

Ινσουλίνη και Νεφρός

A. Μητρόκου

Επί μακρόν, το ήπαρ θεωρείται ως η κύρια αν όχι η μοναδική πηγή γλυκόζης μέσω γλυκονεογένεσης επί νηστείας στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο ρόλος των νεφρών στο μεταβολισμό της γλυκόζης πιστεύετο ότι είναι ελάχιστος. Το ήπαρ και ο νεφρός όμως είναι τα μόνα όργανα που θα μπορούσαν να παράγουν γλυκόζη μέσω γλυκονεογένεσης διότι είναι τα μόνα όργανα που διαθέτουν το ένζυμο γλυκοζο-6-φωσφατάση. Σε παλαιότερες μελέτες οι Cahill και συνεργάτες του έδειξαν ότι η καθαρή παραγωγή γλυκόζης από τους νεφρούς (όπως μετρήθηκε με αρτηριοφλεβώδεις διαφορές της συγκέντρωσης γλυκόζης) ήταν αμελητέα σε κατάσταση 12ωρου νηστείας, αλλά αυξανόταν ουσιαστικά στην παρατεταμένη νηστεία, συνεισφέροντας περίπου το μισό της ημερήσιας παραγωγής γλυκόζης μετά από 7-10 ημέρες νηστείας στον άνθρωπο. Πιο πρόσφατες ωστόσο, μελέτες τόσο σε σκύλους όσο και ανθρώπους επιβεβαίωσαν μεν ότι η καθαρή παραγωγή γλυκόζης είναι ελάχιστη, αλλά ότι οι νεφροί είναι ικανοί για ταυτόχρονη παραγωγή και κατανάλωση της γλυκόζης. Το ποσό της παραγόμενης γλυκόζης από τον νεφρό ισούται με το ποσό της γλυκόζης που καταναλίσκεται από τον νεφρό. Συνολικά ο νεφρός συνεισφέρει 15-25% στην ενδογενή παραγωγή της γλυκόζης. Η παραγωγή γλυκόζης από τον νεφρό σε συνθήκες νηστείας αντανακλά νεφρική γλυκονεογένεση, κυρίως από γαλακτικό οξύ, γλυκερόλη και τα κυκλοφορούντα αμινοξέα. Αρκετά χρόνια πριν, οι Krebs και συν είχαν επισημάνει ότι το βιοχημικό εργαστήριο παραγωγής βρίσκεται μέσα στα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Ο νεφρός συμπεριφέρεται σαν δύο ξεχωριστά όργανα ως προς τον μεταβολισμό της γλυκόζης: στα κύτταρα της φλοιώδους μοίρας γίνεται η παραγωγή γλυκόζης, διότι έχουν ένζυμα απαραίτητα για την γλυκονεογένεση, ενώ στα κύτταρα της μυελώδους μοίρας γίνεται η χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Τα κύτταρα της μυελώδους μοίρας είναι ενεργά στην πρόσληψη και οξείδωση της γλυκόζης, ως και την αποθήκευση της γλυκόζης υπό μορφή γλυκογόνου, το οποίο όμως αδυνατούν να διασπάσουν σε γλυκόζη. Οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν τη νεφρική παραγωγή και χρησιμοποίηση της γλυκόζης δεν ήταν μέχρι προσφάτως γνωστοί. Οι περισσότερες in vitro μελέτες μας έχουν οδηγήσει να πιστεύουμε ότι η νεφρική παραγωγή γλυκόζης δεν είναι ορμονοευαίσθητη και εξαρτάται από την διαθεσιμότητα του υποστρώματος. Σε αντίθεση, πρόσφατες μελέτες σε σκύλους αποδείξανε ότι υψηλές τιμές

Επίκουρος Καθηγήτρια
Παθολογίας – Μεταβολισμού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ινσουλίνης μπορούν ταυτόχρονα να μειώσουν την παραγωγή γλυκόζης και να διεγείρουν την χρησιμοποίηση γλυκόζης από τον νεφρό. Η υπογλυκαιμία από ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση παραγωγής γλυκόζης από τους νεφρούς που διατηρείται διπλάσια έστω κι αν ομαλοποιηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος. Αυτή η παρατήρηση συνηγορεί για το ότι η παραγωγή γλυκόζης από τους νεφρούς καταστέλλεται, όπως και η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ από την ινσουλίνη και διεγείρεται από τις αντιρρυθμιστικές της υπογλυκαιμίας ορμόνες, κυρίως τις κατεχολαμίνες. Εγχυσή επινεφρίνης ενδοφλεβίως έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της παραγωγής γλυκόζης από τους νεφρούς. Ο ρυθμιστικός ρόλος της ινσουλίνης στον νεφρικό μεταβολισμό της γλυκόζης, αποδεικνύεται και από μελέτες με ευγλυκαιμική καθήλωση γλυκόζης υπό συνθήκες υπερινσουλιναϊμίας σε φυσιολογικά άτομα μετά 12ωρη νηστεία χρησιμοποιώντας την τεχνική της αρτηριοφλεβώδους διαφοράς. Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν προηγούμενα ευρήματα σε σκύλους και ανθρώπους, αποδεικνύοντας ότι η νεφρική παραγωγή γλυκόζης προσεγγίζει την χρησιμοποίηση γλυκόζης από τους νεφρούς συνεισφέροντας το 10%-25% της ενδογενούς παραγωγής της γλυκόζης μετά από 12ωρη νηστεία. Εγχυσή ινσουλίνης σε χαμηλές και υψηλές δόσεις μείωσαν την παραγωγή γλυκόζης κατά 30%-40% και κατέστειλαν τη νεφρική παραγωγή γλυκόζης κατά 40%-50% αντίστοιχα, ενώ η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους νεφρούς διπλασιάστηκε σχεδόν μετά από κάθε δόση ινσουλίνης. Σε αντιδιαστολή, κατά την έγχυση αλατούχου διαλύματος ούτε η ενδογενής παραγωγή, ούτε η νεφρική παραγωγή γλυκόζης αλλά ούτε και η νεφρική χρησιμοποίηση της γλυκόζης αλλάζουν σημαντικά. Εγχυσή γλυκαγόνης δεν έχει καμμία επίδραση στην παραγωγή γλυκόζης από τον νεφρό δεδομένου ότι η γλυκαγόνη διεγείρει κυρίως την διάσπαση του γλυκογόνου. Εγχυσή κατεχολαμινών (επινεφρίνης) διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης από τον νεφρό διότι δρά μέσω γλυκογεόγνεσης.

