

INSULIINISTA

© JUHA HULMI 2004

1.1 Insuliinin erityis

Insuliinia tuotetaan haiman Langerhansin saarekkeiden keskiosien β -soluissa. Samojen saarekkeiden eri osissa eritetään myös glukagonia, somatostatiinia ja haiman polypeptidiä. Somatostatiini inhiboi parakriinisesti sekä insuliinin, että glukagonin eritystä. Insuliini on peptidihormoni. Sitä muodostetaan sen prekursorista proinsuliinista poistamalla C-peptidin A- ja B-peptidien välistä. (Borer 2003.)

Insuliinin vaikutukset välitetään kahden pääreitit kautta: (1) cAMP-riippuvaisen proteiinikinaasi A:n inhibointi defosforyloimalla sitä sääteleviä entsyymejä tai säätelyproteiineja ja (2) aktivoimalla cAMP:tä hajottava entsyymi fosfodiesteriäsi (Borer 2003).

Tärkein insuliinin eritystä stimuloiva tekijä on veren glukoosi. Insuliini erityis lisääntyy plasman glukoosin ylittäessä 80-85 mg/dl. Myös aminohapot veressä (ja vähemmässä määrin myös vagus-hermo) stimuloi insuliinin eritystä. Glukoosin tapauksessa insuliinin erityksen stimulaatio etenee seuraavasti. Glukoosia kulkeutuu β -soluihin diffuusion ja GLUT-2 kuljetusproteiinien avulla. Solussa glukoosi fosforyloidaan glukoosi-6-fosfaatiksi, mikä aiheuttaa K^+ -kanavien sulkeutumisen ja tätä seuraava β -solun depolarisaatio avaa Ca^{2+} -kanavia, mikä lisää intrasellulaarista Ca^{2+} -konsentraatiota ja aiheuttaa insuliini-vesikkelien eksosytoosin ja näin kulkeutumiseen ulos solusta. (Borer 2003.)

1.2 Insuliinin yleiset vaikutukset

Veren insuliinin konsentraation ollessa alle 13 μ U/ml, lipolyysi on voimakkaasti ja eksponentiaalisesti stimuloitu (Campbell ym. 1992; Coppack ym. 1994). Insuliinin konsentraation ollessa korkeampi, maksan glukoosin vapautusta (26 μ U/ml) ja lipolyysiä inhiboidaan (13 μ U/ml) ja vielä korkeammilla konsentraatioilla myös hiilihydraattien kuljetusta mm. lihas- ja rasvakudokseen stimuloidaan (Groop ym. 1989;

Londos ym. 1985; Lonroth & Smith 1986; Nurjhan ym. 1986). Paljon korkeammilla konsentraatioilla (44 μ U/ml), insuliini inhiboi myös lipidien hapetusta (Campbell ym. 1992). Insuliini vaikuttaa myös suoraan solumetabolian hiilihydraattien käyttöä lisäävästi stimuloimalla glykolyysiä ja glukoosin hapetusta vaikuttamalla entsyymien aktiivisuuksiin ja synteisiin (Borer 2003).

Insuliini inhiboi hormoni-sensitiivistä lipaasia (HSL) em. fosfodiesteriinin vaikutuksen kautta (Eriksson ym. 1995). Insuliinin aiheuttamassa lisääntyneessä solujen glukoosin sisäänotossa lihas-, rasva- ja muissa kudoksissa paitsi maksassa ja aivoissa mekanismi on GLUT-4 -kuljetusproteiinin siirtäminen intrasellulaarisesta tilasta solukalvolle (Jones & Dohm 1997). Mm. lihaksessa heksokinaasi-entsyymien vaikutuksesta glukoosi välittömästi fosforyloidaan glukoosi-6-fosfaatiksi. Lisääntynyt glukoosin määrä solun sisällä siirtää glukoosimetabolian kohti lisääntynyttä glykogeenin synteesiä. (Borer 2003.)

Insuliini lisää rasvahappojen de novo-synteesiä (esim. glukoosista) maksassa mm. lisäämällä rasvahappojen synteesissä tärkeän entsyymien asetyyli-koentsyymi-A karboksylaasin synteesiä. Insuliini myös fasilitoimalla glykolyysi- ja pentoosifosfaattireittiä tuottaa rasvahappojen ja triglyseridein synteesissä tärkeitä tuotteita α -glyserofosfaattia ja NADPH:ta. Insuliini lisää triglyseridien synteesiä myös lisäämällä entsyymi rasvahapposyntetaasin aktiivisuutta ja synteesiä. (Borer 2003.) Insuliini siirtää plasman lipidien metabolian rasvakudokseen luuranko- tai sydänlihaksen sijasta stimuloimalla rasvakudoksen ja inhiboimalla lihaksen lipoproteiinilipaasia (Ashby & Robinson 1980; Richelsen ym. 1993). Vastaavasti lasku plasman insuliinissa stimuloi lihaksen ja inhiboi rasvakudoksen lipoproteiinilipaasia (Taskinen ym. 1980). Insuliini myös stimuloi proteiinisynteesiä ja inhiboi proteiinien hajotusta (Phillips & Rasmussen 2003). Maksassa glykogenolyysi, glukoneogeneesi ja sitä kautta myös glukoosin kuljetus vereen vähentyvät. Vastaavasti glykogeenisynteesi lisääntyy (Borer 2003).

