



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Insuliinisignaloinnin säätely solun energia- aineenvaihdunnassa ja insuliiniresistenssi

Janna Sulkakoski

Biologia
LuK-tutkielma
Laajuus: 6 op

29.5.2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Pääaine: Biologia

Tekijä: Janna Sulkakoski

Otsikko: Insuliinisignaloinnin säätely solun energia-aineenvaihdunnassa ja insuliiniresistenssi

Ohjaaja(t): Tiina Henttinen

Sivumäärä: 20 sivua

Päivämäärä: 29.5.2025

Insuliinin sitoutuminen insuliinireseptoriin aktivoi insuliinisignalointireitin, jolla on kaksi pääasiallista toimintareittiä; PI3K-AKT ja RAS-MAP-kinaasi -reitti. Signalointireiteillä vaikuttavat useat eri säätelytekijät, jotka aikaansaavat erilaisia mitogeenisiä ja metabolisia vasteita soluissa. Insuliini säätelee vahvasti solun energia-aineenvaihduntaa ja vaikuttaa GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien toimintaan, glykogeensynteesiin sekä glukoneogeneesiin. Insuliini vaikuttaa myös solun kasvuun ja erilaistumiseen vaikuttaviin tekijöihin. Insuliinisignalointi on tarkoin säädelty prosessi, jonka häiriöt voivat johtaa insuliiniresistenssin kehittymiseen. Insuliiniresistenssin kehittymiseen vaikuttavat diasyyloglyserolit, mitokondrioiden toiminnan häiriöt sekä matala-asteisen tulehduksen aktivoimat hepaattiset sytokiinit. Insuliiniresistenssi voi johtaa erilaisten sairauksien kehittymiseen, kuten tyypin 2 diabetekseen. Elintavoilla kuten ruokavaliolla ja liikunnalla on suuri ennaltaehkäisevä vaikutus insuliiniresistenssin kehittymiseen.

Avainsanat: Insuliinisignalointi, energia-aineenvaihdunta ja insuliiniresistenssi

Sisällysluettelo

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | <i>Johdanto</i> | 1 |
| 2 | <i>Insuliini ja insuliinisolointi</i> | 2 |
| 2.1 | Insuliinireseptorin rakenne ja toiminta | 2 |
| 2.2 | Insuliinisolointi ja sen vasteet | 5 |
| 2.2.1 | Metabolinen vaste | 7 |
| 2.2.2 | Mitogeeninen vaste | 8 |
| 2.3 | Insuliinisoloinnin säätely | 8 |
| 3 | <i>Insuliiniresistenssi</i> | 10 |
| 3.1 | Insuliiniresistenssin kehittyminen | 10 |
| 3.2 | Insuliiniresistenssin vaikutukset energia-aineenvaihduntaan | 12 |
| 3.3 | Insuliiniresistenssin ehkäisy ja hoitokeinot | 13 |
| 4 | <i>Yhteenveto</i> | 17 |
| 5 | <i>Kirjallisuus</i> | 18 |

1 Johdanto

Solun energia-aineenvaihdunta on elintärkeä prosessi, minkä vuoksi sitä täytyy säädellä tarkoin. Solun energia-aineenvaihdunnan yksi keskeinen säätelijä on insuliini, joka on haiman erittämä hormoni. Se saa aikaan glukoosin kulkeutumisen verenkierrosta soluihin. Soluissa glukoosia hyödynnetään adosiinitrifosfaatin (ATP) muodostamisessa. Solut hyödyntävät ATP:stä saatua energiaa toiminnissaan.

ATP toimii soluissa energian lähteenä. Se koostuu adosiinista, ribosista ja kolmesta fosfaatista. Energiaa vapautuu, kun yksi fosfaatti irtoaa, jolloin muodostuu adosiinidifosfaatti (ADP) ja vapautunut fosfaattiryhmä (P_i). ATP:tä voidaan muodostaa monista eri ravintoaineista, kuten hiilihydraateista, rasvahapoista, proteiineista tai ketoaineista. Tässä tutkielmassa keskitytään lähinnä glukoosin käyttöön osana solun energia-aineenvaihduntaa.

Ravinnosta saatu glukoosi imeytyy verenkiertoon pääasiassa ohutsuolesta. Imeytynyttä glukoosia muutetaan glykokeeniksi maksassa ja lihaksissa glykokeenisynteesiksi kutsutussa biokemiallisessa prosessissa. Glykokeenisynteesissä varastoidaan ylimääräistä verensokeria energiaksi myöhempää käyttöä varten. Maksassa olevia glykokeenivarastoja otetaan käyttöön, kun veren glukoosipitoisuus laskee. Lihaksissa olevien glykokeenivarastojen energiaa hyödynnetään liikkumiseen. Sekä maksassa että lihaksissa glykokeenisynteesin aktivoi haiman tuottama insuliini, jota erittyy vereen verensokerin kohotessa.

Insuliini ei toimi pelkästään aineenvaihdunnan säätelijänä, vaan se on myös tärkeä solun kasvun ja erilaistumisen säätelijä. Insuliini aktivoi insuliinireseptoreita, jota säädellään erilaisilla entsyymeillä ja säätelytekijöillä, jotka lopuksi määräävät insuliinireseptorin vasteen soluissa. Insuliinireseptoreilla ilmenevät häiriöt voivat johtaa erilaisiin sairauksiin ja insuliiniresistenssiin. Yleisimmät insuliiniresistenssistä johtuvat sairaudet ovat tyypin 2 diabetes, erilaiset syövät, sydän- ja verisuonisairaudet sekä Alzheimerin tauti (Le ym., 2023). Tämän vuoksi insuliinireseptorin on erittäin tärkeä tekijä elimistön normaalissa toiminnassa ja energia-aineenvaihdunnassa. Insuliiniresistenssiä käsitellään tarkemmin tutkielman luvussa 3.

2 Insuliini ja insuliinisignalointi

Insuliini on peptidihormoni, jota tuotetaan haiman Langerhansin saarekkeiden β -soluista. Insuliini on monomeeri, mutta se varastoidaan soluissa kiteisenä heksameerina erityysvesikkeleissä. Insuliinieritystä aktivoi solunulkoisen nesteen glukoosipitoisuuden nousu, mikä saa aikaan heksameerirakenteen purkautumisen monomeereiksi, erityysvesikkelin fuusioitumisen solukalvolle ja insuliinin vapautumisen solusta sekä sen kulkeutumisen verenkiertoon (Dodson & Whittingham, 2002). Insuliini vaikuttaa lihassoluissa, mutta myös maksassa ja rasvakudoksessa. Insuliini on siis tärkeä tekijä glukoosihomeostaasin ylläpitämisessä (Lee & Pilch, 1994).

Glukoosia siirretään verenkierrosta solun sisään solukalvon glukoosin kuljettajaproteiineilla (engl. glucose transporter, GLUT). Nisäkkäillä on useita erilaisia kuljettajaproteiineja, joista yleisin on kuitenkin GLUT4. Eri glukoosin kuljettimet ilmentyvät eri kudoksissa, niiden affiniteetti glukoosiin vaihtelee ja niiden toiminta on riippuvainen tai riippumaton insuliinista (Mueckler & Thorens, 2013). Kuljettimet varastoidaan soluissa erityisissä varastovesikkeleissä. Insuliini aktivoi insuliinisignalointireitin, jonka alussa fosfatidyyli-inositoli-3-kinaasi (engl. phosphoinositide 3-kinase, PI3K) aktivoituu, mikä johtaa GLUT4 vesikkelien fuusioitumisen solukalvolle. Tällöin glukoosia voidaan ottaa soluun verenkierrosta. (Lee & Pilch, 1994.) GLUT4 vastaa glukoosin kulkeutumisesta maksa- ja rasvakudokseen. Se on insuliiniriippuvainen kuljettajaproteiini eli sen aktivaatio vaatii insuliinin läsnäoloa (Ebeling ym., 1998).

2.1 Insuliinireseptorin rakenne ja toiminta

Insuliinireseptori on solukalvoproteiini, joka kuuluu ligandilla aktivoituihin ja tyrosiinikinaasiperheen reseptoreihin (Lee & Pilch, 1994). Insuliinireseptorin rakennetta on selvitetty erilaisilla menetelmillä, joista yleisimpiä ovat olleet röntgenkristallografia ja kryoelektronimikroskopia (engl. Cryo electron microscopy, kryo-EM). (Choi & Bai, 2023.)

