΛΟ βελτιώνει την δράση της ινσουλίνης.

Αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να είναι γενετικής φύσης, παρούσες κατά την γέννηση του κυττάρου και την σύνθεση της μεμβράνης του (π.χ.: κατά την ερυθροποίηση), ή επίκτητες. Στην τελευταία περίπτωση, μπορεί να αφορούν τα ένζυμα που ρυθμίζουν τα λιπίδια της μεμβράνης (π.χ.: δεσατουράσες, μεθυλ-τρανσφεράσες, φωσφολιπάσες, τρανσακετυλάσες) ή να οφείλονται σε ανώμαλη ανταλλαγή με τα λιπίδια του πλάσματος. Δεδομένου ότι τα λιπίδια του πλάσματος επηρεάζονται άμεσα από την διαίτα, θα μπορούσαμε να φανταστούμε την ακόλουθη εξίσωση: λιπίδια διαίτας ⇒ λιπίδια πλάσματος ⇒ λιπίδια μεμβράνης ⇒ δράση ινσουλίνης.

Μέχρι πρόσφατα παρέμενε αποδεκτό ότι μόνον η σύσταση των ΛΟ της μεμβράνης μπορεί να επηρεάζεται από τα λιπίδια της διαίτας, ενώ αντίθετα τα φωσφολιπίδια δεν υφίστανται σημαντικές αλλαγές. Μερικές μελέτες όμως απέδειξαν ότι διαίτα πλούσια σε ακόρεστα ΛΟ (λινολεϊκό οξύ) οδηγεί σε μείωση του ολικού περιεχομένου φωσφολιπιδίων μεμβράνης, σαν αποτέλεσμα της πτώχευσης σε φωσφατιδυλο-χολίνη, φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνη και σφιγγομυελίνη^{75,76}. Αντίθετα, διαίτα πλούσια σε κεκορεσμένα λιπίδια οδηγεί σε αύξηση της φωσφατιδυλο-αιθανολαμίνης και της σφιγγομυελίνης. Ο εμπλουτισμός της διαίτας με ω-3 ΛΟ όμως, δεν είχε καμία επίδραση στα φωσφολιπίδια μεμβράνης⁷⁷.

Δεν πρέπει πάντως να λησμονούμε ότι η διαίτα μπορεί να επηρεάσει την δράση της ινσουλίνης και μέσα από δύο άλλους μηχανισμούς άσχετους με την μεμβράνη του κυττάρου (Εικ. 7):

- Κατ' αρχάς, διαίτα πλούσια σε λίπη, και ειδικότερα σε κεκορεσμένα λίπη, είναι γνωστό ότι οδηγεί σε υπερβολική αποθήκευση λίπους, που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία⁷⁸. Η υπερτρο-



Εικ. 7. Σχηματική παράσταση της παθογένειας της ινσουλινο-αντίστασης.

φία και η υπερπλασία των λιποκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα μία αύξηση της λιπόλυσης και του επιπέδου των ΛΟ στην κυκλοφορία, και παρεπόμενα στο ήπαρ και τον μυϊκό ιστό. Τα δύο αυτά όργανα όμως, έχουν τάση να οξειδώνουν κατά προτίμηση ΛΟ αντί για γλυκόζη, σύμφωνα με τον «κύκλο του Randle». Αυτό οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, με υπερινσουλιναίμια αφ' ενός, και αυξημένο επίπεδο ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων και VLDL-χοληστερόλης αφ' ετέρου⁷⁹.

- Κατά δεύτερον, είναι εδώ και λίγα χρόνια αποδεκτό ότι το περιεχόμενο σε λίπη της διαίτας μπορεί να επηρεάσει την έκφραση της γενετικής πληροφορίας. Συγκεκριμένα οι γόνι των ενζύμων της λιπογένεσης στα ηπατοκύτταρα απενεργοποιούνται με διαίτα πλούσια σε ω-3 και ω-6 ΛΟ⁸⁰, ενώ μια γενικά πλούσια σε λίπη διαίτα επιφέρει μείωση της έκφρασης του γόνου του μεταφορέα της γλυκόζης⁸¹. Τέλος, εμπλουτισμός της διαίτας με λινολεϊκό οξύ προξενεί πτώση της δράσης της Δ9 δεσατουράσης και αύξηση της Δ6 δεσατουράσης⁸². Αυτό είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον, καθότι στην παχυσαρκία έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες της δράσης των δεσατουρασών, που οδηγούν σε αύξηση της αποθήκευσης λίπους.

