

Nel 1923 il premio Nobel per la scoperta dell'insulina

-Il chirurgo F. Banting (1891-1941), con il fisiologo J. Macleod (1876-1935) misero appunto il preparato e l'estrazione della molecola.



Figura R63.5 Frederick Grant Banting (1891-1941), a sinistra, e John James Richard Macleod (1876-1935), a destra.

-E. Sharpey-Schafer (1850-1931) aveva chiamato l'ipotetica sostanza di origine pancreatica: **insulina** da "insule" del Langerhans.

-**Moses Baron** aveva notato che la legatura dei dotti pancreatici, nei cani, portava atrofia della ghiandola, ma non delle *isole* e che il diabete compariva quando iniziava la necrosi delle isole.

Pancreas endocrino

Insulina

Glucagone

Somatostatina

Polipeptide pancreatico

Intestino: glucagone,
somatostatina, polipeptide
pancreatico

Anatomia

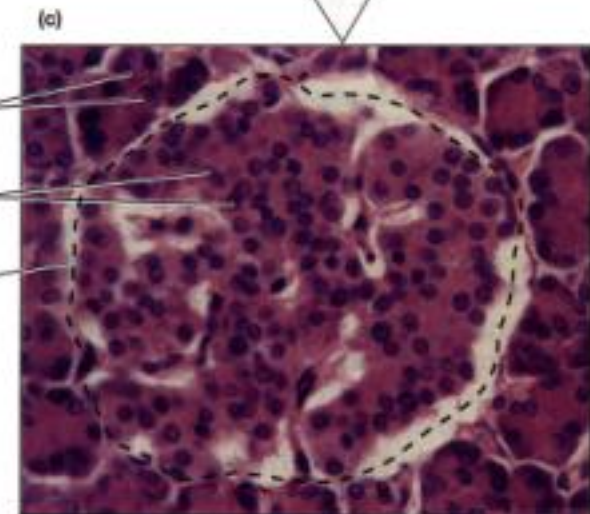
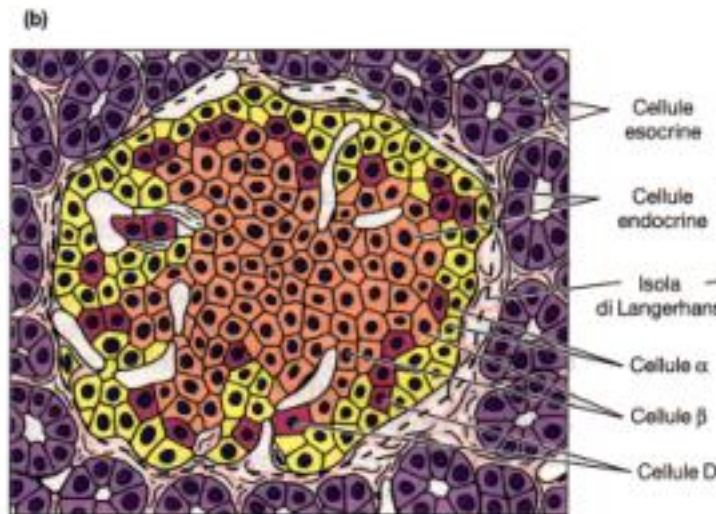
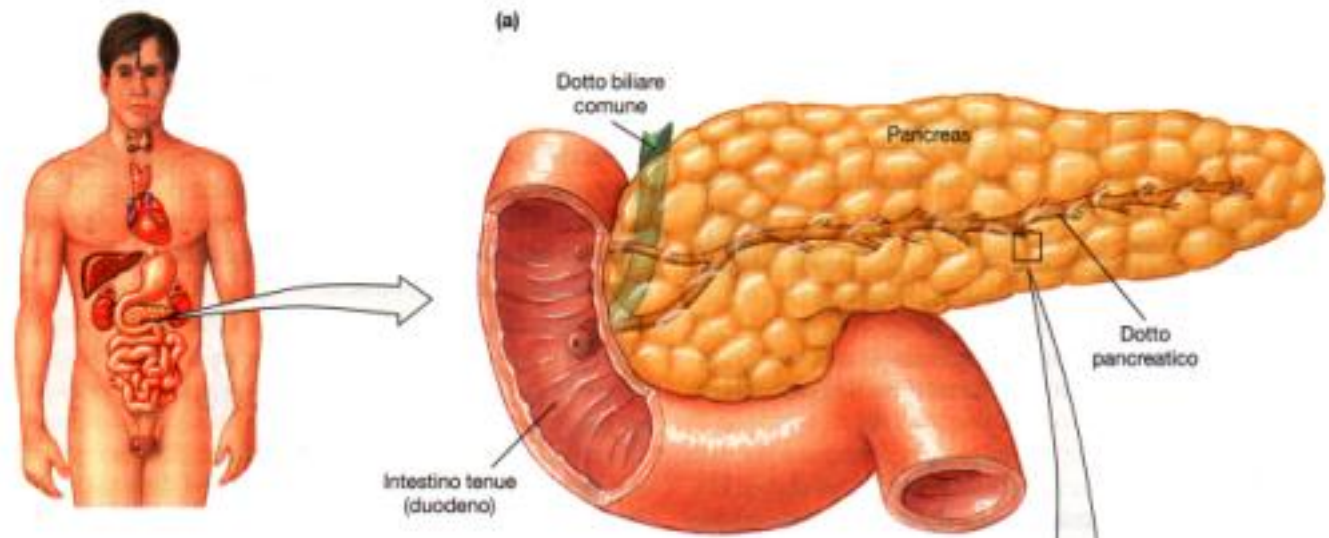
Isole di Langerhans:
1-2 milioni

No controllo
ipofisario

Feedback?

Simpatico e
parasimpatico

Circolo: vene
pancreatiche nel
sangue portale, fegato



CELLULA	SECRETO:
Cellule α	Glucagone
Cellule D	Somatostatina
Cellule β	Insulina

Cellule F:
polipeptide
pancreatico (PP)

Figura 21-10 Il pancreas endocrino

il pancreas
è vitale!
l'insulina
è vitale!