Lihaksen glykogeenin synteesi on insuliinista riippumaton kun glykogeenin konsentraatio lihaksessa laskee alle 30 mM (Casey ym. 1995). Vastaavasti glykogeenin konsentraation ollessa suurempi, glykogeenisynteesi riippuu insuliinista (Price ym. 1994). Kuormituksen aikana noradrenaliini sympaattisten hermojen kautta ja myös adrenaliini lisämunuaisen ytimestä inhiboivat insuliinin eritystä (Romjin ym. 1993).

Tämä on tärkeää, koska insuliini häiritsee energiasubstraattien mobilisointia käyttöä varten harjoituksen aikana (Borer 2003). Vastaavasti tällaisen harjoituksen jälkeen sympaattinen tonus vähentyy pikaisesti ja tällöin plasman insuliinin konsentraatiossa on havaittavissa selvä nousupiikki (Hodgetts ym. 1991). Lisääntynyt plasman insuliinin konsentraatio fasiltoi glukoosin ottoa. Palautumisen aikana maksan glukoneogeneesi käsittää 40 % maksan glukoosin tuotosta, mikä on seitsenkertainen harjoituksen aikaiseen nähden (Wahren ym. 1973).

1.3 Insuliinin yhteydestä lihomiseen

Suuret määrät hiilihydraatteja yksittäisessä ruuassa aiheuttavat myös suuren insuliinin erityksen. Tämä stimuloi maksan lipogeenisiä entsyymejä (Leveille 1970). Insuliini vähentää lihaksen lipoproteiinilipaasin (LPL) aktiivisuutta ja sitä kautta myös lihasten rasvojen käyttöä energiaksi (Kiens ym. 1987). On todisteita, että suurien yksittäisten annosten syöminen verrattuna saman määrän syömiseen useampiin osiin jaettuna olisi lihottavampaa (Drummond ym. 1998).

Lihavuuteen liittyy usein insuliiniresistanssin kehittyminen maksassa, lihaksissa ja rasvakudoksessa sekä kompensatorinen insuliinin ylieritys (Evans ym. 1984, Borer 2003). Insuliiniresistanssi koostuu sekä reseptori-, että post-reseptorivioista (Patti & Kahn 1998). Insuliiniresistenssi rasvakudoksessa johtaa siihen, että vatsan rasvakudoksen lipolyysin normaali insuliinin inhibointi vähentyy ja plasman vapaiden rasvahappojen määrä lisääntyy (Kissebah & Peiris 1989), josta on seurauksena maksan ja lihaksen insuliiniresistenssi (Boden 1997). Maksan insuliiniresistenssi johtaa lisääntyneeseen maksan glukoosin tuottoon (Boden ym. 2002). Samanaikaisesti maksan insuliinin hajotus on vähentynyt (Pieris ym. 1987). Insuliiniresistanssi on yksi useista hormonaalisista vioista, jotka liittyvät vatsan alueen eli viskeraalirasvan lisääntymiseen (Pieris ym. 1986). Muita ovat lasku plasman kasvuhormonin ja testosteronin (naisilla estrogeenin) sekä nousu kortisolin konsentraatiossa (Borer 2003). Lisääntynyt kortisolin erityys lisää rasvojen varastoitumista viskeraaliselle alueelle, jossa on suuri glukokortikoidireseptorien tiheys (Ottosson ym. 1994). Krooninen stressi voi myös johtaa kortisolin korkeisiin pitoisuuksiin ja sitä kautta viskeraalirasvan määrän lisääntymiseen (Rosmond ym. 1996).

Insuliini toisaalta stimuloi leptiinin erityystä, mikä lisää kylläisyyttä ja vaikuttaa energiatasapainoon laskevasti (Mantzoros 1999). Insuliinin heikentynyt toiminta lisää myös siis lipolyysiä ja rasvojen hapetusta sekä vähentää lipogeneesiä (rasvojen muodostusta ja varastoitumista), joten tämä vähentää insuliiniresistenssin yhteydessä tulevaa painonlisäystä (Pollare ym. 1991). Vähentämällä ravinnon saantia rasvakudoksen insuliiniherkkyys paranee ja lipoproteiinilipaasin aktiivisuus sekä lipogeneesi suurentuvat, mutta vastaavasti energiavaje lisää lipolyysiä (Halle ym. 1998; Vessby ym. 1985).