Αναπτύξαμε προηγουμένως μια θεωρία η οποία εξηγεί πώς οι ανωμαλίες της μεμβράνης θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ινσουλινο-αντίσταση και υπερινσουλιναίμια. Είναι όμως αναμφισβήτητο γεγονός ότι οι μεταβολές που παρατηρούνται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να είναι δευτερεύουσες σε γενετικές ανωμαλίες οφειλόμενες στην διαίτα, ή απλώς στην υπερινσουλιναίμια. Πολλές εργασίες έχουν

όντως αναφερθεί στην επίδραση της ινσουλίνης επί της ρευστότητας μεμβράνης *in vitro* και *in vivo* σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Άλλες από αυτές έδειξαν μία αύξηση^{83,84} και άλλες μία πτώση⁸⁵ της ρευστότητας. Εξ' άλλου η ινσουλίνη ενεργοποιεί και ένζυμα σημαντικά για τον μεταβολισμό των μεμβρανικών λιπιδίων, όπως τις δεσαστουράσες⁸⁶ και τις μεθυλ-τρανσφεράσες⁸⁷. Τέλος οι Macaulay και συν.⁸⁸ παρατήρησαν ότι η ινσουλίνη διεγείρει την διακίνηση της φωσφατιδυλο-χολίνης στα λιπαρά κύτταρα επίμυος, χωρίς επίδραση επί των υπολοίπων φωσφολιπιδίων της μεμβράνης.

Συμπέρασμα

Τα όσα γνωρίζουμε αναφορικά με την σχέση μεταξύ της δομής και της δυναμικής της μεμβράνης απ' ενός και της δράσης της ινσουλίνης απ' ετέρου, δεν μας επιτρέπουν να καθορίσουμε ένα ολοκληρωμένο «σενάριο» της γένεσης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στην επόμενη δεκαετία *in vitro* και *in vivo* μελέτες θα επιτρέψουν στους ερευνητές να καταλήξουν σε συμπεράσματα ως προς την επίδραση συστατικών της μεμβράνης, όπως η σφιγγομυελίνη, η χοληστερόλη και ο βαθμός ακορεστότητας των ΛΟ πάνω στην τυροσινικινάση του υποδοχέα, τους ενδοκυττάρους αγγειοφόρους της ινσουλίνης και τον μεταφορέα γλυκόζης.

Η μελέτη ινσουλινο-ευαίσθητων κυττάρων όπως τα λιποκύτταρα και τα μυοκύτταρα, υγιών ατόμων και ασθενών με ινσουλινο-αντίσταση, όπως ορισμένοι παχύσαρκοι, θα επιτρέψουν πιθανότατα να δοθεί μία απάντηση στο ερώτημα αν οι ανωμαλίες των λιπιδίων της μεμβράνης είναι το αποτέλεσμα της υπερινσουλιναϊμίας, ή αν είναι η αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη, είτε ως γενετικές ανωμαλίες, είτε ως επίκτητες.

Summary

Candiloros H. Insulin resistance: The membrane hypothesis. *Hellen Diabetol Chron* 1995; 2: 102-114.

Defects causing insulin resistance could be localized to any of the major phases of the insulin-action pathway. Several studies found a link between plasma membrane modifications and insulin-binding or insulin action *in vitro* and *in vivo*. These changes concern the dynamic (mem-

brane fluidity) as well as the structural state (lipid composition) of the cell membrane. *In vitro* medium supplementation and enrichment of diet led to quite the same results: cholesterol and saturated fatty acids seem to decrease membrane fluidity, insulin-binding and insulin action, whereas ω -6 and ω -3 fatty acids, give the opposite results. The phospholipid composition of the membrane could also be implicated in the control of insulin action. Therefore, the cell membrane could participate to the genesis of insulin resistance, either by acquired modifications induced by the diet, or by genetic defects.