Carenza di insulina assoluta (o relativa): **diabete**, ed è letale

Eccesso di insulina: ipoglicemia porta a convulsioni e coma

Eccesso di glucagone: peggiora il diabete

Carenza di glucagone: ipoglicemia

Eccesso di somatostatina: iperglicemia ed altre
manifestazioni di diabete

Intestino: glucagone, somatostatina, polipeptide pancreatico

Somatostatina

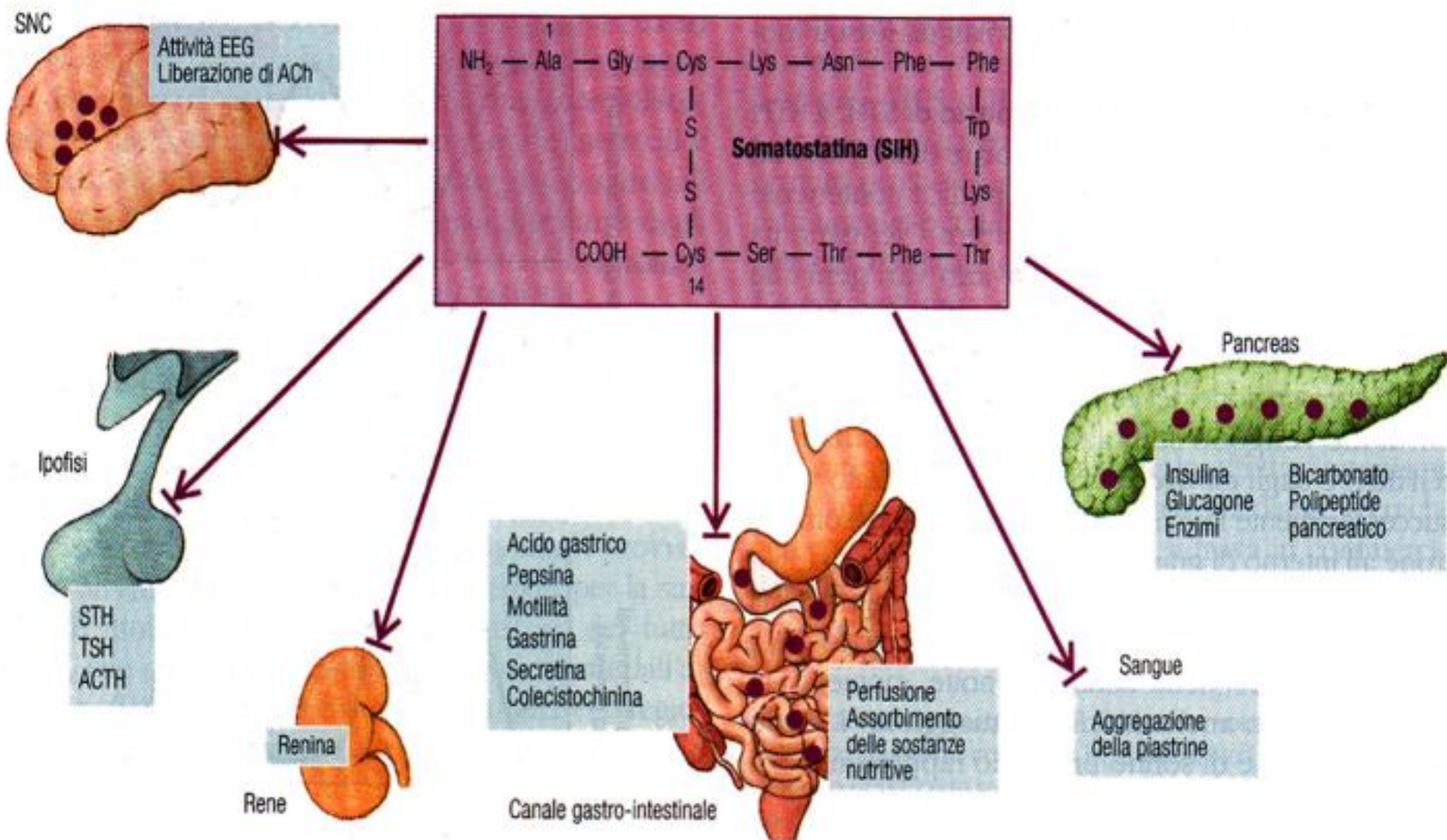


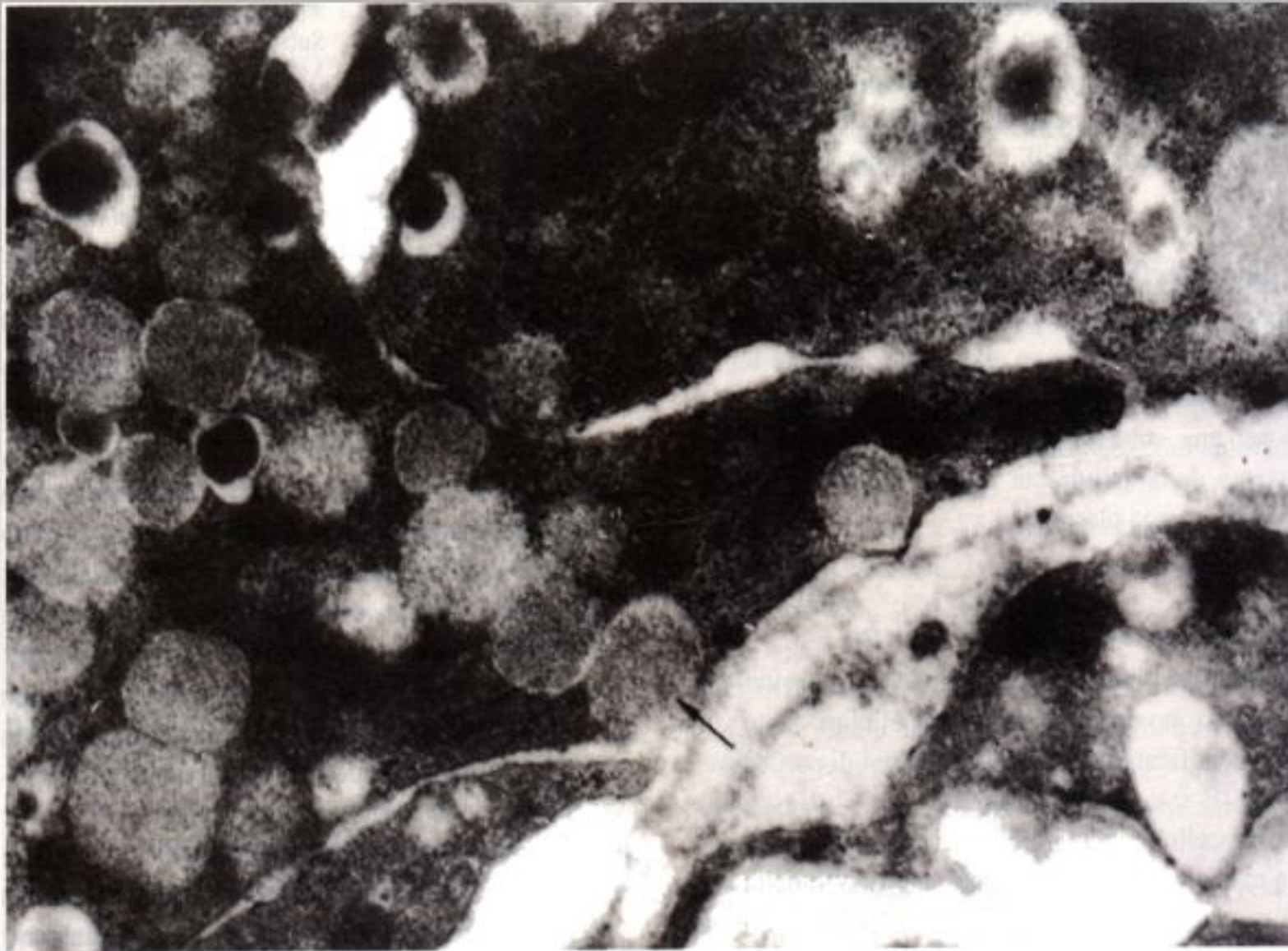
Figura 17.22 Le funzioni multiple della somatostatina. La somatostatina si trova in numerosi tessuti. Essa agisce da ormone per via ematica e in modo paracrino a livello degli organi nei quali viene anche sintetizzata (punti viola), quali il pancreas e l'apparato

gastro-intestinale, oppure come neuromodulatore e neurotrasmettitore nel SNC e nel sistema nervoso vegetativo. Gli ormoni e le funzioni riportati nei riquadri vengono inibiti dalla somatostatina (ACh = acetilcolina).

Sintesi e Secrezione

Metabolismo: emivita \approx 5 minuti

Esocitosi di *granuli* di insulina



Secrezione di insulina

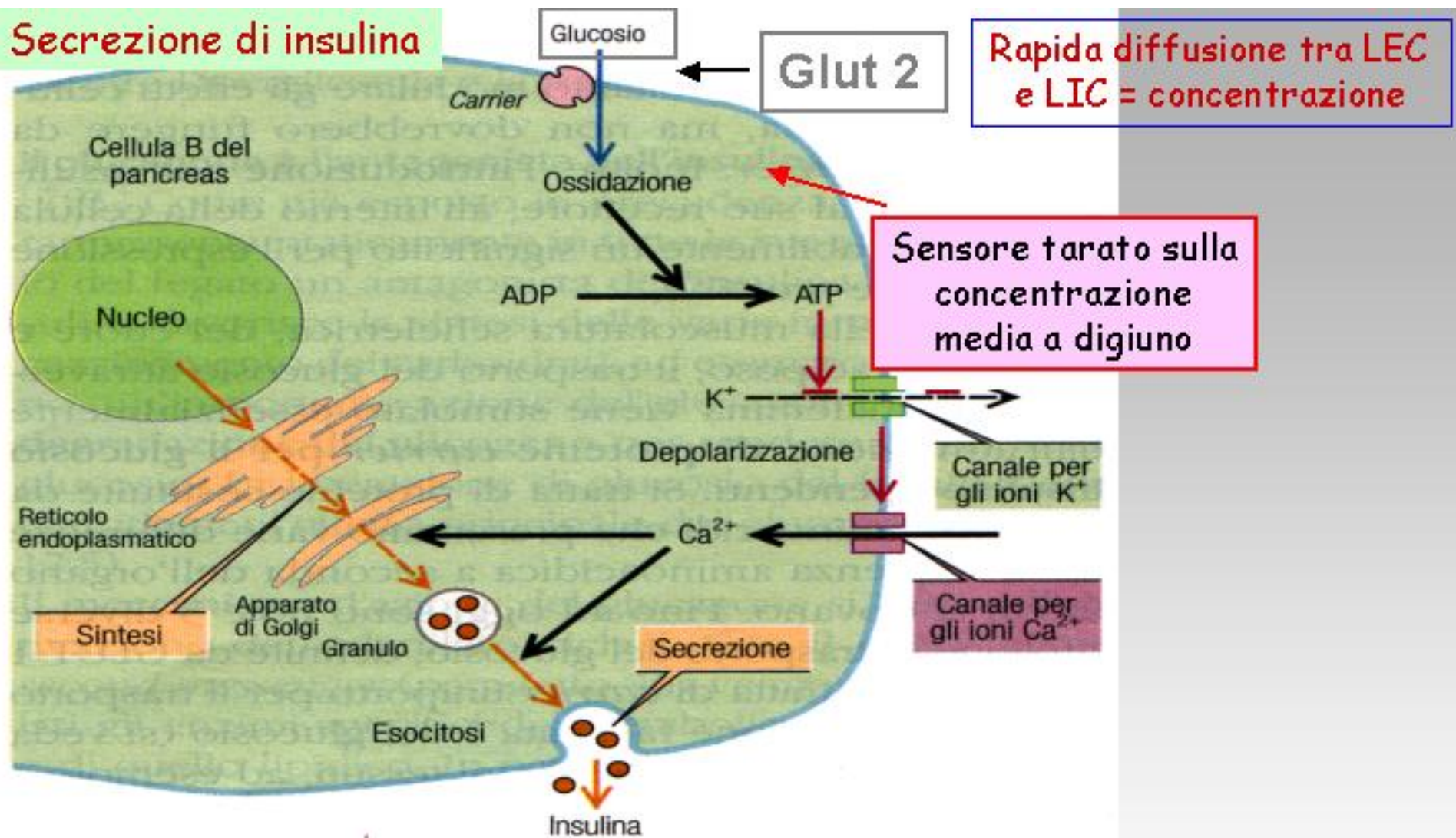


Figura 17.47 Il meccanismo della secrezione di insulina. In seguito alla mobilizzazione del glucosio a livello delle cellule B degli isolotti di Langerhans, si forma ATP, che provoca il blocco di uno specifico canale per gli ioni K^+ . A livello di questo canale per gli ioni K^+ agiscono a quanto pare anche i farmaci antidiabetici del tipo della sulfonilurea. Questo sistema potrebbe essere coinvolto nella patogenesi del diabete mellito del tipo II.

Recettori per l'insulina

- Recettori tirosin-chinasici
- Azione primaria rapida: GLUT4

I recettori per l'insulina sono diffusi su tutti gli organi, anche quelli che assorbono glucosio indipendentemente dall'ormone