Από τις υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι ο νεφρός παράγει γλυκόζη και η παραγωγή αυτή είναι ορμονοευαίσθητη, η δε ινσουλίνη έχει την ίδια επίδραση που έχει και στην ηπατική παραγωγή. Η νεφρική παραγωγή γλυκόζης παίζει σημαντικό ρόλο στην υπεργλυκαιμία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Σημαντική είναι η συμβολή του νεφρού στην αποκατάσταση ευγλυκαιμίας με-

τα από υπογλυκαιμία λόγω της ευαισθησίας του στις κατεχολαμίνες όπου δρα συμπληρωματικά στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης

Βιβλιογραφία

1. Gerich J. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 1608-17.
2. Drury D, Wick A, MacKay E. Formation of glucose by the kidney. *Am J Physiol* 1950; 165: 655-61.
3. Roberts S, Samuels L. Fasting and gluconeogenesis in the kidney of the eviscerated rat. *Am J Physiol* 1944; 142: 240-5.
4. Reinecke R. The kidney as a source of glucose in the eviscerated rat. *Am J Physiol* 1943; 140: 276-85.
5. Cersosimo E, Molina A, Abumrad N. Renal glucose production during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1997; 46: 643-6.
6. Mackler B, Ammentorp P, Graubarth H, Guest G. Glucose formation by kidneys in eviscerated dogs. *Proc Soc Exp Biol* 1951; 78: 479-80.
7. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich J. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997; 40: 749-57.
8. Stumvoll M, Chintalapudi U, Perriello G, Welle S, Gutierrez O, Gerich J. Uptake and release of glucose by the human kidney: postabsorptive rates and responses to epinephrine. *J Clin Invest* 1995; 96: 2528-33.
9. Stumvoll M, Meyer C, Perriello G, Kreider M, Welle S, Gerich J. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity. *Am J Physiol* 1998; 274: E817-E826.
10. Meyer C, Dostou J, Nadkarni V, Gerich J. Effects of physiological hyperinsulinemia on systemic, renal, and hepatic substrate metabolism. *Am J Physiol* 1998; 275: F915-F921.
11. Meyer C, Nadkarni V, Stumvoll M, Gerich J. Human kidney free fatty acid and glucose uptake: evidence for a renal glucose-fatty acid cycle. *Am J Physiol* 1997; 273: E650-E654.
12. Cersosimo E, Molina P, Abumrad N. Renal lactate metabolism and gluconeogenesis during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1998; 47: 1101-6.
13. Chiasson J, Liljenquist J, Finger F, Lacy W. Differential sensitivity of glycogenolysis and gluconeogenesis to insulin infusions in dogs. *Diabetes* 1976; 25: 283-91.
14. DeFeo P, Perriello G, Torlone E, Fanelli C, Ventura M, Santeussanio F, Brunetti P, Gerich J, Bolli G. Contribution of adrenergic mechanisms to glucose counterregulation in humans. *Am J Physiol* 1991; 261: E725-E736.
15. Stumvoll M, Meyer C, Kreider M, Perriello G, Gerich J. Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. *Metabolism* 1998; 47: 1227-32.
16. Puhakainen I, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. No reduction in total hepatic glucose output by inhibition of gluconeogenesis with ethanol in NIDDM patients. *Diabetes*

- 1991; 40: 1319-27.
17. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal Gluconeogenesis: Its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2001; 24: 382-91.
18. Meyer C, Woerle HJ, Dostou JM, Welle SL, Gerich JE. Abnormal renal, hepatic, and muscle glucose metabolism following glucose ingestion in type2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E1049-E1056.
19. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998; 102: 619-24.
20. Meyer C, Toliaa, Platanisiotis D, Stumvoll M, Vlachos I, Mitrakou A. Increased renal glucose metabolism in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 453-9.
21. Moller N, Jensen MD, Rizza RA, Andrews JC, Nair KS. Renal amino acid, fat and glucose metabolism in type 1 diabetic and non-diabetic humans: effects of acute insulin withdrawal. *Diabetologia* 2006; 49: 1901-8.