Βιβλιογραφία

1. Kahn CR Causes of insulin resistance. *Nature*. 1995; 373: 384-385.
2. Hannah JS, Howard BV. Dietary fats, insulin resistance, and diabetes. *J Cardiovasc Risk*, 1994; 1: 31-37.
3. Pan DA, Storlien LH. Dietary lipid profile is a determinant of tissue phospholipid fatty acid composition and rate of weight gain in rats. *J Nutr*, 1993; 123: 512-519.
4. Clandinin MT, Cheema S, Field CJ, Garg ML, Venkatesan J, Clandinin TR. Dietary fat: exogenous determination of membrane structure and cell function. *FASEB J*. 1991; 5: 2761-2769.
5. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1993; 7: 785-873.
6. Berdanier CD. Role of membrane lipids in metabolic regulation. *Nutr Rev*. 1988; 46: 145-149.
7. Benga G, Holmes RP. Interactions between components in biological membranes and their implications for membrane. *Prog Biophys Mol Biol*, 1984; 43: 195-257.
8. White MF, Kahn CR. Mechanisms of insulin action. In: *Insulin resistance*. Moller DE. Chichester: eds John Wiley & Sons, 1993: 9-47.
9. Thorens B, Charron MJ, Lodish HF. Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care*. 1990; 13: 209-218.
10. Devaux PF. Static and dynamic lipid asymmetry in cell membranes. *Biochemistry*. 1991; 30, 5: 1163-1173.
11. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 1972; 175: 720-731.
12. Hrelia S, Lercker G, Biagi PI., Bordini A, Stefanini F, Zunarelli P, Rossi CA. Effect of ethanol intake on human erythrocyte membrane fluidity and lipid composition. *Biochem Int*. 1986; 12: 741-750.
13. Candiloros H, Denet S, Ziegler O, Muller S, Donner M, Drouin P. Effet de la metformine *in vitro* sur la fluidité membranaire des érythrocytes. *Diabete Metab*, 1994; 20: 18A.