Recettori con attività **chinasi intrinseca**

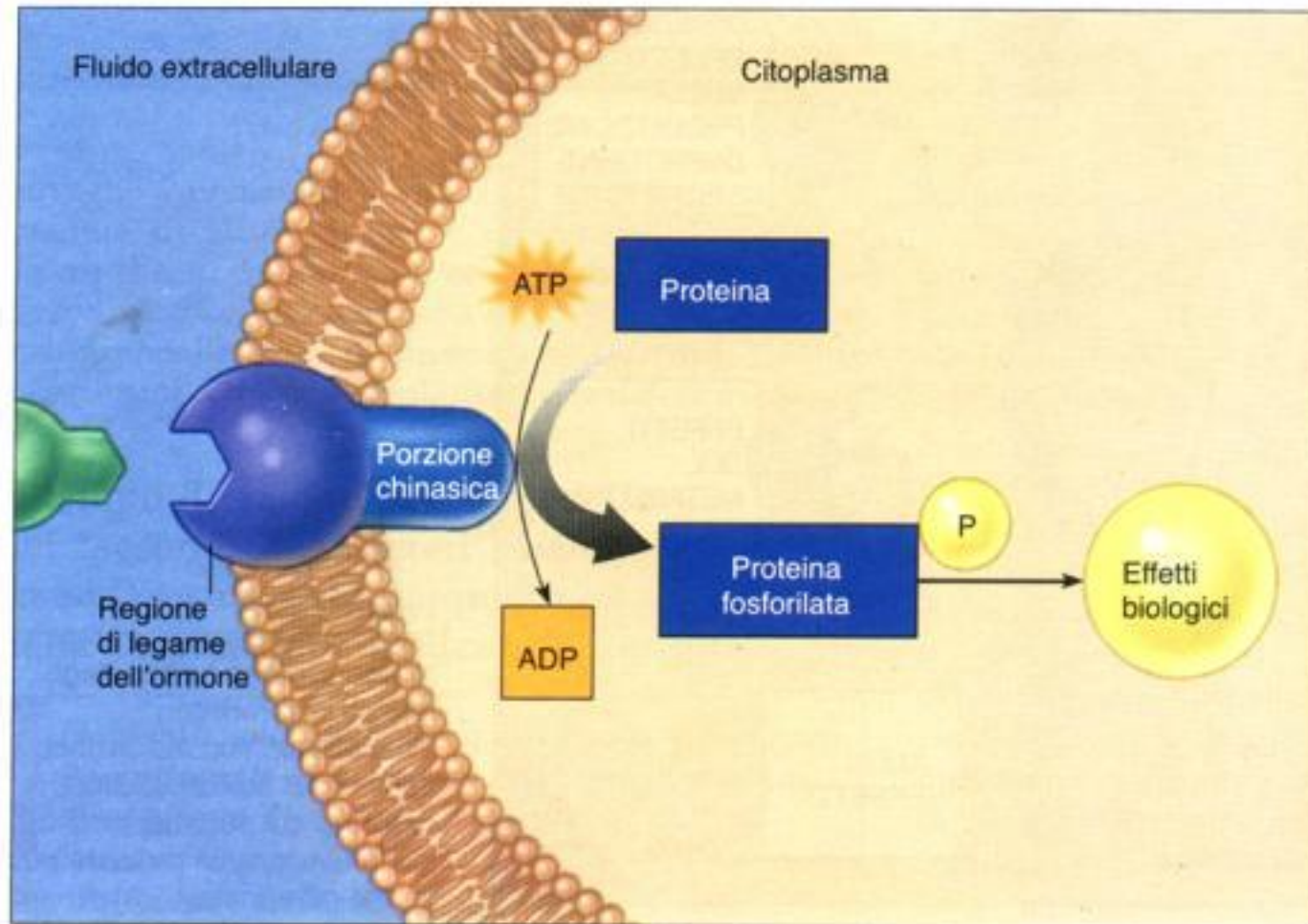
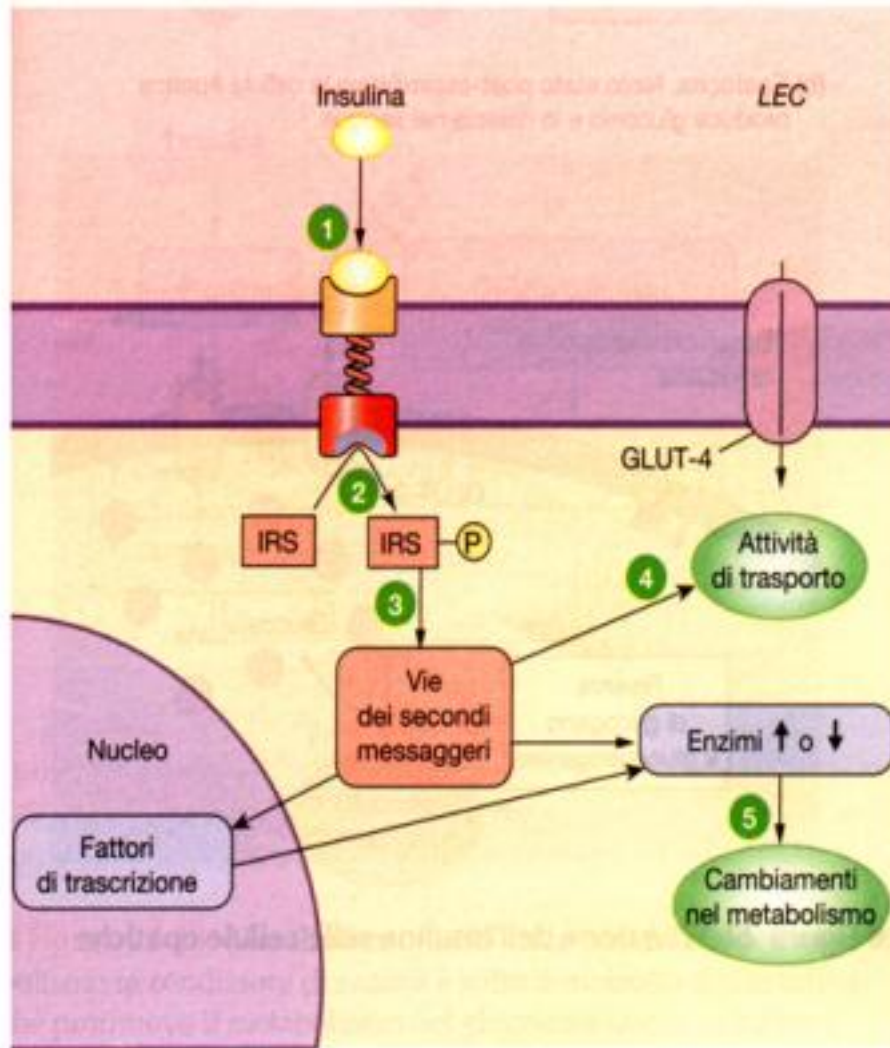


Figura 12-16

Possibile meccanismo di azione degli ormoni che possiedono recettori con attività di proteine chinasi intrinseche.

Recettore tirosin-chinasico



1 L'insulina si lega al recettore tirosin-chinasico.

Tetramero: 2 α e 2 β

2 Il recettore fosforila i substrati del recettore insulinico (IRS).

4 tipi: IRS-1, 2, 3, 4,

3 Le vie dei secondi messaggeri alterano la sintesi proteica e l'attività di proteine preesistenti.

4 Il trasporto di membrana è modificato.

5 Il metabolismo cellulare subisce delle modificazioni.

■ **Figura 22-10** Meccanismo d'azione dell'insulina a livello delle cellule bersaglio L'insulina si lega al recettore tirosin-chinasico e attiva diverse vie di secondi messaggeri mediate dai substrati del recettore insulinico (IRS).

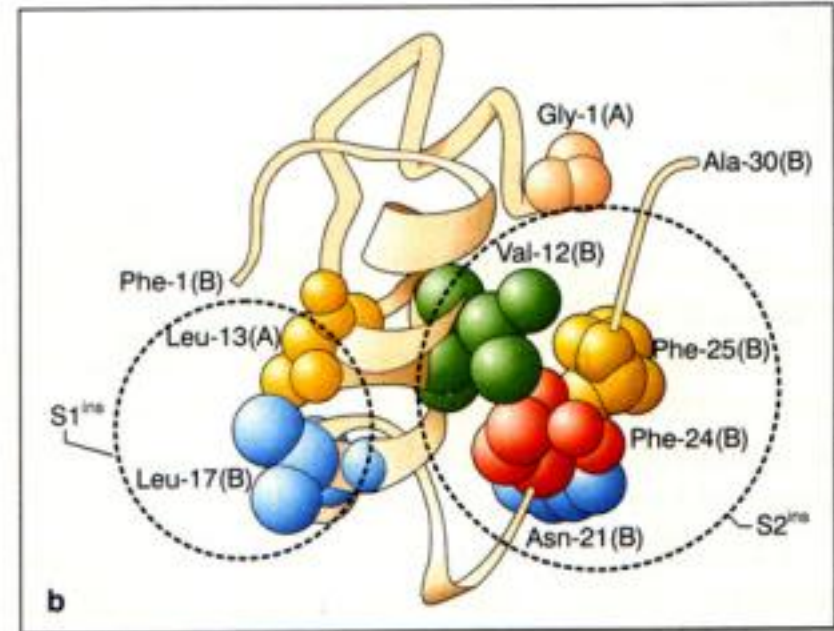
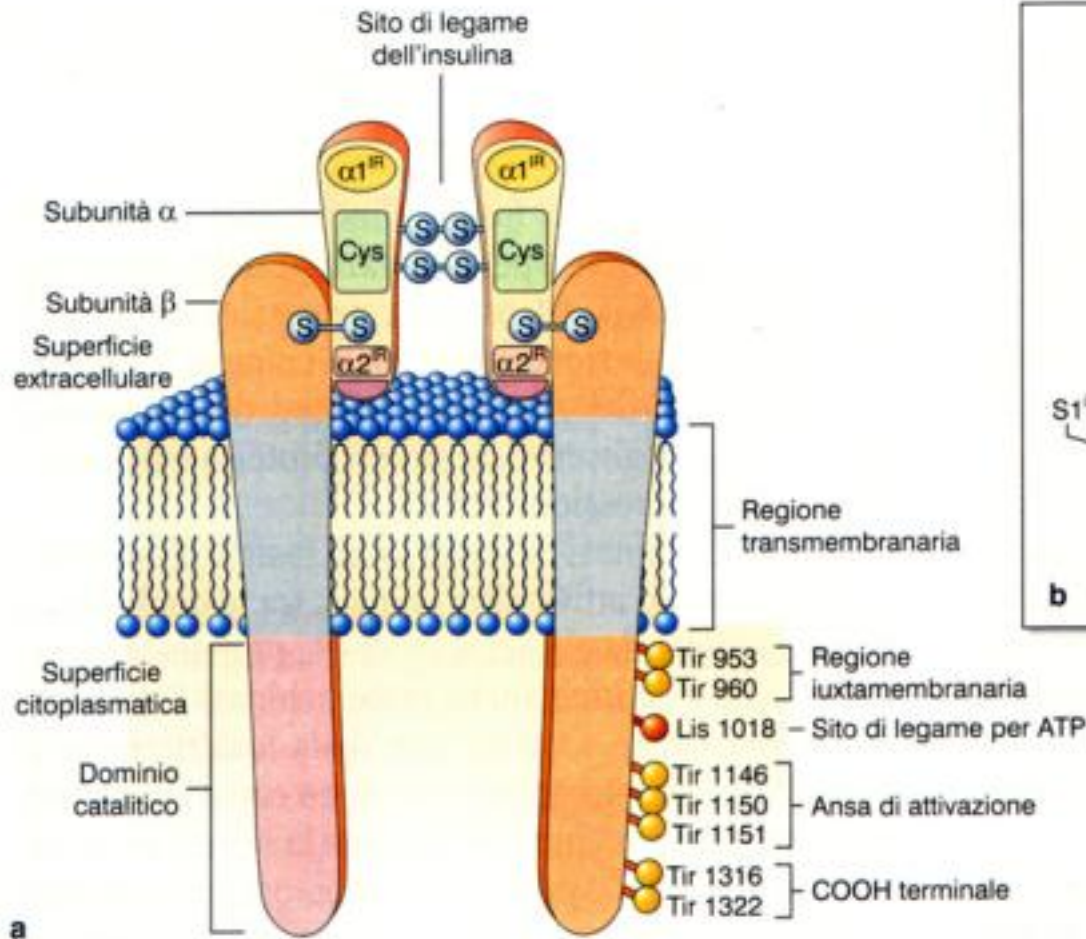