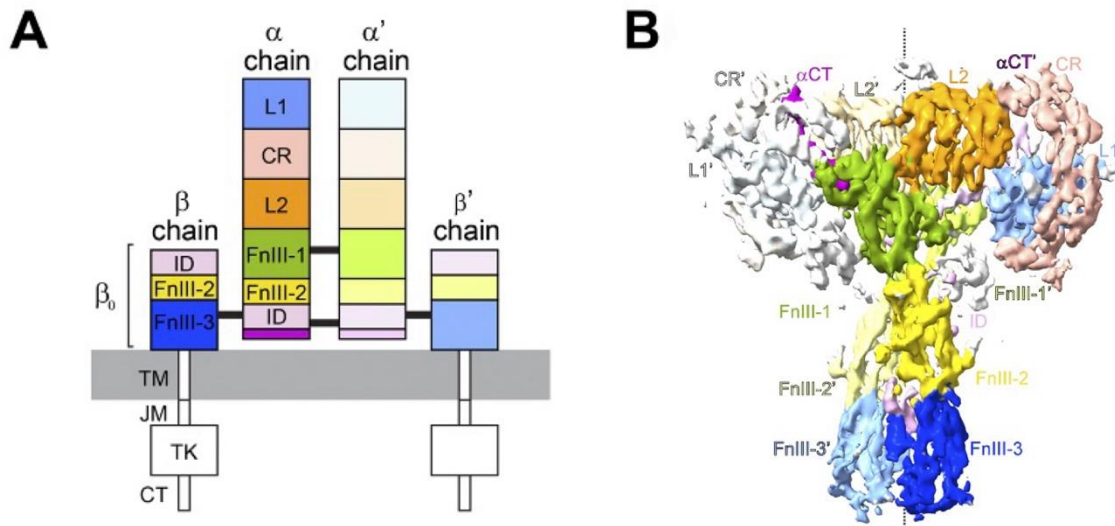
Insuliinireseptori koostuu kahdesta α - ja kahdesta β -alalyksiköstä, jotka yhdistyvät toisiinsa disulfididoksilla, jolloin muodostuu toiminnallinen homodimeeri-rakenne ($2\alpha 2\beta$) (kuva 1). Reseptorin C-terminaaliosassa on kiinnittyneenä kaksi tyrosiiniä, jotka ovat tärkeitä signaalireitin aktivaatiossa. Reseptori on voimakkaasti glykosyloitu. (Ward ym., 2008.)

α -alalyksikkö koostuu 723 aminohaposta, joista osa muodostaa kysteiinipitoisen domeenin (engl. Cysteine-rich region, CR), jonka molemmiin puoliin on kaksi leusiinipitoista domeenia (engl. Leucine-rich repeat domains, L1 ja L2) (Ward ym., 2008). 620 aminohaposta rakentuva β -alalyksikkö koostuu solunulkoisesta, kalvon läpäisevästä (engl. juxtamembrane, JM) ja

sytosolisesta osasta. Insuliinireseptori sisältää myös fibronektiini tyyppin-III domeeneja (engl. fibronectin type-III domains, FnIII-1, -2, -3). Reseptorin sytosolisessa osassa on kolme tyrosiiniä, jotka autofosforyloituvat insuliinin sitoutuessa sen solunulkoiseen osaan. Myös C-terminaalisen pään tyrosiinit autofosforyloituvat insuliinin sitoutumisen myötä. Insuliinireseptorilla on uniikki toiminnallinen dimeeri-rakenne, joka on kovalenttisesti yhdistynyt disulfididoksin. Tämä poikkeaa muista reseptoreista, jotka ovat usein ei-kovalenttisin sidoksin yhdessä. (Lee & Pilch, 1994.)

Insuliini sitoutuu insuliinireseptorin kahteen kohtaan: kohta-1 ja kohta-2 (engl. site-1 ja site-2). Kohdat sijoittuvat reseptorin molempiin monomeereihin. Insuliini sitoutuu ensin kohta-1:een, joka on matalan affiniteetin sitoutumiskohta. Tämän jälkeen jo sitoutunut insuliini pystyy sitoutumaan myös kohta-2:een. Sitoutuminen tapahtuu korkealla affiniteetillä, mikä johtaa negatiiviseen ko-operaatioon. Siinä insuliinin sitoutuminen johtaa reseptorin rakenteelliseen muutokseen, minkä vuoksi toisen insuliinin sitoutuminen samaan reseptoriin heikkenee. (Ward ym., 2008.)

Insuliinin sitoutumien reseptorin kohta-1:een on välttämätöntä, sillä tämä yhtäältä aktivoi rakenteellisen muutoksen, että toisaalta pitää muuttuneen rakenteen stabiilina. Kohta-2:een sitoutuminen ei ole välttämätöntä reseptorin aktiivisen muodon ylläpitämisessä, mutta se saa aikaan symmetrisen insuliinireseptorin muodostumisen. Insuliinireseptorin rakenteellinen muutos on kriittinen sen aktivoitumiselle. Insuliinin sitoutuminen aiheuttaa konformaatiomuutoksen Λ -muodosta T-muotoon, mikä aktivoi β -alaysiköiden tyrosiinikinaasin. Tämä mahdollistaa tehokkaan tyrosiinitähteiden autofosforylaation, joka saa aikaan alavirran signaalointikaskadin sekä signaalointireitin aktivoitumisen. (Choi & Bai, 2023.)



Kuva 1. Insuliinireseptorin rakenne. (A) Insuliinireseptorin α - ja β -alaysikiden komponentteja rakenteessa. α -alaysiköt koostuvat leusiini- ja kysteiinipitoisista rakenteista (L1, CR ja L2). Disulfididokset näkyvät kuvassa mustina ketjuina, jotka yhdistävät alaysiköt toisiinsa. Rakenteessa on myös fibronektiini tyypin-III domeeneja (FnIII-1, -2 ja -3). β -alaysiköt koostuvat solunulkoisesta (engl. transmembrane, TM), kalvon läpäisevästä (engl. juxtamembrane JM) ja sytosolisesta osasta (engl. cytosolic membrane, CT). Siihen kuuluu myös tyrosiinikinaasi osa (engl. tyrosine kinase, TK), joka osallistuu autofosforylaatioon ja se sijaitsee C-päässä. **(B)** IR-ECD kryo-EM kuva insuliinireseptorin etupuolesta, johon insuliini on sitoutunut. Väritys on molemmissa (A ja B) kuvissa sama. (Muokattu Gutmann ym., 2020.)

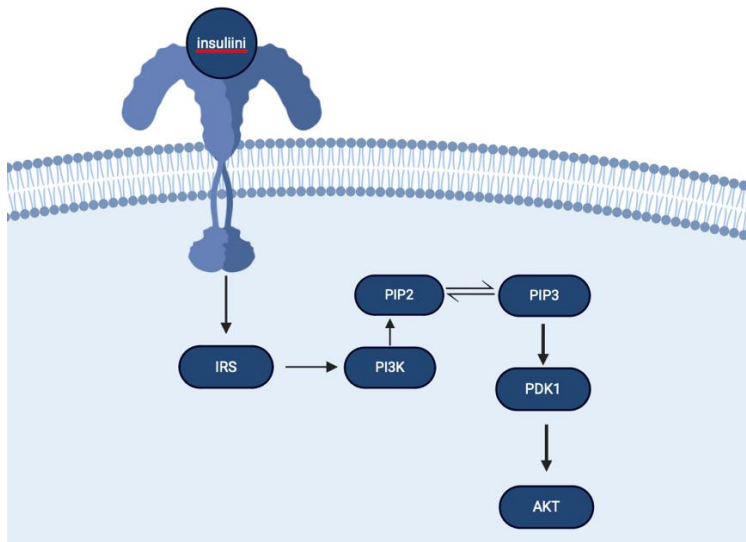
Insuliinireseptorin toimintaan ja signaalointiin vaikuttavat useat eri proteiinit, kuten insuliinireseptorisubstraatit (engl. Insulin receptor substrate, IRS). Ne sijaitsevat solun sisällä ja ne toimivat kohdeproteiineina, joita aktivoitunut insuliinireseptori voi fosforyloida. IRS-proteiineja on monia eri tyyppisiä, joista tärkeimmät ovat IRS-1 ja IRS-2, ja ne toimivat adaptoriproteiineina signaalintireitillä. IRS:t osallistuvat signaalintikompleksien organisointiin ja auttavat signaalinsiirrossa. (Le ym., 2023.) Häiriöt IRS-1 toiminnassa voivat johtaa insuliiniresistenssin muodostumiseen, jota käsitellään tarkemmin luvussa 3.