14. Neufeld ND, Harris M, Corbo LM, Koduri A. Effect of glyburide in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1987; 36: 1351-1356.
15. Candiloros H, Muller S, Zeghari N, Donner M, Drouin P, Ziegler O. Decreased erythrocyte membrane fluidity in poorly controlled IDDM: influence of ketone bodies. *Diabetes Care*. 1995; 18: 549-551.
16. Muller S, Ziegler O, Donner M, Drouin P, Stoltz JF. Rheological properties and membrane fluidity of red blood cells and platelets in primary hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis*. 1990; 83: 231-237.
17. Beguinot F, Ivanontano D, Dulio C, Formisano S, Beguinot L, Maittoli P, Mancini M, Aloj SM. Alteration of erythrocyte membrane lipid fluidity in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985; 60: 1226-1230.
18. Ziegler O, Donner M, Dusch M, Humbert JC, Chiasson JL, Drouin P. Exogenous cholesterol reduces membrane fluidity and insulin binding in IM-9 lymphocytes. *Diabetologia*. 1993; 36: 204A.
19. Bruneau C, Staedel-Flaig C, Crémel G, Leray C, Beck JP, Hubert P. Influence of lipid environment on insulin binding in cultured hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 928: 287-296.
20. Bruneau C, Hubert P, Waksman A, Beck JP, Staedel-Flaig C. Modifications of cellular lipids induce insulin resistance in cultured hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 1987; 928: 297-304.
21. Ginsberg BH, Brown TJ, Simon I, Spector AA. Effect of the membrane lipid environment on the properties of insulin receptors. *Diabetes*. 1981; 30: 773-781.
22. Caudill T, Starich GH, Lardinois CK, Budhraj M. Skeletal muscle cells readily incorporate omega 6 and omega 3 fatty acid and this incorporation increases insulin receptor binding affinity. *Clin Res*. 1988; 36A.
23. Ginsberg BH, Jabour J, Spector AA. Effect of alterations in membrane lipid unsaturation on the properties of the insulin receptor of ehrlich ascites cells. *Biochim Biophys Acta*. 1982; 690: 157-164.
24. Bar RS, Dolash S, Spector AA, Kaduce TL, Figard PH. Effects of membrane lipid unsaturation in 373-L1 preadipocytes. *Clin Res*. 1981; 29: 732A.
25. Henson BE, Spector AA, Ginsberg RH. Decreased insulin binding with membrane lipid unsaturation in 373-L1 preadipocytes. *Clin Res*. 1981; 29: 732A.
26. Speizer LA, Watson MJ, Brunton LL. Differential effects of omega-3 fish oils on protein kinase activities in vitro. *Am Physiol Soc*. 1991; 261: E109-E114.
27. Kitagawa S, Endo J, Kametani F. Effects of long-chain cis-unsaturated fatty acids and their alcohol analogs on aggregation of bovine platelets and their relation with membrane fluidity change. *Biochim Biophys Acta*. 1985; 818: 391-397.
28. Grunfeld C, Baird KL, Kahn CR. Maintenance of 383-L1 cells in culture media containing saturated fatty acids decreases insulin binding and insulin action. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981; 103: 219-226.
29. Hunnicutt JW, Hardy RW, Williford J, MacDonald JM. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. *Diabetes*. 1994; 43: 540-545.
30. Shechter Y, Hems YI. Cis-unsaturated fatty acids induce both lipogenesis and calcium binding in adipocytes. *Biochim Biophys Acta*. 1984; 805: 89-96.
31. Pilch PF, Thompson PA, Czech MP. Coordinate modulation of D-glucose transport activity and bilayer fluidity in plasma membranes derived from control and insulin-treated adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 915-918.
32. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. *Diabetes*. 1991; 40: 280-289.
33. Van Amelsvoort JMM, Van Der Beek A, Stam JJ. Effects of the type of dietary fatty acid on the insulin receptor function in rat epididymal fat cells. *Ann Nutr Metab*. 1986; 30: 273-280.
34. Berlin E, Bhathena SJ, Judd JT, Clevidence BA, Peters RC. Human erythrocyte membrane fluidity and insulin binding are independent of dietary trans fatty acids. *J Nutr Biochem*. 1994; 5: 591-598.
35. Field CJ, Ryan EA, Thomson ABR, Clandinin MT. Diet fat composition alters membrane phospholipid composition, insulin binding, and glucose metabolism in adipocytes from control and diabetic animals. *J Biol Chem*. 1990; 265: 11143-11150.
36. Nicolas C, Benmansour M, Lhuillier C, Lecourtier MJ, Demarne Y. Effect of dietary manipulations on adipocyte plasma membrane structure and insulin receptor in pig. In: *Biomembranes et nutrition. Nutriments affectant la composition lipidique et les propriétés des membranes cellulaires*. eds Léger C.L., Béréziat G. Paris: INSERM. 1989; 521.
37. Berlin E, Bhathena SJ, Judd JT, Nair PP, Jones DY, Taylor PR. Dietary fat and hormonal effects on erythrocyte membrane fluidity and lipid composition in adult women. *Metabolism*. 1989; 38: 790-796.
38. Berlin E, Bhathena SJ, Judd JT, Nair PP, Bhagavan HN, Ballard-barbush R, Taylor PR. Effects of omega-3 fatty acid and vitamin E supplementation on erythrocyte membrane fluidity and insulin binding in adult men. *FASEB*. 1990; 3859: A931.
39. Popp-Snijders C, Schouten JA, Heine RJ, Van Der Meer J, Van Der Veen EA. Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res*. 1987; 4: 141-147.
40. Gibney MJ, Bolton-Smith C. The effect of a dietary supplementation on the n-3 polyunsaturated fat on platelet lipid composition, platelet function and platelet plasma membrane fluidity in healthy volunteers. *Br J Nutr*. 1988; 60: 5-12.
41. Damen J, De Widt J, Hilkmann H, Van Blitterswijk J. Effect of dietary lipids on plasma lipoproteins and fluidity of lymphoid cell membranes in normal and leukemic mice. *Biochim Biophys Acta* 1988; 943: 166-174.
42. Fickova M, Hubert P, Staedel C, Crémel G, Klimes I. The protein kinase activity of rat liver insulin receptor in