Figura 63.13 Struttura del recettore dell'insulina. **a**, Domini funzionali del recettore dell'insulina. Il recettore maturo è composto da un eterotetramero con due subunità α extracellulari legate a due subunità β , che presentano domini extracellulari, transmembranari e intracellulari. Il recettore presenta legami (ponti disolfuro, SH) tra cisteine contenute nei domini extracellulari delle subunità α e β , oltre a legami non covalenti. Le subunità β contengono un dominio catalitico tirosinchinasi con un sito di legame per adenosin-trifosfato (ATP) e diversi per la fosforilazione delle tirosine. **b**, Struttura dell'insulina che può legarsi al recettore attraverso le regioni di contatto con il recettore (S1 e S2).

Trasportatori per il glucosio

SGLUT

GLUT

Meccanismi di trasporto del glucosio

Tab. 19.5. Meccanismi di trasporto del glucosio nei mammiferi¹.

	Funzione	K_m (mM) ²	Sito di maggiore espressione
Trasporto attivo secondario (cotrasporto Na⁺-glucosio)			
SGLT 1	Assorbimento del glucosio	0,1-1,0	Intestino tenue, tubuli renali
SGLT 2	Assorbimento del glucosio	1,6	Tubuli renali
Diffusione facilitata			
GLUT 1	Captazione basale di glucosio	1-2	Placenta, barriera ematocerebrale, cervello, emazie, reni, colon e molti altri organi
GLUT 2	Sensore del glucosio nelle cellule B; trasporto fuori delle cellule epiteliali intestinali e renali	12-20	Cellule B delle isole, fegato, cellule epiteliali del tenue, reni
GLUT 3	Captazione basale di glucosio	< 1	Cervello, placenta, reni e molti altri organi
GLUT 4	Captazione del glucosio stimolata dall'insulina	5	Muscolo scheletrico e cardiaco, tessuto adiposo, altri tessuti
GLUT 5	Trasporto di fruttosio	1-2	Duodeno, sperma
GLUT 6	Nessuna	-	Pseudogene
GLUT 7	Trasportatore del glucosio-6-fosfato nel reticolo endoplasmatico	-	Fegato, ? altri tessuti

K_m è la concentrazione di glucosio alla quale il trasporto è metà del massimo.

Cellule insulino-sensibili

non sono presenti nel fegato

Azione dell'insulina

Recettori GLUT 4

Organi bersaglio:

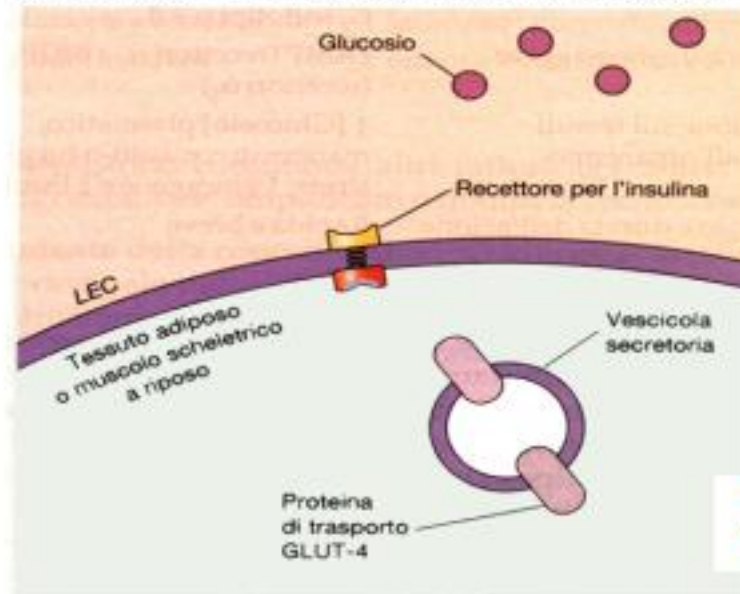
muscolo, tessuto adiposo, fegato

Azione dell'insulina

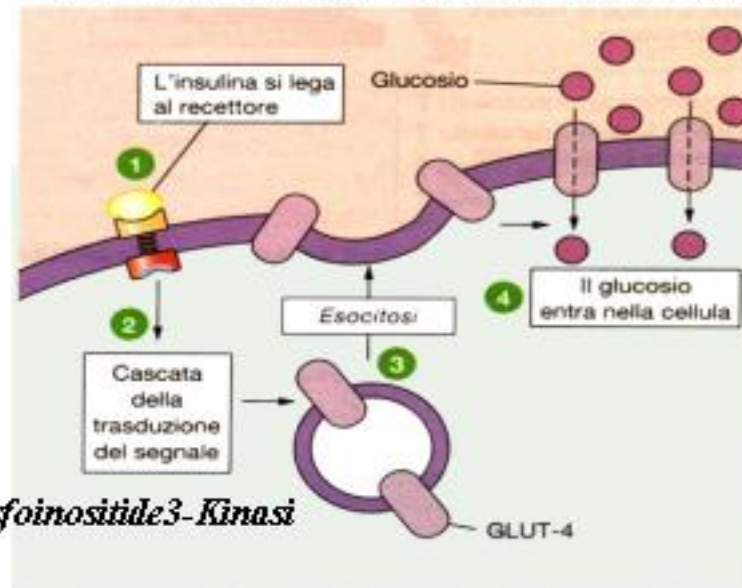
Cellula adiposa

Quando cessa l'azione dell'insulina, i recettori ritornano nel citoplasma per endocitosi

(a) In assenza di insulina il glucosio non può entrare nella cellula.



(b) L'insulina segnala alla cellula di inserire trasportatori GLUT-4 nella membrana, permettendo al glucosio di entrare nella cellula.



■ **Figura 22-11** L'insulina modifica il trasporto di glucosio nel tessuto adiposo e nel muscolo scheletrico a riposo, consentendo al glucosio di entrare nelle cellule

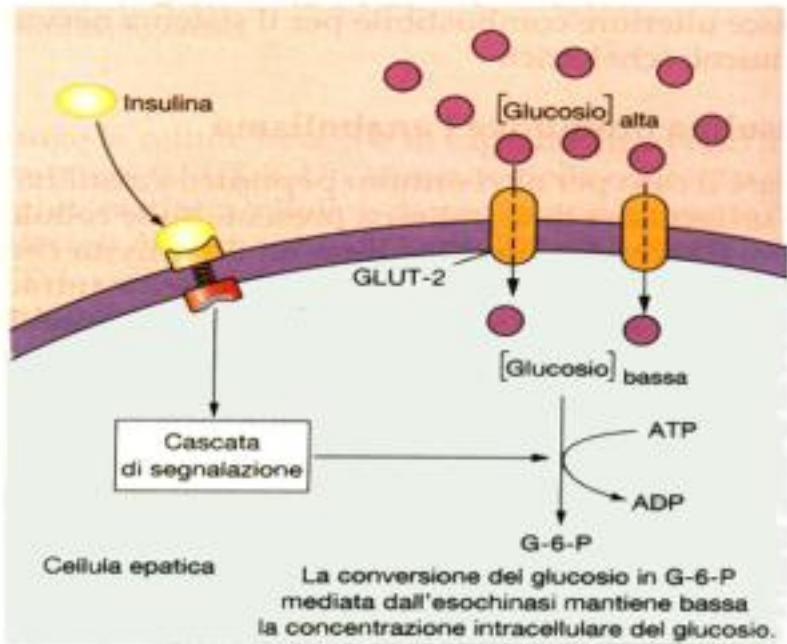
Cellula muscolare

Muscolo in attività non richiede insulina, probabilmente $> Ca^{++}$ e $< P_i$ inserisce i glut 4

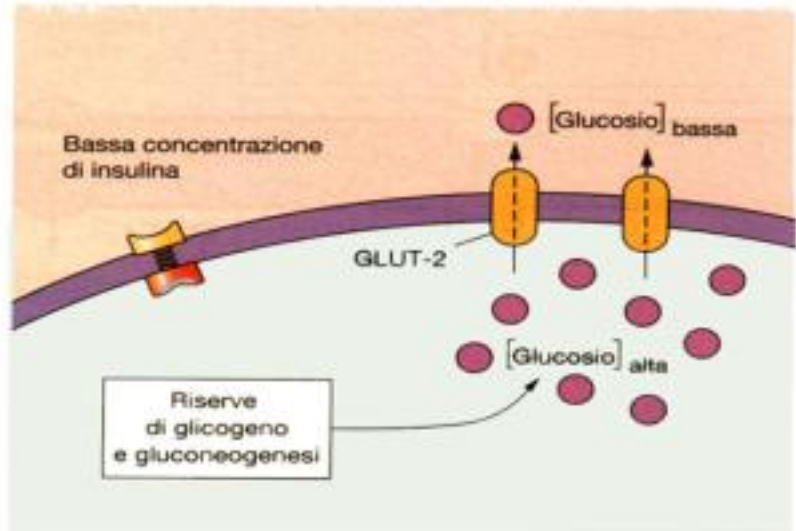
Azione dell'insulina

Cellula epatica

(a) Epatocita. Nello stato assimilativo la cellula epatica assorbe glucosio.



(b) Epatocita. Nello stato post-assimilativo la cellula epatica produce glucosio e lo rilascia nel sangue.