Insuliinisignaalintireitillä vaikuttavat myös insuliininkaltaiset kasvutekijät (engl. insulin-like growth factor, IGF). Niitä on kahta eri alatyypistä IGF-1 ja IGF-2, jotka voivat sitoutua insuliinireseptoriin tai IGF-reseptoreihin. Tärkeimpänä tehtävänä ne vaikuttavat solujen aineenvaihduntaan sekä kasvuun ja proliferaatioon. (Akhtar & Sah, 2020.) Insuliini toimii ligandina, joka aktivoi insuliinireseptorin sitoutumalla siihen. Insuliinisignaalinnilla on useita eri reittejä, joiden vasteet riippuvat reitillä olevista säätelytekijöistä.

2.2 Insuliinisignalointi ja sen vasteet

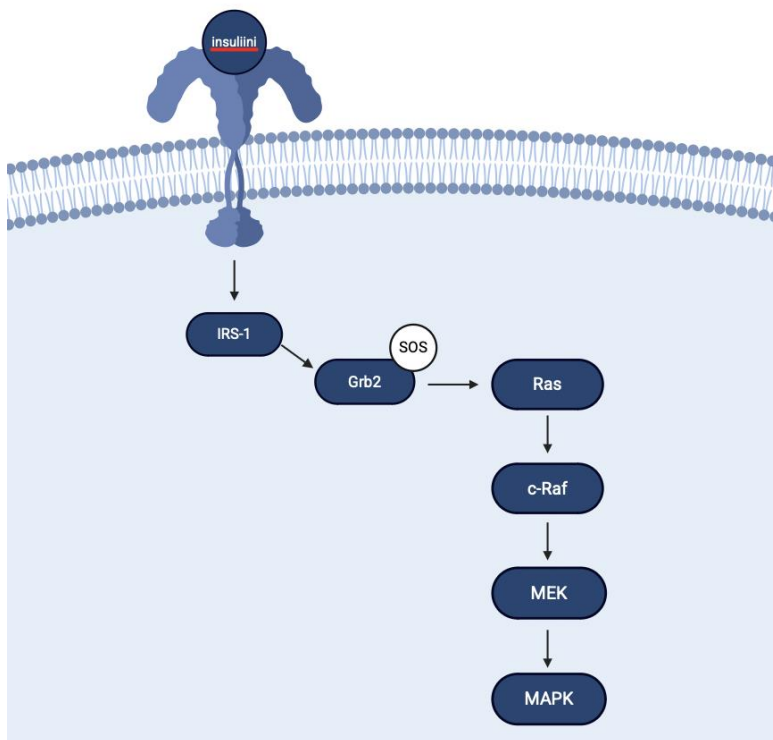
Insuliinisignalointi on tarkoin säädelty prosessi, josta seuraa erilaisia vasteita eri soluissa. Vasteet riippuvat siitä, mitkä säätelytekijät toimivat signalointireitillä. Insuliinisignalointi etenee kahta pääasiallista reittiä; PI3K-AKT- ja RAS-MAP-kinaasi-reittiä. (Kubota ym, 2013.) Molemmat signalointireiteillä on samoja piirteitä, mutta erilaiset säätelytekijät ja entsyymit vaikuttavat niiden yksilöllisiin vasteisiin.

PI3K-AKT -reitti (kuva 2) vaikuttaa insuliinin indusoimaan metaboliseen vasteeseen. Insuliinisignalointireitti alkaa, kun haimasta erittynyt insuliini sitoutuu insuliinireseptorin α -alaysiköön, mikä saa aikaan rakenteellisen muutoksen ja reseptorin β -alaysikössä olevan tyrosiinikinaasin aktivaation. Tästä seuraa reseptorin C-terminaalisen pään tyrosiinien autofosforylaatio. Tällöin reseptori on täysin aktivoitunut ja on valmis lähettämään signaalin eteenpäin solun sytoplasmaan. Aktivoitunut reseptori fosforyloi IRS-1 insuliinisubstraatin, jolloin PI3K pystyy sitoutumaan siihen. (Kubota ym., 2013.) PI3K katalysoi reaktion, jossa fosfatidyylinositoli-bisfosfaatti (engl. phosphatidylinositol biphosphate, PIP2) fosforyloidaan fosfatidyylinositoli-trifosfaatiksi (engl. phosphatidylinositol triphosphate, PIP3). Se puolestaan aktivoi fosfoinositidi riippuvaisen kinaasi-1:n (engl. phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1), joka fosforyloi seriini-treoniinikinaasin (engl. serine/threonine kinase, AKT). AKT:lla on puolestaan useita eri kohteita, joihin se voi vaikuttaa ja ne määrittävät insuliinisiglaoinnin vasteet. (Le ym., 2023.)



Kuva 2. Insuliinin signaloima PI3K-AKT -reitti yksinkertaistettuna. Insuliini sitoutuu insuliinireseptoriin, joka saa aikaan IRS:n fosforyloitumisen. Tämän seurauksena PI3K aktivoituu ja fosforyloi PIP2:n PIP3:ksi. Se puolestaan aktivoi PDK1, joka fosforyloi AKT:n. AKT:lla on useita eri molekyyliä, joihin se voi vaikuttaa signaloinnin jatkuessa eteenpäin. Kuva tehty BioRenderillä (Le ym., 2023).

Toinen mahdollinen insuliinisignalointireitti on RAS-MAP-kinaasi -reitti (kuva 3), joka puolestaan vaikuttaa insuliinin indusoimaan mitogeeneeseen vasteeseen. Signalointireitin aktivoituminen tapahtuu samalla tavalla kuin PI3K-AKT -reitillä. Insuliinin sitoutuminen reseptoriin saa aikaan tyrosiinien autofosforylaation, joka johtaa IRS-1:n fosforylaatioon. Tämä puolestaan aktivoi kasvutekijäreseptoriin sitoutuvan proteiini 2:n (engl. growth factor receptor-bound protein 2, Grb2). Grb2 koostuu yhdestä SH2- ja kahdesta SH3-domeenista. SOS (engl. Son of sevenless) sitoutuu Grb2:n toiseen SH3-domeeniin, jolloin muodostuu Grb2-SOS -kompleksi. SOS toimii guaniininukleotidivaihtajaproteiininä (engl. guanine nucleotide exchange factor, GEF), joka aktivoi signalointiproteiini Ras:n. Grb2-SOS-kompleksi toimii yhdessä IRS-1:n kanssa, jotka saavat Ras:n aktivoitumaan GDP-muodosta GTP-muotoon. Tästä seuraa mitogeneaktivoituneen proteiinkinaasi (engl. mitogen-activated protein, MAP) kaskadin aktivaatio. Aluksi aktivoitu Ras fosforyloi ja aktivoi c-Raf:n, joka puolestaan fosforyloi MAP kinaasi kinaasin (MEK). Tämä puolestaan fosforyloi MAP kinaaseja, joka johtaa MAP kinaasien aktivaatioon, ja siten vaikuttavat suoraan solun mitogeeneeseen vasteeseen. (Ogawa ym., 1998.)



Kuva 3. Insuliinin signaloima RAS-MAP-kinaasi -reitti yksinkertaistettuna. Insuliini sitoutuu insuliinireseptoriin, joka saa aikaan IRS-1:n fosforyloitumisen. Se aktivoi Grb2:n, johon pystyy SOS sitoutumaan ja muodostuu Grb2-SOS -kompleksi. Se aktivoi Ras:n, joka kykenee fosforyloimaan c-Raf:n. Tämä puolestaan fosforyloi MEK:n, joka aktivoi MAP kinaaseja fosforyloimalla sen. MAPK:lla on useita eri molekyyylejä, joihin se voi vaikuttaa signaloinnin jatkuessa eteenpäin. Kuva tehty BioRenderillä (Le ym., 2023).