- relation to membrane fatty acid composition. In: *Bio-membranes et nutrition. Nutriments affectant la composition lipidique et les propriétés des membranes cellulaires*, edited by Léger CL, Béréziat G. Paris: INSERM, 1989: 524.
43. Luo J, Rizkallas SW, Boillot J, Chaib H, Bruzzo F, Chevalier A, Desplanque N, Dalix AM, Durand G, Slama G. Les effets d' un regime riche en acides gras polyinsaturés (ω -3) sur le métabolisme du glucose dans les adipocytes de rats insulino-résistants. *Diabete Metab* 1994; 20: 15 A.
 44. Ezaki O, Tsuji E, Momomura K, Kasuga M, Itakura H. Effects of fish and safflower oil feeding on subcellular glucose transport distributions in rat adipocytes. *Am Physiol Soc*. 1992: E94-E101.
 45. Shinitzky M. Membrane fluidity and cellular functions. In: *Physiology of membrane fluidity*, edited by Shinitzky M. Boca Raton: CRC Press, 1984: 1-53.
 46. Neufeld ND, Ezrin C, Corbo L, Long D, Bush MA. Effects of caloric restriction and exercise on insulin receptors in obesity: association with changes in membrane lipids. *Metabolism*. 1986; 35: 580-587.
 47. Candeloros H, Zeghari N, Ziegler O, Donner M, Drouin P. Insulin resistance and membrane abnormalities. *Lancet*. 1995; 345: 994-995.
 48. Borkman M, Storlien I.H, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med*. 1993; 28: 238-244.
 49. Vessby B, Tengblad S, Lithell H. Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men. *Diabetologia*. 1994; 37: 1044-1050.
 50. Guerre-Millo M, Guesnet P, Guichard C, Durand G, Lavau M. Alteration in membrane lipid order and composition in metabolically hyperactive fatty rat adipocytes. *Lipids*. 1994; 29: 205-209.
 51. Sheperd PR, Kahn BB. Cellular defects in glucose transport: lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In: *Insulin resistance*, Moller D.E. Chichester: eds John Wiley & Sons, 1993: 253-300.
 52. Seely BL, Olefsky JM. Potential cellular and genetic mechanisms for insulin resistance in the common disorders of diabetes and obesity. In: *Insulin Resistance*, Moller D.E. Chichester: eds John Wiley & Sons Ltd, 1993: 187-251.
 53. Häring HU, Mehnert H. Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia*. 1993; 36: 176-182.
 54. Taylor R. Insulin action 1991. *Clin Endocrinol*. 1991; 34: 159-171.
 55. Nakanishi H, Brewer KA, Exton JH. Activation of the zeta isozyme of protein kinase C by phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate. *J Biol Chem*. 1993; 268: 13-16.
 56. Ishizuka T, Cooper DR, Hernandez H, Buckley D, Standardert M, Farese RV. Effects of insulin on diacylglycerol-protein kinase C signaling in rat diaphragm and soleus muscles and relationship to glucose transport. *Diabetes*. 1990; 39: 181-190.
 57. Farese RV, Cooper DR. Potential role of phospholipid-signaling systems in insulin action and states of clinical insulin resistance. *Diabetes Metab Rev*. 1989; 5: 455-474.
 58. Dawson MC, Hemington N, Irvine RF. The inhibition of diacylglycerol-stimulated intracellular phospholipases by phospholipids with a phosphocholine-containing polar group. *Biochem J*. 1985; 230: 61-68.
 59. Arnold RS, Newton AC. Inhibition of the insulin receptor tyrosine kinase by sphingosine. *Biochemistry*. 1991; 30: 7747-7754.
 60. Hannun YA, Loomis CR, Merrill AH, Bell RM. Sphingosine inhibition of protein kinase C activity and of phorbol dibutyrate binding in vitro and in human platelets. *J Biol Chem*. 1986; 261: 12604-12609.
 61. Obermaier-Kusser B, Mühlbacher C, Mushack J, Seifler E, Ermel B, Machicao F, Schmidt F, Häring HU. Further evidence for a two-step model of glucose-transport regulation. *Biochem J*. 1989; 261: 699-705.
 62. Okada T, Kawano Y, Sakakibara T, Haseki O, Ue M. Essential role of phosphatidylinositol 3-kinase in insulin-induced glucose transport and antilipolysis in rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1994; 269: 3568-3573.
 63. Stralfors P. Insulin stimulation of glucose uptake can be mediated by diacylglycerol in adipocytes. *NATURE*. 1988; 335: 554-557.
 64. Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes*. 1994; 43: 1066-1083.
 65. Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sasson S, Youngren J, Fisher A, Spencer S, Grupe A, Henzel W, Stewart T.I, Reaven GM, Goldfine ID. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non insulin dependent diabetes mellitus. *NATURE*. 1995; 383: 448-451.
 66. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994; 43: 1271-1278.
 67. Yang Z, Costanzo M, Golde DW, Kolesnick RN. Tumor necrosis factor activation of the sphingomyelin pathway signals nuclear factor κ B translocation in intact HL-60 cells. *J Biol Chem*. 1993; 268: 20520-20523.
 68. Giorgino F, Chen JH, Smith RJ. Changes in tyrosine phosphorylation of insulin receptors and a 170,000 molecular weight nonreceptor protein in vivo in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats: effects of insulin and glucose. *Endocrinology*. 1992; 130: 1433-1444.
 69. Saad MJA, Araki E, Miralpeix M, Rotenberg PL, White MF, Kahn CR. Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1992; 90: 1839-1849.
 70. Folli F, Saad MJA, Backer JM, Kahn CR. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity and