Stato assimilativo

Trasporto di glucosio insulino-indipendente

Stato post-assimilativo

■ Figura 22-12 Azione dell'insulina sulle cellule epatiche

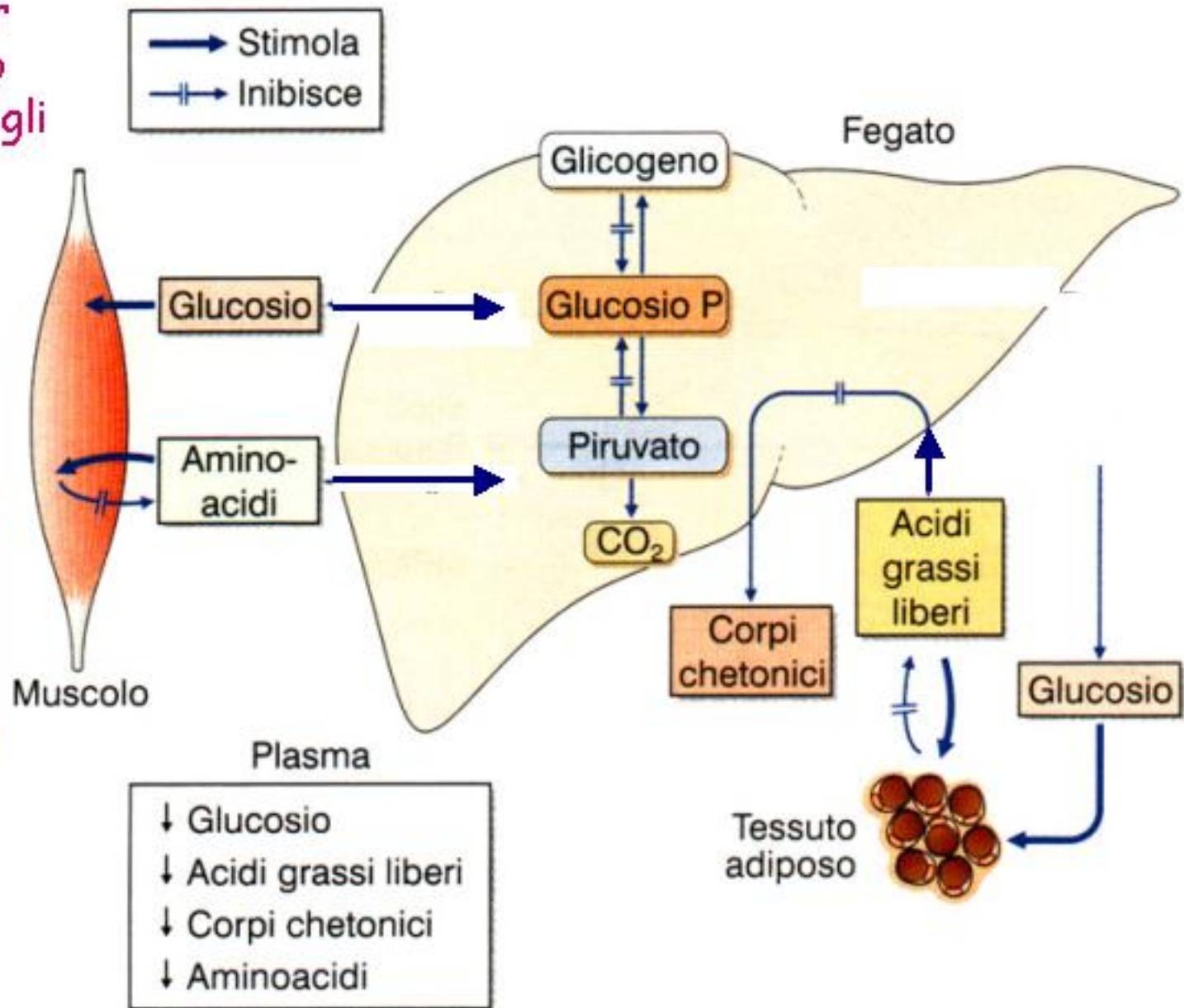
Azione dell'insulina

sul metabolismo cellulare:
ormone dell'abbondanza

Recettori per l'insulina sono diffusi in tutti gli organi

3 organi bersaglio

Cellule insulino-sensibili



Notare:

Nei tessuti in cui l'insulina \gg il numero dei trasportatori del glucosio la velocità di fosforilazione, una volta entrato il glucosio, è regolata da altri ormoni;

cortisolo e somatotropo inibiscono la fosforilazione, ma normalmente la fosforilazione è più veloce e non sono fattori limitanti; lo sono nelle cellule β .

Tessuti insulino-sensibili contengono vescicole di GLUT4 che si fondono con la membrana in risposta all'esercizio fisico, indipendentemente dall'azione dell'insulina (enzima 5' AMP kinasi); per questo la glicemia si riduce durante l'esercizio fisico.

L'insulina provoca l'entrata di K^+ nelle cellule diminuendo il K^+ extracellulare, non è noto come, tuttavia l'insulina \gg l'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi.

Regolazione dell'insulina

- > glicemia, a. acidi, chetoacidi, a. grassi

- Glucagone, GLP-1, acetilcolina, stimolazione β -adrenergica, ormoni intestinali: GIP, gastrina, secretina, CCK, (+)

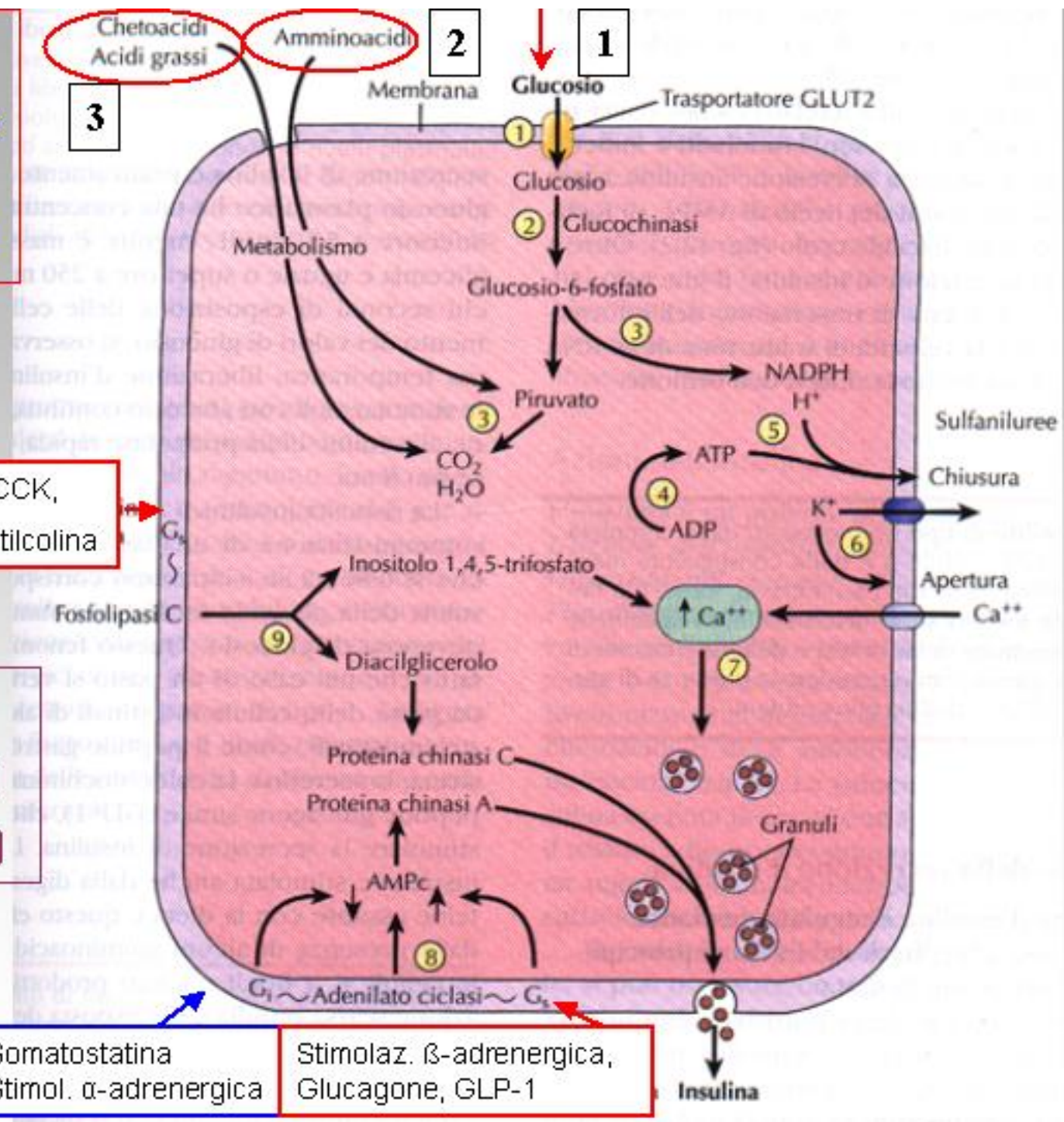
- Somatostatina, stimolazione α -adrenergica (-)

Insulina:
regolazione
della
secrezione

CCK,
Acetilcolina

Glicemia:
< 50 mg/dl
= 250 mg/dl

Somatostatina Stimol. α -adrenergica	Stimolaz. β -adrenergica, Glucagone, GLP-1
--	---