2.2.1 Metabolinen vaste

PI3K-AKT-reitillä aktivoitunut AKT vaikuttaa insuliinisignaloinnin indusoimiin solun energia-aineenvaihduntaan vaikuttaviin vasteisiin. Näitä ovat glukoosin sisäänotto, glukoosin käyttö ja tuotanto sekä glukoosin varastointi ja lipidisynteesi. AKT vaikuttaa useaan insuliinisignaloinnin alavirran efektoriproteiiniin kuten AS160:een ja RAL-GTPaasi aktivoidun proteiinikompleksiin (engl. RAL-GTPase-activating protein complex, RGC). Ne osallistuvat vesikkelikuljetuksen säätelyyn pitämällä Rab-GTPaasit inaktiivisena. Kun AKT aktivoituu, se fosforyloi AS160:n ja poistaa tämän inhibitorisen toiminnan, mikä johtaa GLUT4 vesikkeleiden fuusioitumiseen solukalvolle. Erityisesti AS160 on tärkeä tekijä GLUT4 eksosytoosissa. GLUT4 vesikkelit sijaitsevat pääasiassa lihas- ja rasvakudoksissa, missä ne mahdollistavat glukoosin tehokkaan sisäänoton soluihin. (Le ym., 2023.)

GLUT4 vesikkeleiden fuusioitumiseen ja siten glukoosin sisäänottoon vaikuttaa myös insuliinin indusoima APS signalointireitti. Tällöin aktivoitunut insuliinireseptori sitoo APS:n korkealla affiniteetilla ja se pystyy houkuttelemaan puoleensa kompleksin, joka koostuu proto-onkogeneeni c-CBL:stä, c-CBL liittyvästä proteiinista (engl. c-CBL-associated protein, CAP) ja fosforyloidusta c-CBL:stä. Kompleksin aktivoituessa c-CBL voi sitoa C3G:tä, joka toimii GEF:nä. C3B puolestaan aktivoi TC10:n, joka on GTPaasi ja kuuluu RHO-perheeseen. TC10 pystyy vuorovaikuttamaan eksosystin kiinnityskompleksin kanssa, jolloin GLUT4 vesikkelit alkavat telakoitua solun pinnalle ja glukoosin sisäänotto aktivoituu. TC10 voi myös vaikuttaa sitoutumalla CDC42-vuorovaikutusproteiini 4:een (engl. CDC42-interacting protein 4, CIP4). Tämä saa aikaan Rab GEF GAPex5 -kompleksin muodostumisen, joka säätelee Rab5 perheen GTPaaseja. Nämä GTPaasit toimivat GLUT4 säilytyksessä ja kuljetuksessa. (Le ym., 2023.)

PI3K-AKT -reitillä aktivoitunut AKT voi vaikuttaa myös FOXO -transkriptiofaktoreihin (engl. Forkhead box class O, FOXO), jotka pääasiassa aktivoivat spesifisten geenien transkriptiota. FOXO-proteiinit vaikuttavat aivoissa, maksassa, haimassa ja rasvakuoksessa. Maksasoluissa FOXO säätelee glukoneogeneesissä toimivien fosfoenoli-pyruvaatti karboksikinaasin ja glukoosi-6-fosfataasien geeniekspressiota. Glukoneogeneesissä glukoosia valmistetaan maksassa, kun elimistä tarvitsee energiaa ja hiilihydraatteja ei ole käytettävissä energian tuotantoon. Maksasoluissa insuliinisignalointi estää FOXO-proteiinien aktiivisuutta ja vähentää siten glukoneogeneesiä. Insuliinin indusoima AKT-kinaasin aktivaatio johtaa FOXO-proteiinien fosforylaatioon, kuljetukseen ulos tumasta sytoplasmaan ja transkriptionaalisen aktiivisuuden repression. Tällöin maksassa glukoneogeneesi hidastuu. Insuliinilla on siis suora metabolinen vaste maksasolujen glukoosin uudistuotantoon eli glukoneogeneesiin ja ylläpitävä vaikutus veren glukoosipitoisuuden säätelyyn. (Manolopoulos ym., 2010.)

Yksi tärkeimmistä insuliinin indusoimista metabolista vasteista on glykogeenisynteesin lisääntyminen, eli glukoosia muutetaan tehokkaammin sen varastomuotoon glykokeeniksi. Se on merkittävä energiavarasto, sillä glukoositasojen ollessa matalat, voidaan glykokeenia hajottaa glukoosiksi ja hyödyntää energiantuotannossa. Tätä tapahtuu pääasiassa maksassa ja lihaksissa. Insuliinisignalointi johtaa glykogeenisynteesiä estävän glykogeenisyntaasikinaasin 3β :n eli GSK3 β :n fosforylaatioon ja inaktivaatioon. Tällöin glykogeenisynteesi tehostuu. (Halse ym., 2001.)

2.2.2 Mitogeeninen vaste

MAP kinaasit aktivoituvat useista solun ulkoisista ärsykkeistä, ja ne ohjaavat erilaisia vasteita. Insuliinisignaloinnin RAS-MAPK -reitillä aktivoituva MAPK indusoi solun erilaistumiseen ja jakautumiseen liittyviä signaaleja ja vaikuttaa siten mitogeeniseen vasteeseen. Aktivoidut MAPK:t fosforyloivat eri säätelytekijöitä, mikä johtaa niiden aktivaatioon.

MAPK saa aikaan solussa liikkumista, kasvua jakautumista ja apoptoosia. MAPK voi aktivoida sytosolisia ja sytoskeletaalisia kohdeproteiineja. Näiden kohdeproteiinien toiminta riippuu siitä, missä ne sijaitsevat. Esimerkiksi tumassa ja mitokondrioissa ne säätelevät transkriptiota fosforyloimalla tiettyjä proteiineja. MAPK -reitien aktivaatio johtaa myös lisääntyneeseen adipogeneesiin eli rasvasolujen erilaistumiseen. Rasvasolujen määrän lisääntyminen vaikuttaa energiatasapainoon ja sen säätelyyn. Tutkimusten mukaan insuliini aktivoi MAPK toimintaa, mikä tukee adipogeneesin proliferaatiovaihetta. Kun tämä vaihe etenee, rasvasolut alkavat tuottamaan enemmän insuliinireseptoreita solujen pinnalle, verrattuna solujen esiastevaiheeseen. Adipogeneesin edetessä, myös insuliinireseptorien ekspressio kasvaa. Tämän seurauksena MAPK toiminta laskee, ja metabolinen vaste kasvaa. Insuliini vaikuttaa siis sekä metaboliseen että mitogeeniseen vasteeseen, jotka toimivat solussa yhdessä. (Le ym., 2023.)

2.3 Insuliinisignaloinnin säätely

Insuliinisignalointi on tiukasti säädelty prosessi, ja häiriöt signaloinnissa voivat aiheuttaa suuria ongelmia solun energia-aineenvaihdunnassa tai jopa kasvaimen muodostumisen. Säätelyyn vaikuttavat useat eri tekijät, kuten fosfataasit, stressikinaasit sekä adaptoriproteiinit. Säätelyssä hyödynnetään pääasiassa negatiivista takaisinkytkentää. (Le ym., 2023.)

Fosfataasin toiminta perustuu kohdesubstraattien defosforylaatioon. Insuliinisignalointireittiä negatiivisia säätelytekijöitä ovat kalvonläpäisevät fosfataasit, kuten leukosyyttien yhteiseen antigeeniin liittyvä (engl. leukocyte common antigen-related, LAR) proteiini sekä sytoplasmisen proteiinityrosiini fosfataasi. Ne kuuluvat fosfoproteiini fosfataaseihin, ja ne

defosforyloivat insuliinireseptorin C-terminaalisen pään tyrosiinit, jolloin signaalin eteneminen loppuu. Myös insuliinireseptorin signalointiin osallistuvia proteiineja voidaan defosforyloida, jolloin vaste sammuu. Seriini-treoniini fosfataaseja ovat proteiinifosfataasi 1 ja 2 (engl. protein phosphatase 1 and 2, PP1 ja PP2). Nämä fosfataasit vaikuttavat pääasiassa metaboliseen vasteeseen. PP2 defosforyloi AKT:tä, ja siten vaimentaa metabolista signaalireittiä. Myös lipidifosfataasit vaikuttavat suoraan signalointireitillä oleviin molekyyliin. Lipidifosfataaseja ovat esimerkiksi SH2-domeenin sisältävät inositoli-5-fosfataasit 1 ja 2 (engl. SH2 domain-containing inositol 5-phosphatases, SHIP), josta defosforyloivat PIP3:en, jolloin PI3K ei pääse vaikuttamaan. Tällä mekanismilla on siis antagonistinen vaikutus metaboliseen vasteeseen. (Le ym., 2023.)