- association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. *J Biol Chem*, 1992; 267: 22171-22177.
71. *Van de Werve G, Zaninetti D, Lang U, Valloiton MB, Jeanrenaud B.* Identification of a major defect in insulin-resistant tissues of genetically obese (fa/fa) rats. Impaired protein kinase C. *Diabetes*, 1987; 36: 310-314.
 72. *Slater SJ, Kelly MB, Taddeo FJ, Ho C, Rubin E, Stubbs CD.* The modulation of protein kinase C activity by membrane lipid bilayer structure. *J Biol Chem*, 1994; 269: 4866-4871.
 73. *Ugot B, Mithlbacher C, Carrascosa J, Obermaier-Kusser B, Seifler E, Mushack J, Pongratz D, Häring HU.* Subcellular distribution of GLUT 4 in the skeletal muscle of lean type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in the basal state. *Diabetologia*, 1992; 35: 456-463.
 74. *Sandra A, Fyler DJ, Marshall SJ.* Effects of lipids on the transport activity of the reconstituted transport system from rat adipocyte. *Biochim Biophys Acta*, 1984; 778: 511-515.
 75. *Momchilova A, Peikova D, Mechev I, Dimitrov G, Koumanov K.* Sensitivity of 5-nucleotidase and phospholipase A2 towards liver plasma membranes modifications. *Int J Biochem*, 1985; 17: 787-792.
 76. *Khuu Thi-Dinh KL, Demarne Y, Nicolas C, Lhuillery C.* Effect of dietary fat on phospholipid class distribution and fatty acid composition in rat fat cell plasma membrane. *Lipids*, 1990; 25: 278-283.
 77. *Popp-Snijders C, Schouten JA, Blitterswijk WJ, Van Der Veer EA.* Changes in membrane lipid composition of human erythrocytes after dietary supplementation of (n-3) polyunsaturated fatty acids. Maintenance of membrane fluidity. *Biochim Biophys Acta*, 1986; 854: 31-37.
 78. *Lessby B.* Nutrition, lipids and diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol*, 1995; 6: 3-7.
 79. *Després JP.* Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol*, 1991; 2: 5-15.
 80. *Clarke SD.* Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu Rev Nutr*, 1994; 14: 83-98.
 81. *Kahn BB.* Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. *J Nutr*, 1994; 124A: 1289S-1295S.
 82. *Pan DA, Hulbert AJ, Storlien LH.* Dietary fats, membrane phospholipids and obesity. *J Nutr*, 1994; 124: 1555-1565.
 83. *Biszcwaska M, Leyko W.* Effect of insulin on human erythrocyte membrane fluidity in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1983; 24: 311-313.
 84. *Dutta-Roy AK, Rav GK, Sinha AK.* Control of erythrocyte membrane microviscosity by insulin. *Biochim Biophys Acta*, 1985; 816: 187-190.
 85. *Juhan-Vague I, Rahmani-Jourdheuil D, Mihal Z, Roul C, Mouwraye Y, Aillaud MF, Vague P.* Correction by insulin added in vitro of abnormal membrane fluidity of the erythrocytes from type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1986; 29: 417-420.
 86. *El Boustani S, Causse JE, Descomps B, Monnier L, Mendy F, Crastes de Paulet A.* Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in human by deuterium labeling: effect of insulin. *Metabolism*, 1989; 38: 315-321.
 87. *Chiappe De Cingolani GF.* Phospholipid methyltransferase activity in diabetic rat fat cells: effect of isoproterenol and insulin. *Mol Cell Biochem*, 1992; 115: 97-103.
 88. *Mucantlay SL, Larkins RG.* Insulin stimulates turnover of phosphatidylcholine in rat adipocytes. *Mol Cell Biochem*, 1994; 136: 23-28.

Ευχαριστίες

Επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμότατα τον συνάδελφο κ. Φοίβο Γιαννακόπουλο για την σημαντική υποστήριξη που μου προσέφερε στην μετάφραση στα ελληνικά.