Regolazione: le isole come unità secretorie

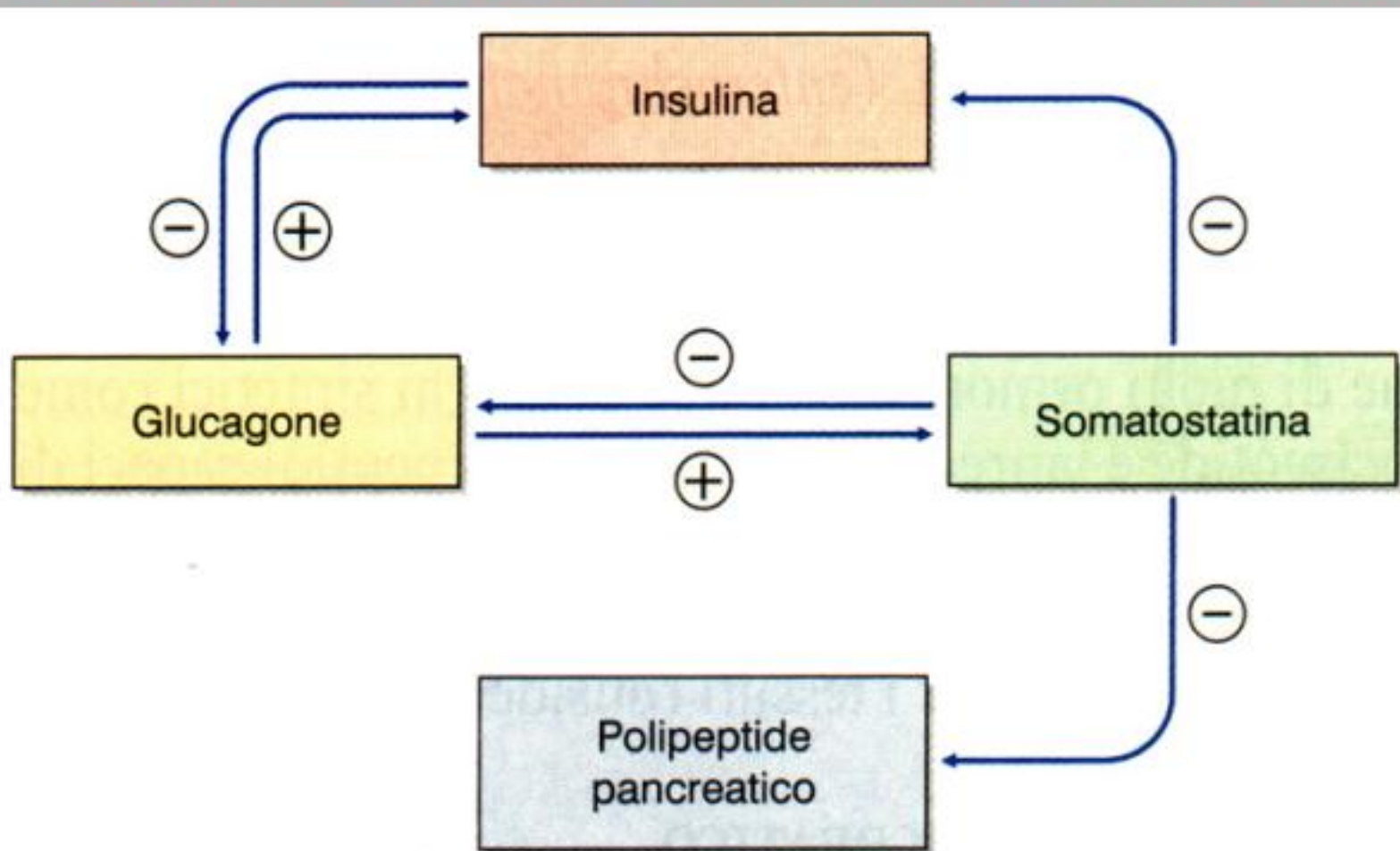


Figura 63.24 Effetti degli ormoni pancreatici sulla secrezione degli altri ormoni pancreatici. +, stimolazione; -, inibizione.

Regolazione: le isole come unità secretorie

- Le cellule β contengono GABA, che inibisce la cellule α : **glucagone**
- Le cellule α stimolano le cellule β e D: **insulina** e **somatostatina**
- La **somatostatina** inibisce α e β

Un eccesso di somatostatina provoca iperglicemia

Effetti dell'insulina

-Ipoglicemizzante: riduce il glucosio plasmatico, a.acidi, a.grassi.

-Anabolizzante: "Ormone dell'abbondanza"
Effetto netto è l'immagazzinamento nel corpo di glucidi, proteine, lipidi.

-Azione rapida, intermedia e ritardata

Tab. 19.3. Principali azioni dell'isulina¹.

Rapide (secondi)

Aumentato trasporto di glucosio, aminoacidi e K^+ nelle cellule insulino-sensibili (*> attività della $Na^+ / K^+ATPasi$; $< K^+$ plasmatico*)

Intermedie (minuti)

Stimolazione della sintesi proteica

Inibizione della lisi proteica

Frammenti a 2 atomi di C > lipogenesi

Attivazione della glicogeno-sintetasi e degli enzimi glicolitici

Inibizione della fosforilasi e degli enzimi gluconeogenici

Ritardate (ore)

Aumento di RNAm per enzimi lipogenetici ed altri.

¹ Cortesia di ID Goldfine.

Insulina

La secrezione di *insulina* è **nulla** per [glucosio] plasmatico < 50mg/dl e **massima** per [glucosio] > 250 mg/dl

Il fegato estrae il 50% dell'insulina dal sangue portale, i valori periferici sono quindi più bassi.

Il **peptidi C** è utilizzato per misurare la secrezione di *insulina* in quanto non metabolizzato dal fegato

Insulina: tavola riassuntiva

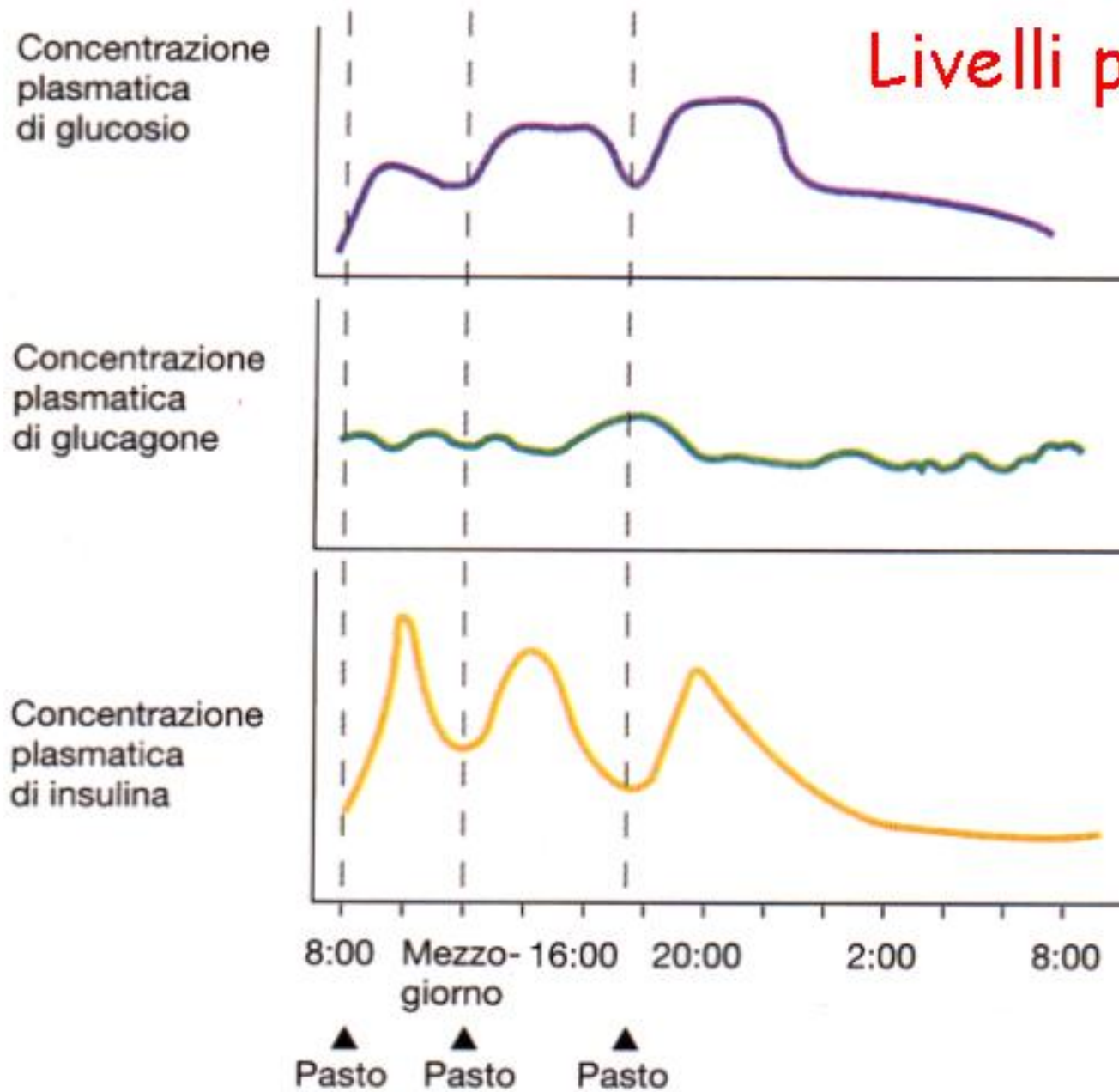
TABELLA 22-3 Insulina

Cellula di origine	Cellule beta del pancreas
Natura chimica	Peptide di 51 aminoacidi
Biosintesi	Tipica dei peptidi
Trasporto nella circolazione	Disciolto nel plasma
Emivita	5 minuti
Fattori influenzanti il rilascio	[Glucosio] plasmatico > 100 mg/dL; ↑ aminoacidi plasmatici; gli ormoni gastrointestinali (riflesso anticipativo) e l'attività parasimpatica stimolano il rilascio, mentre l'attività simpatica lo inibisce
Cellule o tessuti bersaglio	Principalmente fegato, muscolo e tessuto adiposo; cervello, reni e intestino non sono insulino-dipendenti
Recettore bersaglio	Recettore di membrana con attività tirosina-chinasica; via intracellulare che coinvolge i substrati del recettore insulinico
Azione sui tessuti o sull'organismo	↓ [glucosio] plasmatico per ↑ trasporto nelle cellule o per ↑ metabolismo del glucosio
Azione a livello cellulare	↑ Sintesi glicogeno; ↑ metabolismo aerobico del glucosio; ↑ sintesi di proteine e trigliceridi
Azione a livello molecolare	Inserimento dei trasportatori GLUT nella membrana delle cellule muscolari e adipose; modificazione dell'attività enzimatica. Via complessa di trasduzione del segnale
Regolazione a retroazione	↑ [glucosio] plasmatico stimola il rilascio di insulina, mentre ↓ [glucosio] plasmatico la blocca
Altre informazioni	L'ormone della crescita e il cortisolo sono suoi antagonisti

Regolazione della glicemia

Insulina / Glucagone

Livelli plasmatici



■ **Figura 21-12** Livelli di glucosio, insulina e glucagone nell'arco delle 24 ore

Glucagone

(a) Condizione di sazietà: domina l'insulina

Stato assimilativo

Quando tutti i nutrienti sono stati digeriti, assorbiti e distribuiti alle cellule la concentrazione plasmatica di glucosio diminuisce \Rightarrow stato post-assimilativo

Insulina

Alto
rapporto:
I/G

- ↑ Ossidazione di glucosio
- ↑ Sintesi di glicogeno
- ↑ Sintesi di lipidi
- ↑ Sintesi proteica

Basso
rapporto:
I/G

Stato post-assimilativo

(b) Condizione di digiuno: domina il glucagone

Glucagone

Insulina

- ↑ Glicogenolisi
- ↑ Gluconeogenesi
- ↑ Chetogenesi

Glucagone

Organi bersaglio: fegato, tessuto adiposo

Funzione: iperglicemizzante, anti-insulinico,
ormone liberante energia

Il glucagone è stimolato:

< glicemia, > a.acidi; simpatico (β adrenergici)

La carenza di glucagone non determina evidenti conseguenze

Cellule L dell'intestino: secernono Glucagone, GLP-1, GLP-2, etc.