Toinen säätelymekanismi perustuu stressikinaasien toimintaan (engl. stress kinases). Niitä ovat muun muassa c-Jun amino-terminaalinen kinaasi (engl. c-Jun amino-terminal kinase, JNK) sekä tietyt proteiinikinaasi C:t (engl. traditional and innovative proteinkinase C, PKC). Stressikinaasit lisäävät seriini-treoniiniamiinotähteiden fosforylaatioita, mutta vähentävät puolestaan IRS:n tyrosiininen fosforylaatiota. Tämän seurauksena insuliinisolointi estyy. (Le ym., 2023.)

Säätelyyn voivat vaikuttaa myös tietyt adaptoriproteiinit, joita ovat esimerkiksi Grb14 ja Grb10. Ne toimivat negatiivisina säätelijöinä, ja vaikuttavat insuliinireseptorin tyrosiinikinaasien aktiivisuuteen. Adaptoriproteiinit irrottavat insuliinireseptorin substraattit aktiivisesta reseptorista, jolloin signalointi ei jatku. Myös pseudokinaasi perheeseen kuuluva tribbles-homologi 3 (engl. tribbles-homolog 3, Trb3) on adaptoriproteiini. Se sitoutuu AKT:hen, jonka aktivaatio estyy ja siten myös signaalinsiirto estyy. (Le ym., 2023.)

Myös muita negatiivista takaisinkytkentää hyödyntäviä säätelytekijöitä osallistuu insuliinisoloinnin säätelyyn. Esimerkiksi tioredoksiinia sitova proteiinin (engl. thioredoxin-interacting protein, TXNIP), joka vaikuttaa pääasiassa lihassoluissa ja vähentää insuliinin indusoimaa metabolista vastetta. (Johnson ym., 2016.)

3 Insuliiniresistenssi

Insuliini on tärkeä osa solun energia-aineenvaihduntaa. Kuten aiemmin käsiteltiin, insuliinin indusoima metabolinen vaste saa aikaan GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien fuusioitumisen solukalvolle. Tämän seurauksena glukoosi siirtyy soluun, ja sitä hyödynnetään ATP:n muodostamisessa. Häiriöt prosessissa voivat olla energia-aineenvaihdunnan kannalta suuria. Yksi merkittävimmistä häiriöistä on insuliiniresistenssi, jossa elimistö ei pysty muodostamaan insuliinin indusoimaa vastetta, eikä kohdesolut reagoi insuliinin läsnä ollessa. Tätä voi esiintyä kokonaan tai vain osittain, jolloin puhutaan insuliiniherkkyydestä, eli kuinka hyvin elimistö vastaa insuliinin luomaan vasteeseen. Joissain tapauksissa elimistön insuliiniherkkyys voi laskea, jolloin se reagoi vain osittain insuliiniin ja tällöin myös sen indusoimat vasteet ovat heikompia. Tyypin 1 diabeteksessa haiman insuliinin erityksessä ja tuotannossa on ongelmia, kun taas tyypin 2 diabetes liittyy pitkälti insuliiniresistenssiin.

Insuliiniresistenssi on maailmanlaajuinen ongelma, erityisesti tyypin 2 diabetes on yleistynyt valtavasti. Ennen sen ajateltiin olevan vain vauraiden maiden ongelma, mutta nykyään se on yleistynyt koko maailmassa (Petersen & Shulman, 2006). Koska insuliiniresistenssin aiheuttamat taudit ovat yleistyneet, on tärkeää ymmärtää sen fysiologisia vaikutuksia sekä taudin kehittymisen syytä. Niiden perusteella voidaan luoda toimivia tapoja ehkäistä ja hoitaa insuliiniresistenssiä sekä sen aiheuttamia sairauksia.

3.1 Insuliiniresistenssin kehittyminen

Insuliiniresistenssi voi ilmetä monella eri tapaa, ja se voi johtaa tyypin 2 diabeteksen, syövän, sydän- ja verisuonitautien sekä Alzheimerin taudin kehittymiseen. Tutkielmassa keskitytään insuliiniresistenssin vaikutuksia tyypin 2 diabeteksessa, koska diabeteksella on merkittäviä metabolisia vaikutuksia elimistön toimintaan. Insuliiniresistenssin tutkiminen on tärkeää, sillä siitä aiheutuvat taudit voivat olla hengenvaarallisia, varsinkin kun resistenssi on yleistynyt viime vuosikymmenien aikana globaalisti. Tutkimus tarjoaa uusia mahdollisuuksia lääketieteelle insuliiniresistenssiä vastaan.

Insuliiniresistenssin tutkimisessa hyödynnetään erilaisia menetelmiä, kuten hyperinsulineeminen insuliinitason lukitus menetelmä (engl. hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp). Tällä menetelmällä mitataan insuliiniherkkyyttä, jossa insuliini-infuusioilla kasvatetaan veren plasman insuliinipitoisuutta ja samalla pidetään glukoosi-infuusioilla plasman glukoositaso vakiona (Muniyappa ym, 2008). Veren glukoositasojen seuraaminen menetelmän aikana antaa tietoa insuliiniherkkyydestä. Jos glukoosipitoisuus laskee verenkierrossa, insuliini vaikuttaa oikein. Jos taas glukoosipitoisuudet pysyvät samana

tiedetään, että insuliinin vaikutus on heikentynyt ja insuliiniherkkyys on laskenut. (Mastrotaro & Roden, 2021.)

Hyperinsulineeminen insuliinitason lukitus menetelmä on tehokas ja tarkka, mutta kallis. Tämän vuoksi isommissa tutkimuksissa hyödynnetään tavallisesti insuliiniherkkyttä arvioivia epäsuoria mittareita, kuten QUICKI (engl. quantitative insulin sensitivity check index) ja HOMA-IR (engl. homeostatic model assessment of insulin resistance). Ne mittaavat paastoverinäytteiden insuliini-, C-peptidi- ja glukoosipitoisuuksia, joiden perusteella arvioidaan insuliiniherkkyttä ja -resistenssiä yksinkertaisella laskukaavalla. QUICKI ja HOMA-IR perustuvat erilaisiin aineenvaihdunnallisiin olosuhteisiin kuin hyperinsulineeminen insuliinitason lukitus menetelmä, mutta molemmista menetelmistä on saatu yleensä yhteneviä tuloksia insuliiniherkyydestä. (Mastrotaro & Roden, 2021.)

Insuliiniresistenssin kehittymiseen vaikuttavat useat erilaiset altistavat tekijät. Rasvahappojen kertyminen elimistöön voi johtaa lipidirasitteisen insuliiniresistenssin kehittymiseen. Sen taustalla on rasva- ja kaloripitoinen ruokavalio tai rasvakudoksen liiallinen lipolyysi, mikä voi aiheuttaa lipidien ylitarjontaa. Tämä johtaa vapaiden rasvahappojen kertymiseen epätavallisiin kudospaikkoihin, jolloin solunsisäisten rasvahappojen hapetus ja säilöntä ylittyy, mikä aiheuttaa lipidirasitteista insuliiniresistenssiä. Myös mitokondrioiden väheneminen saa aikaan rasvahappojen hapetuksen vähenemistä, joka vaikuttaa positiivisesti insuliiniresistenssin syntyyn. Diasyyliglyserolit sekä keramidit liittyvät vahvasti lipidirasitteiseen insuliiniresistenssiin. (Mastrotaro & Roden, 2021.)

Lipidirasitteisessa insuliiniresistenssissä diasyyliglyserolit häiritsevät insuliinisignalointireittiä. Diasyyliglyserolit vaikuttavat proteiinikinaasi C:n toimintaan. Proteiinikinaasi C on stressikinaasi, jonka toimintaa käsiteltiin hieman luvussa 2.3. Diasyyliglyserolit aktivoivat PKC:n eri isoformeja, joiden vaikutukset eroavat maksa- ja lihassolujen insuliinisignaloinnissa. Maksasoluissa PKC heikentää IRS-1:n tyrosiinin fosforylaatiota ja AKT:n seriinin fosforylaatiota, mikä voi johtaa hepaattiseen insuliiniresistenssiin. Lihassoluissa puolestaan PKC inhiboi IRS-1:n seriinin fosforylaatiota, mikä aiheuttaa insuliiniresistenssiä. (Mastrotaro & Roden, 2021.) Lipidit ovat merkittävä altistava tekijä insuliiniresistenssin kehittymisessä.

