

Ο ρόλος των α-, δ- και PP κυττάρων στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης

I. Γιώβος

Είναι γνωστό από πολλά χρόνια ότι τα β-κύτταρα συνεργάζονται στενά στο νησιδιακό περιβάλλον με τους άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς που το απαρτίζουν καθώς και το ότι η έκκριση της ινσουλίνης από αυτά επηρεάζει αντίστοιχα την λειτουργία και τα εκκριτικά παράγωγα των κυττάρων αυτών. Στα μη-β κύτταρα υπάγονται τα κύτταρα α τα οποία εκκρίνουν το γλουκαγόνο, τα κύτταρα δ που εκκρίνουν την σωματοστατίνη και τα κύτταρα F που εκκρίνουν το παγκρεατικό πολυπεπίδιο. Πρόσφατα, έχουν περιγραφεί και κύτταρα τα οποία εκκρίνουν τη Γκρελίνη.

Τα κύτταρα α

Στην μετα-απορροφητική κατάσταση (ολονύκτια νηστεία) η διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης ρυθμίζεται από την ινσουλίνη, το γλουκαγόνο και τις κατεχολαμίνες. Η ινσουλίνη περιορίζει την νεφρική και ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ οι άλλες δύο την προάγουν. Ωστόσο η ηπατική παραγωγή γλυκόζης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και κατά τη μεταγευματική περίοδο διότι η ηπατική πρόσληψη γλυκόζης εξαρτάται από την παρουσία ινσουλίνης και γλουκαγόνου, τα οποία ισορροπούν την γλυκογονόλυση.

Οι παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης και γλουκαγόνου στην μεταγευματική περίοδο είναι οι ινκρετίνες, η ευαισθησία στην ινσουλίνη και ασφαλώς τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα. Τα α-κύτταρα στον ΣΔΤ2 παρουσιάζουν στοιχεία υπερέκκρισης, υπερβολική ανταπόκριση στην παρουσία αμινοξέων, μειωμένη ανταπόκριση στην υπογλυκαιμία και μη αποτελεσματική καταστολή στην υπεργλυκαιμία. Οι ακριβείς λόγοι της δυσλειτουργίας αυτής δεν είναι επαρκώς γνωστή. Η αδυναμία της αντίληψης των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης από τα α-κύτταρα δεν είναι επίσης γνωστή. Η μειωμένη έκκριση του GLP-1 και η αντίσταση του υποδοχέα της ινσουλίνης στο α- κύτταρο μπορεί να είναι η αιτία της παθολογικής αυτής ανταπόκρισης.

Σημαντικό ρόλο στην καταστολή της λειτουργίας των α-κυττάρων διαδραματίζει και η έκκριση σωματοστατίνης από τα κύτταρα δ. Η τροποποίηση της έκκρισης του γλουκαγόνου ήταν πάντοτε έμμεσος θεραπευτικός στόχος για τον ΣΔ και νεότερες στρατηγικές προσανατολίζονται προς αυτή την κατεύθυνση με ιδιαίτερο στόχο τον υποδοχέα του.

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας ΑΠΘ
Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου
Α' Παθολ. Κλινικής Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ
Θεσσαλονίκη

Τα κύτταρα δ

Τα κύτταρα δ προκύπτουν από κοινή πρόδρομη μορφή με τα κύτταρα β και οι βασικοί γονιδιακοί καθοριστές τους είναι οι

PDX-1 και TH. Άλλοι σπουδαίοι τελικοί καθοριστές είναι ο beta2, ο PAX6 και ο ISL-1. Τα κύτταρα δ παρουσιάζουν διαφορετικό ουδό ανταπόκρισης στην γλυκόζη από τους άλλους κυτταρικούς τύπους και διαφορετικά δρώμενα ιοντικής σύζευξης. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους περιλαμβάνουν υποδοχείς CICR(RyR3) καθώς και υποδοχείς CCKb. Υποδοχείς της SST(SSTR1-5) έχουν βρεθεί στα α- και β-κύτταρα και εξωγενώς χορηγούμενη SST ή ανάλογα της αναστέλλουν την γλυκοζοεξαοξωμένη έκκριση ινσουλίνης και την από την αργινίνη προκαλούμενη έκκριση γλουκαγόνου, τόσο in vitro όσο και in vivo. Ανοσοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα α- κύτταρα έχουν κύρια SSTR2 ενώ τα β-κύτταρα έχουν SSTR1 and SSTR5.