Pancreas

Glucagone

MPGF



Intestino

Glicentina
Oxintomodulina
IVP-1
GLP-1
IVP-2
GLP-2

Glucagone

H S Q G T F T S D Y S K Y L D S R R A Q D F V Q W L M N T

GLP-1

H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R G

GLP-2

H A D G S F S D E M N T I L D N L A A R D F I N W L I Q T K I T D

↑
DPP-IV

Figura 63.19 Composizione biochimica del glucagone e dei peptidi glucagone-simili 1 e 2 (GLP-1 e GLP-2).

Glucagone

Glucagone: polipeptide ad 1 catena di 29 residui a. acidici
emivita di 5-10 minuti

Degradato: principalmente nel fegato

Recettore: G proteina, AMPc;

Organi bersaglio: **fegato, tessuto adiposo**

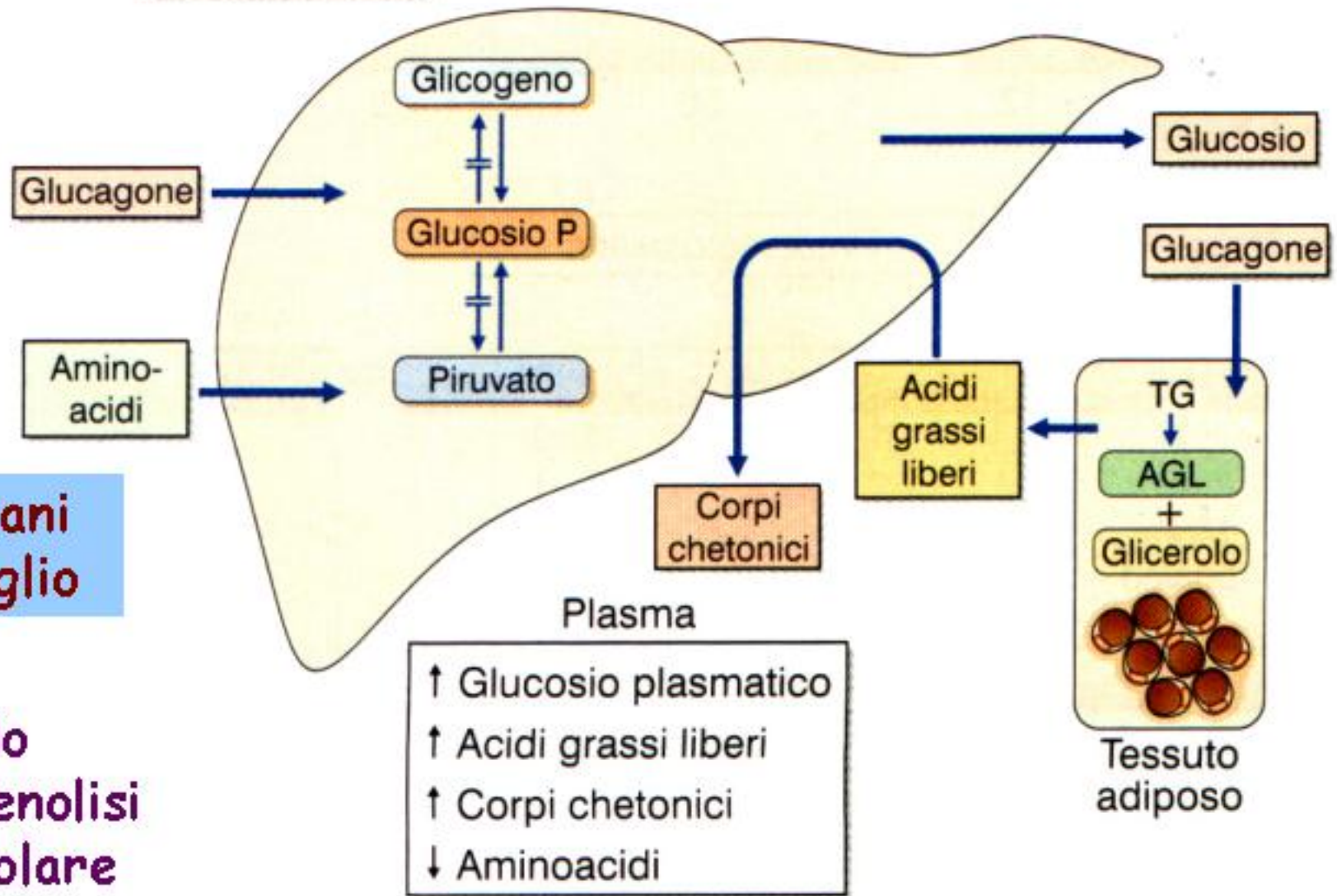
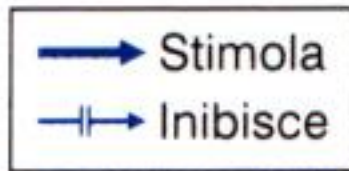
Funzione: iperglicemizzante, anti-insulinico, ormone liberante energia

Nel fegato: > glicogenolisi, neoglucogenesi (dagli a.acidi)

Nel tessuto adiposo: > lipolisi con formazione di a.grassi e corpi chetonici

No effetto sul muscolo

Glucagone



2 organi bersaglio

No glicogenolisi muscolare

Tipi di alimentazione

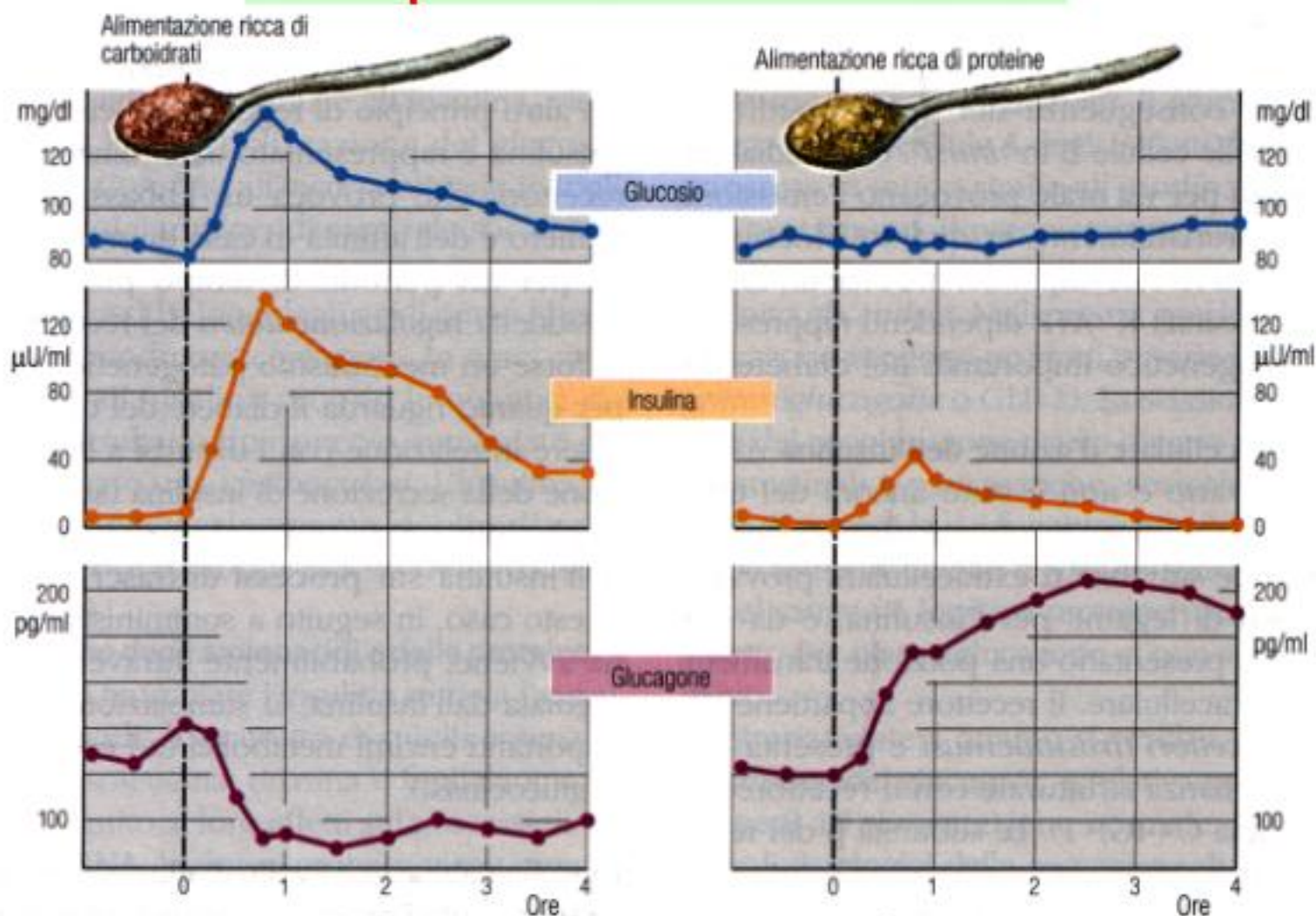


Figura 17.46 La secrezione di insulina e di glucagone dopo l'assunzione di cibo. In caso di alimentazione esclusivamente a base di carboidrati (aumento della concentrazione di glucosio nel plasma), la concentrazione plasmatica di insulina aumenta

notevolmente, mentre quella di glucagone diminuisce (a sinistra). In caso di alimentazione prevalentemente proteica, viene stimolata sia la secrezione di insulina che quella di glucagone.