Insuliiniresistenssin kehittymiseen vaikuttavat myös mitokondrioiden toiminnan häiriöt. ATP synteessin alentuminen, vaikuttaa suoraan energian tuotantoon. ATP synteesiä ilmenee esimerkiksi lihassoluissa, missä on paljon mitokondrioita energian tuotantoa varten. Tutkimusten mukaan mitokondrioiden aktiivisuuden väheneminen on yhteydessä lihassolujen insuliiniresistenssiin. Mitokondrioiden toiminnan häiriöitä ilmenee myös vähentyneen oksidatiivisen fosforylaation muodossa, mikä puolestaan voi johtaa lihassolunsisäiseen

rasvankertymiseen ja negatiivisesti vaikuttaa insuliiniherkkyyteen. (Petersen & Shulman, 2006).

Myös matala-asteinen tulehdus elimistössä vaikuttaa insuliiniresistenssin kehittymiseen. Matala-asteista tulehdusta aiheuttavat bakteerit, tietyt metaboliitit ja suolistosta peräisin olevat lipopolysakkaridit (engl. gut-derived lipopolysaccharides, LPS). Nämä aktivoivat hepaattisia makrofageja, jotka vapauttavat inflamatorisia sytokiinejä. Tämä voi johtaa hepaattiseen tulehduksilaan, ja siten aiheuttaa systeemistä, eli koko elimistön, insuliiniresistenssiä. Insuliiniresistenssi ilmenee soluissa glukoosin oton vähentymisenä sekä glykolyysin hidastumisena. (Mastrototaro & Roden, 2021.) Eräässä hiiritutkimuksessa havaittiin, että matala-asteisen tulehduksen tuottamat hepaattiset sytokiinit aiheuttavat glukoosin oton ja glykogeenisynteesin vähenemistä myös lihassoluissa. Tästä pääteltiin, että matala-asteisen tulehduksen tuottamat hepaattiset sytokiinit osallistuvat maksan ja lihaksen välisiin vuorovaikutuksiin, ja siten voi johtaa systeemiseen insuliiniresistenssiin. (Cai ym., 2005.)

3.2 Insuliiniresistenssin vaikutukset energia-aineenvaihduntaan

Insuliinisoloinointi indusoi erilaisia metabolisia vasteita, kuten aiemmin tutkielmassa on käsitelty. Signaalinnissa ilmenevät häiriöt vaikuttavat suoraan solun energia-aineenvaihduntaan, minkä seurauksena esimerkiksi glukoosin siirtymiseen verestä soluihin häiriintyy. Metabolisia häiriöitä ilmenee myös glykolyysissä sekä glukoneogeenisissä.

Insuliiniresistenssi vaikuttaa negatiivisesti GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien toimintaan, minkä seurauksena solut eivät saa glukoosia energiantuotantoon, ja aineenvaihdunta häiriintyy. Myös veren glukoosipitoisuus nousee erittäin korkealle, mikä voi aiheuttaa muita fyysisiä oireita, kuten väsymystä ja päänsärkyä.

Lipidit ovat suuri insuliiniresistenssille altistava tekijä, kuten aiemmin tutkielmassa on käsitelty. Vapaat rasvahapot veren plasmassa häiritsevät IRS1:n toimintaa, mikä johtaa PI3K toiminnan häiriöihin. Tämän seurauksena GLUT4 vesikkelien fuusioituminen solukalvolle estyy, ja glukoosi ei siirry tavallisesti verenkierrosta soluihin. (Petersen & Shulman, 2006). Tällöin solut eivät saa energiaa ATP:n tuotantoon ja energia-aineenvaihdunta kärsii. Energian puutos voi johtaa fyysisiin oireisiin, kuten väsymykseen. Myös mitokondrioiden toiminnan häiriöt johtavat ATP synteesin vähenemiseen insuliiniresistenssissä, mikä vaikuttaa suoraan energiantuotantoon. Etenkin lihassoluissa tällä voi olla merkittäviä metabolisia vaikutuksia.

Insuliinisoloinointi aktivoi glykogeenisynteesiä, jossa glukoosi muutetaan varastointimuotoon glykogeeniksi pääasiassa maksa ja lihassoluissa. Glykogeenisynteesissä glukoosi siirretään verestä maksa- tai lihassoluihin GLUT4 kuljettimilla, joissa heksokinaasi fosforyloi glukoosin glukoosi-6-fosfaatiksi (engl. glucose-6-phosphate, G6P). G6P isomeroituu glukoosi-1-

fosfaatiksi (engl. Glucose-1phosphate, G1P) ja aktivoituu uridiini 5' -difosfaattiglukoosiksi (engl. uridine 5' -diphosphate glucose, UDP-glukoosi). UDP-glukoosi polymerisoituu sitten glykogeeniksi. Glykogeeni voidaan tarvittaessa hajottaa takaisin glukoosiksi solujen energian tarpeen mukaan.

Insuliiniresistenssin aiheuttamaa tyypin 2 diabetesta on tutkittu glykoneenisynteesin aktiivisuuden perusteella terveissä ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla koehenkilöillä. Tutkimuksessa hyödynnettiin hyperinsulineeminen insuliinitason lukitus menetelmä, jossa koehenkilöille annettiin glukoosi-infuusioita ja veren insuliinipitoisuuksia seurattiin. Terveillä koehenkilöillä huomattiin kasvua G6P-pitoisuuksissa. Tämä viittaa glykoneenisynteesin aktivoitumiseen. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla koehenkilöillä puolestaan G6P-pitoisuudet pysyivät samana. (Petersen & Shulman, 2006.) Tutkimuksessa havaittiin myös, että tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinit eivät fuusioitu solukalvolle ja glukoosi ei siirry soluun. Tämän seurauksena, sairailta koehenkilöillä glykoneenisynteesi ei aktivoitunut, toisin kuin terveillä. Insuliiniresistenssillä on siis suuria aineenvaihdunnallisia vaikutuksia elimistössä.

Maksasoluissa insuliiniresistenssi vaikuttaa myös glukoneogeneesin tehostumiseen, jonka seurauksena glukoosin tuotanto kasvaa. Tutkimusten mukaan henkilöillä, jotka sairastavat tyypin 2 diabetesta, 23 tunnin paaston aikana veren glukoosipitoisuudet kasvoivat. Tämä viittaa siihen, että maksasolujen glukoneogeneesi tehostuu diabeetikoilla. Myös glykoneenisynteesin tehokkuus alenee, jonka seurauksena veren glukoosipitoisuudet nousevat. (Magnusson ym., 1992).

Insuliiniresistenssi vaikuttaa elimistön energia-aineenvaihduntaan pääasiassa estämällä GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien fuusioitumisen solukalvolle sekä vähentämällä glykoneenisynteesin tehokkuutta ja lisäämällä glukoneogeneesiä. Insuliiniherkkyyden väheneminen vaikuttaa IRS-1 toimintaan, jolloin PI3K:n aktivoituminen heikkenee. Tällöin PI3K-AKT -reitin aktivoituminen estyy ja metabolinen vaste jää vähäiseksi. Glykoneenisynteesin väheneminen puolestaan heikentää elimistön energiavarastoja, etenkin lihassoluissa. Yhdessä tehostuneen glukoneogeneesin kanssa myös veren glukoosipitoisuus kasvaa.

3.3 Insuliiniresistenssin ehkäisy ja hoitokeinot

Insuliiniresistenssiin vaikuttavat monet eri tekijät, kuten geenit sekä elintavat. Etenkin elintavoilla on suuri merkitys Insuliiniresistenssistä johtuva tyypin 2 diabetes on yleisempää ylipainoisilla ihmisillä. On selkeästi huomattu, että ylipaino altistaa tyypin 2 diabeteksen puhkeamiselle, ja sillä on myös vaikutusta sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen. Ylipaino

altistaa lipidirasitteiselle insuliiniresistenssille, kun rasvahappojen määrä kasvaa. Ylipaino voi myös aiheuttaa mekaanista stressiä soluille, joka voi johtaa matala-asteiseen tulehdukseen. Ylipaino vaikuttaa insuliiniresistenssin kehittymiseen monella eri tapaa, joten sen hillitsemisellä on suuri ehkäisevä vaikutus.