Μελέτες σε ποντικούς με έλλειψη SSTR (SSTR1, 2 or 5) καταδεικνύουν μεταβολές τόσο στην βασική όσο και στην διεγερόμενη έκκριση ινσουλίνης. Οι υποδοχείς λειτουργούν με G-πρωτεΐνες (GPCR) και προάγουν πολλαπλές ενδοκυττάρειες δράσεις. Η SST ενεργοποιεί διαύλους K^+ στα β-κύτταρα, προκαλώντας υπερπόλωση και καταστολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας, η οποία επηρεάζει την ασβεστιοεξαοξωμένη εξωκύτωση. Έκθεση των νησιδίων σε γλυκόζη ή σουλφονυλουρίες ενεργοποιεί τόσο τα β- όσο και τα δ- κύτταρα, και προκαλεί ινσουλινική εκκριτική ανταπόκριση, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί τοπική ελευθέρωση SST για να περιορίσει την ανταπόκριση. Η πρώτη φάση της ινσουλινικής έκκρισης βρέθηκε αυξημένη σε SST-/- νησίδα, υποδηλώνοντας μία άμεση ή έμμεση δράση μέσω διαύλων K^+ ευαίσθητων στο ATP. Το προτεινόμενο σήμερα μοντέλο παρακρινικής ρύθμισης της έκκρισης ινσουλίνης από την SST των δ-κύτταρων θεωρεί ότι η ενεργοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων των νησιδίων, παρουσία διεγερτικών συγκεντρώσεων γλυκόζης, θα αυξήσει την έκκριση ινσουλίνης τόσο με άμεσες δράσεις στο β-κύτταρο, όσο και έμμεσα, αποτρέποντας την ανασταλτική δράση του δ-κυττάρου ως συνέπεια της από την CCh-μεσολαβούμενης αναστολής της γλυκοζοεξαοξωμένης έκκρισης SST.

Η διέγερση του γλουκαγόνου από αργινίνη συνοδεύεται επίσης από ταυτόχρονη ενεργοποίηση των δ-κυττάρων και η ενδονησιδιακή ελευθέρωση SST περιορίζει την εκκριτική ανταπόκριση των α- κυττάρων. Τέλος, το παγκρεατικό σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αιμάτωσης των νησιδίων, επηρεάζοντας την ινσουλινική έκκριση. Η μέσω των AT1 υποδοχέων αγγειοσύσπαση είναι ο πιθανότερα ενεχόμενος μηχανισμός.

Τα κύτταρα F

Τα κύτταρα F αποτελούν το 1% περίπου του

κυτταρικού πληθυσμού των νησιδίων και παρουσιάζουν υψηλή πυκνότητα στην κεφαλή του παγκρέατος και ιδιαίτερα στην αγκιστροειδή απόφυση.

Τα επίπεδα του PP στο πλάσμα αυξάνουν μετά τα γεύματα σε αναλογία με το μέγεθος του γεύματος, καθώς και μετά την από την ινσουλίνη προκαλούμενη υπογλυκαιμία.

Τα αυξημένα επίπεδα του PP κατά την διάρκεια της υπογλυκαιμίας αποτελούν δείκτη της χολινεργικής ή παρασυμπαθητικής διέγερσης και δεν σχετίζονται με τον μεταβολικό ρόλο του PP κάτω από φυσιολογικές συνθήκες. Τα μεταγευματικά επίπεδα του PP πιθανώς σχετίζονται με τα φυσιολογικά σήματα κορεσμού τα οποία περιορίζουν την υπερφαγία και βοηθούν στην διατήρηση των μεσογευματικών περιόδων. Σχετικά με το τελευταίο, συστηματική χορήγηση του PP έχει δείχθει ότι μειώνει την πρόσληψη τροφής σε τρωκτικά. Περαιτέρω, χορήγηση του PP σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη.

Συνεπώς, τα κυκλοφορούντα επίπεδα του PP, αν και δεν αποτελούν μείζονα καθοριστή της ενεργειακής ισορροπίας, μπορεί να αποτελούν τμήμα των προσαγωγών σημάτων που μεταφέρουν μεταβολικές πληροφορίες σε ανώτερα κέντρα. Ωστόσο, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί των ανορεξιογόνων σημάτων του PP δεν είναι γνωστοί. Το PP και τα σχετικά με αυτό πεπτίδια PYY και NPY δεσμεύονται με υποδοχείς τύπου GPCR Y1-Y5 οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετικές συγγένειες για κάθε πεπτίδιο. Το PP δεσμεύεται στους υποτύπους Y4 και Y5. Συνεπώς, είναι πιθανόν ότι το PP ασκεί την δράση του μέσω αλληλεπίδρασης με κεντρικούς υποδοχείς ανταγωνιζόμενο τις ορεξιογόνες δράσεις του NPY.

Βιβλιογραφία

1. Dunning BE, Gerich JE. The Role of α -Cell Dysregulation in Fasting and Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes and Therapeutic Implications. *Endocr Rev* 2007; 28: 253-83.
2. Raju B, Cryer PE. Mechanism, temporal patterns, and magnitudes of the metabolic responses to the KATP channel agonist diazoxide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E80-E5.
3. Qureshi SA, Rios CM, Xie D, et al. A novel glucagon receptor antagonist inhibits glucagon-mediated biological effects. *Diabetes* 2004; 53: 3267-73.
4. Slack JM. Developmental biology of the pancreas. *Development* 1995; 121: 1569-80.
5. Škrha J. Pancreatic Hormones and Hormonal Regulation of Insulin Secretion. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 599-05.
6. Jorge F, Mercè M, Servitja JM. Putting pancreatic cell plasticity to the test. *J Clin Invest* 2007; 117: 859-62.