1.4 Muuta insuliinista

- IIX-tyypin lihassyöt ovat oksidatiivisempia lihassyitä vähemmän herkkiä insuliinin vaikutuksille (Greenhaff ym. 1994).
- Kovan intensiteetin harjoitus vähentää lipidien ja aktivoi hiilihydraattien metabolian mekanismeilla, joka ei vaadi suurta insuliini-glukagoni -suhdetta kuten levossa (Borer 2003).
- Lihavilla korkea plasman insuliinipitoisuus lisää perusaineenvaihduntaa (Prentice ym. 1996). Osittain tämän avulla paino pyrkii laskemaan. Toisaalta lihavilla ravinnon aiheuttama termogeneesi on usein heikompaa normaalipainoisiin verrattuna (De Jonge & Bray 1997) johtuen heidän heikommasta insuliiniherkyydestä sekä vähentyneestä insuliinin vaikutuksesta sympaattiseen stimulaatioon (Segal ym. 1992).

2 LÄHTEET

- Ashby, P. & Robinson, D.S. 1980. Effects of insulin...*Biochem Journal* 188, 185-192.
- Boden, G. 1997. Role of fatty acids...*Diabetes* 46, 3-10.
- Boden, G. ym. 2002. FFA cause hepatic insulin resistance...*Am J Physiol* 283, E12-E19.
- Borer, K. T. 2003. Exercise Endocrinology. Human Kinetics.
- Campbell, P.J. ym. 1992. Regulation of free fatty acid metabolism... *Am J Physiology* 263, E1063-E1069.
- Casey, A. 1995. Glycogen resynthesis...*J Physiol* 483, 265-271.
- Coppack, S.W. ym. 1994. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Research* 35, 177-193.
- De Jonge, L. & Bray, G.A. 1997. The thermic effect of food...*Obesity research* 5, 622-631.
- Drummond, S.E. 1998. Evidence that eating frequency...*Int J Obesity and Related...* 22, 105-112.
- Eriksson, H. ym. 1995. Evidence for the key role...*Biochemica et Biophysica Acta* 1266, 101-107.
- Evans, D.J. ym. 1984. Relationship between skeletal...*J Clin Investigation* 74, 1515-1525.
- Greenhaff, P.L. ym. 1994. The metabolic responses of human...*J Physiol* 478, 149-155.
- Groop, L.C. ym. 1989. Glucose and free fatty acid metabolism...*J Clin Investigation* 84, 205-213.
- Halle, M. ym. 1998. Importanse of TNF-alpha and leptin...*Exercise Immunology Review* 4, 77-94.
- Hodgetts, V. ym. 1991. Factors controlling fat mobilisation...*J Appl Physiol* 71, 445-451.
- Jones, J.P. & Dohm, G.L. 1997. Regulation of glucose transporter...*Am J Physiol* 273, E682-E687.
- Leveille, G.A. 1970. Adipose tissue metabolism...*Federation Proceedings* 29, 1294-1301.
- Kiens, B. ym. 1987. Lipoprotein lipase...*Clin Physiol* 7, 1-9.
- Kissebah, A.H. & Peiris, A.N. 1989. Biology of regional fat...*Diabetes/Metabolism reviews* 5, 83-109.
- Londos, C. ym. 1985. cAMP dependent...*J Biol Chemistry* 260, 15139-15145.
- Lonroth, P. & Smith, U. 1986. The antilipolytic effect of insulin...*Biochem & Phys.Research Communications* 141, 1157-1161.
- Mantzoros, C.S. 1999. The role of leptin in human obesity...*Annals of Internal Medicine* 130, 671-680.
- Nurljhan, L. ym. 1986. Insulin dose-response...*Diabetes* 35, 1326-1331.
- Ottosson, M. ym. 1994. The effects of cortisol... *J Clial Endocrinology & Metab.* 85, 799-803.
- Patti, M.E. & Kahn, C.R. 1998. The insulin receptor- a critical link...*J Basis and Clinical Physiol & Pharmac* 9, 89-109.
- Pieris, A.N. 1987. Relationship of androgenic...*J Clial Endocrinology & Metab.* 64, 162-169.
- Pieris, A.N. ym. 1986. Splanchnic insulin metabolism in obesity. *J Clinical Investigation* 78, 1648-1657.
- Phillips & Rasmussen 2003. lähdetiedot mm proteiinisynteesityössä...
- Pollare, T. ym. 1991. Lipoprotein lipase activity...*Arteriosclerosis and Thrombosis* 11, 1192-1203.
- Prentice, A.M. ym. 1996. Energy expenditure in overweight...*Eur. J Clin Nutrition* 50, 93-97.
- Price, T.B. ym. 1994. Human muscle glycogen...*J Appl Physiol* 76, 104-111.
- Richelsen, B. ym. 1993. Lipoprotein lipase...*Eur J Clin Investigation* 23, 226-233.
- Romjin, J.A. 1993. Regulation of endogenous fat...*Am J Physiol* 265, E380-E391.
- Rosmond, R. ym. 1996. Mental distress, obesity...*Obesity Research* 4, 245-252.

- Segal, K.R. ym. 1992. Independent effects of obesity and insulin...J Clinical Investigation 89, 824-833.
- Taskinen, M-R. ym. 1980. Effect of acute...Artery 6, 471-483.
- Vessby, B. ym. 1985. Serum lipoprotein and lipoprotein lipase...Arteriosclerosis 5, 93-100.
- Wahren. J. ym. 1973. Glucose and amino acid... J Appl Physiol 34, 838-845.