Elintavoilla on suuri merkitys insuliiniresistenssin ehkäisyssä. Tärkeimmät ehkäisyä edistävät tekijät sekä hoitokeinot ovat vähäkalorinen ruokavalio ja liikunta. Nämä toimivat etenkin tyypin 2 diabeteksen hoidossa sekä ylipainon vähentämisessä (Mastrototaro & Roden, 2021). Erään meta-analyysin mukaan liikunnan lisäämisellä sekä vähäkalorisen ruokavalion noudattamisella oli suurin ennaltaehkäisevä vaikutus tyypin 2 diabeteksen synnyssä. Molemmilla vaikuttavat, mutta yhdessä ne tuottavat parhaimmat tulokset. Toki, tutkimuksessa havaittiin myös, että ajan kuluessa niiden positiiviset vaikutukset heikkenivät. (Haw ym., 2017). Tämän vuoksi myös muita menetelmiä insuliiniherkkyyden kehittämisessä täytyy kehittää.

Kalorivajeinen ruokavalio edistää insuliiniherkkyyttä ylipainoisilla ihmisillä, sillä se tehostaa glukoosin siirtymistä verenkierrosta soluihin, joka viittaa insuliiniherkkyyden paranemisesta. Tätä tutkittiin eräässä tutkimuksessa, jossa selvitettiin kalorivajeen vaikutusta insuliiniherkkyyteen ylipainoisilla ja liikkumattomilla ihmisillä. Tärkeimpänä tutkimuksessa havaittiin, että vähäkalorinen ruokavalio edisti glukoosin ei-oksidiivista käyttöä, jolloin glykogeenisynteesi tehostui. Tästä pääteltiin, että myös insuliiniherkkyys parani. Toinen merkittävä havainto oli että TXNIP:n, joka toimii negatiivisena säätelytekijänä metabolisessa vasteessa, pitoisuus väheni. Tämän vuoksi, TXNIP pitoisuuden alentuessa myös insuliinin metabolinen vaikutus tehostuu. (Johnson ym., 2016.)

Toinen merkittävä tekijä insuliiniresistenssin ehkäisyssä on liikunta. Liikkuminen vähentää rasvamassaa ja ehkäisee sen kertymistä (Mastrototaro & Roden, 2021). Liikunnan aiheuttama rasvamassan väheneminen ehkäisee myös lipidirasitteisen insuliiniresistenssin kehittymistä. Liikunnan lisäksi myös ruokavaliolla on vaikutusta asiaan. Fyysinen aktiivisuus lisää GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien määrää. Tutkimusten mukaan liikunta vaikuttaa positiivisesti GLUT4 määrään, jonka seurauksena insuliiniherkkyys parantuu. Etenkin lyhytaikainen urheilu ylipainoisilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä lisäsi insuliinin signaloimaa glukoosin siirtoa verestä soluihin. Liikunta vaatii energiaa, jota esimerkiksi glukoosista voidaan valmistaa. Tämän seurauksena insuliiniherkkyys kohentui. (O’Gorman ym., 2006).

Elintapojen lisäksi myös geenit voivat vaikuttaa insuliiniresistenssiin. Tutkimusten mukaan on havaittu, että tyypin 2 diabeetikoiden lapsilla, insuliiniherkkyys on alhaisempaa ja riski sairastua tyypin 2 diabetekseen on suurempi (Petersen & Shulman, 2006). Myös geenimutaatiot vaikuttavat insuliiniresistenssin syntyyn. Mutaatio IRS-1:n kodonissa 972 glysiinistä arginiiniin voi aiheuttaa insuliiniherkkyyden alentumista. Tämä mutaatio voi johtaa

PI3K:n toiminnan vähenemiseen, jolloin insuliinin indusoima metabolinen vaste heikkenee. On havaittu, että ylipainoisilla ihmisillä tämä mutaatio on yleisempi (Pedersen, 2009). Elintavoilla sekä geeneillä on yhdessä suuri vaikutus insuliiniresistenssin kehittymiseen.

Vaikka elintavoilla on suuri merkitys insuliiniresistenssin ehkäisemisessä, sekä ne voivat toimia hoitokeinoina, on olemassa myös lääkehoidollisia tapoja hoitaa insuliiniresistenssiä. Esimerkiksi tyypin 2 diabetesta voidaan hoitaa metformiinilla, joka on tablettimuotoinen lääkeaine. Se vaikuttaa laskemalla endogeenista glukoosintuotantoa (engl. endogenous glucose production, EGP) eli elimistön omaa glukoosin tuotantoa. Metformiinin toiminta perustuu glyserolipohjaisen glukoneogeenin vähentämiseen maksassa. Samalla se myös edistää solunsisäistä redox-tilaa, jolloin laktaattidehydrogenaasin toiminta heikkenee. Tämän seurauksena laktaattiperäinen glukoosintuotanto laskee. Metformiini vaikuttaa myös muualla elimistössä. Se tehostaa insuliinin indusoimaa glukoosin ottoa koko elimistössä sekä glykolyysiä lihassoluissa. Metformiinia käytetään usein ensisijaisena lääkehoitona tyypin 2 diabeteksen hoidossa. (Mastrototaro & Roden, 2021.)

Joissain tapauksissa pelkkä tablettimuotoinen lääkehoito ei riitä diabeteksen hoidossa. Siksi käytössä on myös erilaisia ihonalle (s.c.) injektoitavia insuliinivalmisteita. Näitä ovat esimerkiksi aspart- ja glariini-insuliini, jotka ovat insuliinianalogeja, ja ne toimivat samalla tavalla kuin endogeeninen insuliini. Insuliini lääkevalmiste on pakattu insuliinikyniin, joista voidaan itse säädellä pistettävän annoksen määrä. Insuliinikynät ovat käytännöllisiä vaikean tai pitkälle edenneen diabeteksen hoidossa. Ne ovat yleisesti käytössä diabeteksen hoidossa esimerkiksi Euroopassa ja Australiassa (Cuddihy & Borgman, 2013). Injektoitava insuliini voi olla lyhyt- tai pitkävaikutteisista. Aspart-insuliini on lyhytvaikutteinen, eli se laskee verensokeripitoisuuden nopeasti ja vaikutus on hetkellinen. Lyhytvaikutteisista insuliinivalmistetta käytetään usein ennen ruokailuja, jotta verensokeripitoisuus ei nouse ruokailun jälkeen liian korkealle. Glariini-insuliinin on puolestaan pitkävaikutteinen, eli sen vaikutusaika on pidempi. Yleensä pitkävaikutteisia insuliinivalmisteita määrätään potilaille alkuun, jos muut hoitokeinot eivät tehoa. (Bohannon, 2002). Injektoitavia insuliinivalmisteita käyttäessä on tärkeä seurata aktiivisesti verensokeripitoisuutta. Esimerkiksi, lyhytvaikutteisen insuliinin annos perustuu yleensä sen hetkiseen verensokeripitoisuuteen. Jos verensokeripitoisuus on ennen ruokailua korkea, täytyy silloin myös lyhytvaikutteisen insuliiniannoksen olla korkeampi. Myös pitkävaikutteisista insuliinivalmistetta käyttäessä täytyy paastoverensokeria tarkkailla. Jos paastoverensokerit ovat pidempään alhaisia, täytyy silloin pitkävaikutteisen insuliiniannoksen määrää laskea.

Insuliiniresistenssin puhkeamista voidaan ehkäistä elitapoja muuttamalla. Etenkin ruokavaliolla on liikunnalla on suuri insuliiniherkkyyttä edistävä vaikutus. Joskus pelkällä elintavoilla ei kuitenkaan voida täysin ehkäistä tai hoitaa insuliiniresistenssiä, jolloin täytyy

turvautua lääkehoidollisiin keinoihin. Lääkehoitojen kehittämisessä insuliresistenssiä vastaan on tärkeää tietää insuliinireseptin vaiheet sekä insuliinin rakenne. Tämän vuoksi jatkuva tutkimustyö aiheen parissa on tärkeää.

4 Yhteenveto

Insuliinisolointi on keskeinen osa solun energia-aineenvaihduntaa, ja se vaikuttaa merkittävästi glukoosin käyttöön ja varastointiin. Insuliinin sitoutuminen insuliinireseptoriin aktivoi insuliinisolointireitin, joka etenee kahta pääasiallista reittiä; PI3K-AKT ja RAS-MAP-kinaasi -reittiä. Solointi aktivoituu, kun insuliinireseptorin C-terminaaliossa olevat tyrosiinitähteet autofosforyloituvat ja laukaisevat signaalin kulun. PI3K-AKT -reitillä insuliinireseptorin aktivaatio johtaa IRS-1 insuliinisubstraatin fosforyloitumisen, jonka seurauksena PI3K aktivoituu ja fosforyloi PIP2:n PIP3:ksi. Se puolestaan aktivoi PDK1, joka fosforyloi AKT:n. AKT:lla on useita eri molekyyliä, joihin se voi vaikuttaa soloinnin jatkuessa eteenpäin. Tällä soloinnilla on metabolisia vasteita soluissa, joista keskeisimpänä on GLUT4 glukoosinkuljettajaproteiinien aktivaatio, jonka seurauksena glukoosi siirtyy verenkierrosta soluun. Solointireitin aktivaatio johtaa myös glykogeenisynteesin tehostumiseen lihas- ja maksasoluissa sekä glukoneogeneesin vähenemiseen maksasoluissa. RAS-MAP -reitti vaikuttaa mitogeneesin vasteeseen, jossa aktivoitunut insuliinireseptori fosforyloi IRS-1 insuliinisubstraatin. IRS-1 aktivoi Grb2:n, johon SOS sitoutuu ja muodostuu Grb2-SOS -kompleksi. Se aktivoi Ras:n, joka fosforyloi c-Raf:n, joka puolestaan fosforyloi MEK:n, joka fosforyloimalla aktivoi MAP kinaaseja. MAPK:lla on useita eri säätelytekijöitä, joihin se vaikuttaa soloinnin jatkuessa eteenpäin. Tämä johtaa erilaisiin solun kasvua ja erilaistumista säätelviin prosesseihin.

Insuliinisolointia säätelvät fosfataasit, stressikinaasit sekä adaptoriproteiinit, mitkä vaikuttavat soloinnin kulkuun. Häiriöt solointireitillä voivat johtaa insuliiniherkkyyden alenemiseen tai jopa insuliiniresistenssiin. Insuliiniresistenssi altistaa tyypin 2 diabeteksen, syövän, sydän- ja verisuonitautien sekä Alzheimerin taudin kehittymiseen. Diasyyliglyserolit vaikuttavat lipidirasitteisen insuliiniresistenssin syntyyn. Myös matala-asteisen tulehduksen aktivoimat hepaattiset sytokiinit sekä mitokondrioiden toiminnan häiriöt vaikuttavat insuliiniresistenssin kehittymiseen. Insuliiniresistenssin metaboliset vaikutukset ilmenevät glykogeenisynteesin vähenemisenä sekä glukoneogeneesin lisääntymisenä. Insuliiniherkkyyden aleneminen vaikuttaa myös negatiivisesti GLUT4 fuusioitumiseen solukalvolle, jolloin glukoosi ei siirry verenkierrosta soluihin ATP:n tuottoa varten. Insuliiniresistenssi on lisääntyvä ongelma maailmanlaajuisesti, joten uusia hoitokeinoja täytyy kehittää. Tämänhetkisten tutkimusten mukaan elintavoilla on suuri merkitys insuliiniresistenssin ehkäisyssä. Ruokavaliolla ja liikunnalla on positiivisia vaikutuksia insuliiniherkkyyteen, sekä myös toimivia lääkehoitoja on kehitetty. Silti lisää tutkimusta asian parissa on tehtävä.

5 Kirjallisuus

Akhtar, A. and Sah, S.P. (2020) 'Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease', *Neurochemistry International*, 135, p. 104707. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104707>.

Bohannon, N.J. (2002) 'Treating dual defects in diabetes: Insulin resistance and insulin secretion', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 59(suppl_9), pp. S9–S13. Available at: https://doi.org/10.1093/ajhp/59.suppl_9.S9.

Cai, D. *et al.* (2005) 'Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B', *Nature Medicine*, 11(2), pp. 183–190. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm1166>.

Choi, E. and Bai, X.-C. (2023) 'The Activation Mechanism of the Insulin Receptor: A Structural Perspective', *Annual Review of Biochemistry*, 92(1), pp. 247–272. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052521-033250>.

Cuddihy, R.M. and Borgman, S.K. (2013) 'Considerations for Diabetes: Treatment With Insulin Pen Devices', *American Journal of Therapeutics*, 20(6), pp. 694–702. Available at: <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318217a5e3>.

Dodson, G.G. and Whittingham, J.L. (2002) 'Insulin: Sequence, Structure and Function - A Story of Surprises', in M.L. Dieken, M. Federwisch, and P. De Meyts (eds) *Insulin & Related Proteins - Structure to Function and Pharmacology*. Dordrecht: Springer Netherlands, pp. 29–39. Available at: https://doi.org/10.1007/0-306-47582-0_3.

Ebeling, P., Koistinen, H.A. and Koivisto, V.A. (1998) 'Insulin-independent glucose transport regulates insulin sensitivity', *FEBS Letters*, 436(3), pp. 301–303. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)01149-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)01149-1).

Gutmann, T. *et al.* (2020) 'Cryo-EM structure of the complete and ligand-saturated insulin receptor ectodomain', *Journal of Cell Biology*, 219(1), p. e201907210. Available at: <https://doi.org/10.1083/jcb.201907210>.

Halse, R. *et al.* (2001) 'Control of Glycogen Synthesis by Glucose, Glycogen, and Insulin in Cultured Human Muscle Cells', *Diabetes*, 50(4), pp. 720–726. Available at: <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.720>.

Haw, J.S. *et al.* (2017) 'Long-term Sustainability of Diabetes Prevention Approaches: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials', *JAMA Internal Medicine*, 177(12), p. 1808. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6040>.

Johnson, M.L. *et al.* (2016) 'Mechanism by Which Caloric Restriction Improves Insulin Sensitivity in Sedentary Obese Adults', *Diabetes*, 65(1), pp. 74–84. Available at: <https://doi.org/10.2337/db15-0675>.

Kubota, T., Kubota, N. and Kadowaki, T. (2013) 'The role of endothelial insulin signaling in the regulation of glucose metabolism', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(2), pp. 207–216. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9242-z>.

Le, T.K.C. *et al.* (2023) 'Insulin signaling and its application', *Frontiers in Endocrinology*, 14, p. 1226655. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>.

Lee, J. and Pilch, P.F. (1994) 'The insulin receptor: structure, function, and signaling', *The American Journal of Physiology*, 266(2 Pt 1), pp. C319-334. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.2.C319>.

Magnusson, I. *et al.* (1992) 'Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study.', *Journal of Clinical Investigation*, 90(4), pp. 1323–1327. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI115997>.

Manolopoulos, K.N. *et al.* (2010) 'Linking Alzheimer's disease to insulin resistance: the FoxO response to oxidative stress', *Molecular Psychiatry*, 15(11), pp. 1046–1052. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2010.17>.

Mastrototaro, L. and Roden, M. (2021) 'Insulin resistance and insulin sensitizing agents', *Metabolism*, 125, p. 154892. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892>.

Mueckler, M. and Thorens, B. (2013) 'The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters', *Molecular Aspects of Medicine*, 34(2–3), pp. 121–138. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001>.

Muniyappa, R. *et al.* (2008) 'Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 294(1), pp. E15–E26. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00645.2007>.

Ogawa, W., Matozaki, T. and Kasuga, M. (1998) 'Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling', *Molecular and Cellular Biochemistry*, 182(1/2), pp. 13–22. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1006862807598>.

O'Gorman, D.J. *et al.* (2006) 'Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes', *Diabetologia*, 49(12), pp. 2983–2992. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0457-3>.

Pedersen, O. (2009) 'Genetics of insulin resistance', *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 107(02), pp. 113–118. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1212085>.

Petersen, K.F. and Shulman, G.I. (2006) 'Etiology of Insulin Resistance', *The American Journal of Medicine*, 119(5), pp. S10–S16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.009>.

Ward, C. *et al.* (2008) 'Structural insights into ligand-induced activation of the insulin receptor', *Acta Physiologica*, 192(1), pp. 3–9. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2007.01781.x>.