Impedisce che si instauri ipoglicemia in un pasto esclusivamente proteico

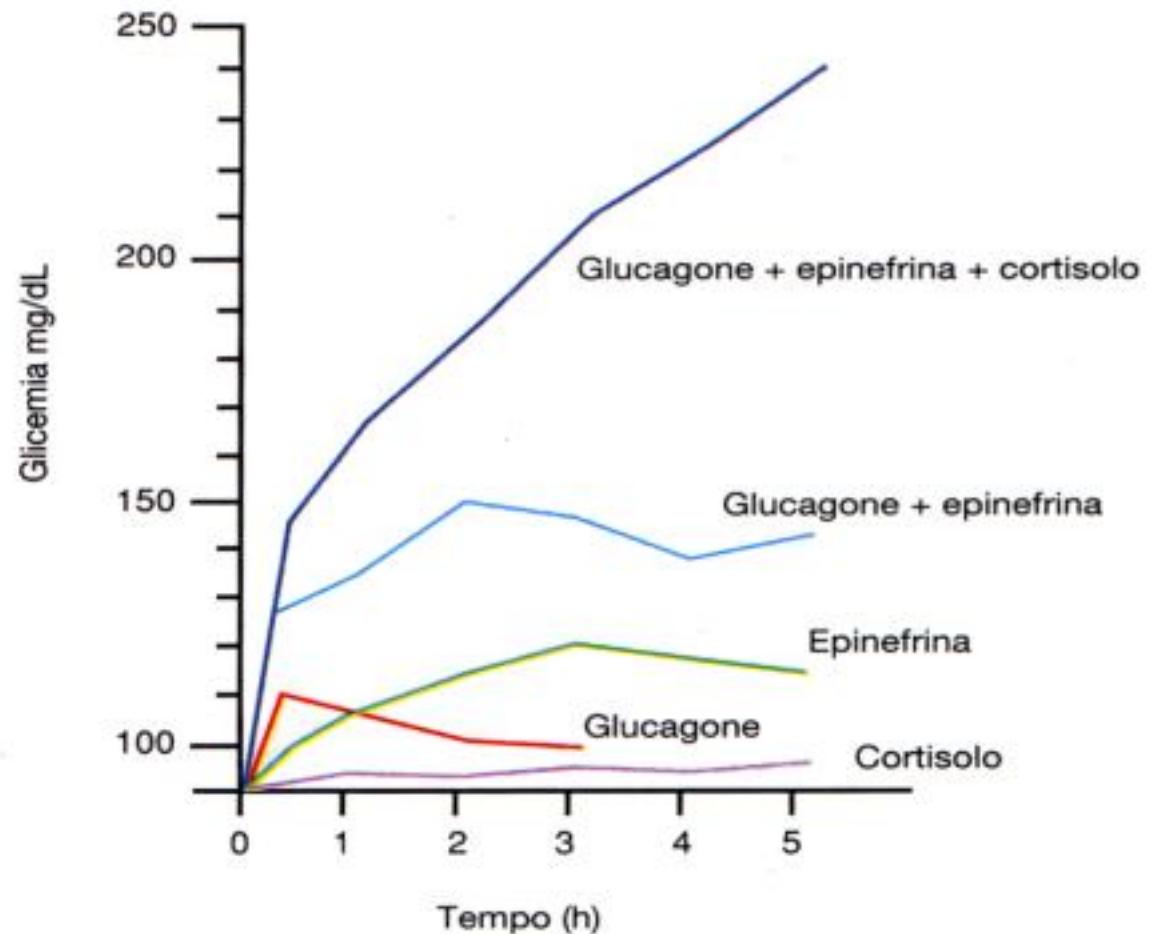
Glucagone

Sinergismo:
epinefrina, cortisolo

Sinergismo

-Cortisolo
stimola il
glucagone.

-Cortisolo è
permissivo
midollare
surrene:
adrenalina.



■ **Figura 7-18 Sinergismo** Questo grafico mostra l'effetto dell'infusione di vari ormoni sui livelli plasmatici del glucosio. Il cortisolo da solo ha un effetto molto lieve. Il glucagone aumenta i livelli di glucosio in modo transitorio e l'epinefrina determina un incremento sostenuto. L'effetto di glucagone ed epinefrina insieme è maggiore della somma degli effetti dei singoli ormoni, indicando una relazione sinergica. Quando il cortisolo viene aggiunto agli altri due ormoni, i livelli plasmatici del glucosio aumentano ancora, mostrando un ulteriore sinergismo (adattata da L.R. Johnson (ed.) *Essential Medical Physiology*: p. 626. New York: Raven Press, 1992).

Sinergismo

Epinefrina

Aumento del glucosio
nel sangue =
5 mg/100 mL

Glucagone

Aumento del glucosio
nel sangue =
10 mg/100 mL

Epinefrina + glucagone

Aumento del glucosio
nel sangue =
22 mg/100 mL

Glucagone tavola riassuntiva

TABELLA 22-5 Glucagone

Cellula di origine	Cellule alfa del pancreas
Natura chimica	Peptide di 29 aminoacidi
Biosintesi	Tipica dei peptidi
Trasporto nella circolazione	Disciolto nel plasma
Emivita	4-6 minuti
Fattori influenzanti il rilascio	Stimolato da [glucosio] plasmatico < 200 mg/dL, con secrezione massima sotto i 50 mg/dL; ↑ aminoacidi plasmatici
Cellule o tessuti bersaglio	Principalmente il fegato
Recettore bersaglio/ secondo messaggero	Recettore accoppiato a proteina G e collegato alla via del cAMP
Azione sui tessuti o sull'organismo	↑ [glucosio] plasmatico per glicogenolisi e gluconeogenesi; ↑ lipolisi che determina chetogenesi epatica
Azione a livello molecolare	Modifica l'attività di enzimi esistenti e stimola la sintesi di nuovi enzimi
Regolazione a retroazione	↓ [glucosio] plasmatico stimola, mentre ↑ [glucosio] plasmatico blocca il rilascio di glucagone
Altre informazioni	Membro della famiglia della secretina insieme a VIP, GIP e GLP-1

Funzione glucostatica del fegato

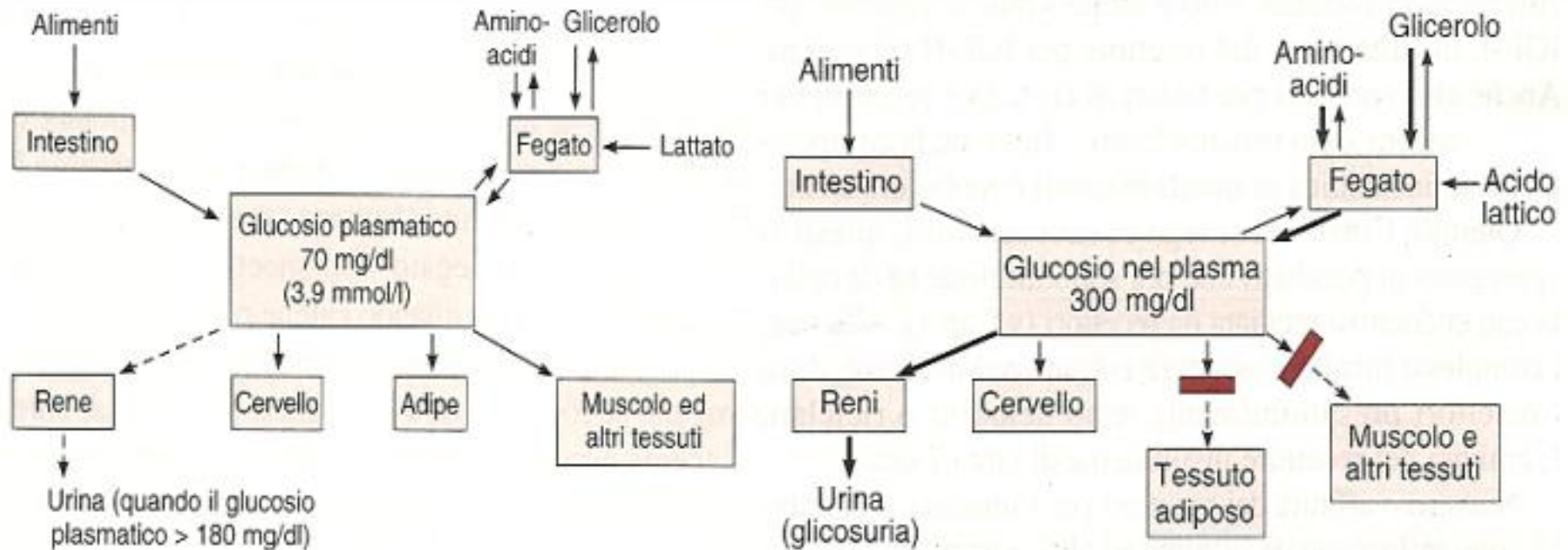


Figura 17.14. Omeostasi del glucosio plasmatico. Notare la funzione glucostatica del fegato, come anche la perdita di glucosio per **deficienza di insulina**. Confrontare con la Fig. 17.14. Le frecce tratte spesse indicano reazioni accentuate. I rettangoli che attraversano le frecce indicano reazioni bloccate.

Effetti sul cuore

INSULINA

- > Forza contrazione > esposizione recettori glut 4, glut1
- > attiva enzimi: glicogenosintetasi, fosfofruttochinasi, piruvatodeidrogenasi anche dopo blocco dei recettori beta adrenergici

GLUCAGONE

- > la frequenza e forza di contrazione, proteina stimolante
- > AMPc simile ad attivazione β adrenergica

Push-pull



In assenza di regolazione dell'attività enzimatica, non si avrà produzione né perdita netta di prodotti o reagenti.

Valvole direzionali



Metabolismo nello stato assimilativo sotto il controllo dell'insulina.

Insulina
chinasi



Risultato:
aumenta il glicogeno



Metabolismo nello stato post-assimilativo sotto il controllo del glucagone.

Risultato:
aumenta il glucosio

Glucagone
fosfatasi



■ **Figura 22-4** Controllo duplice (push-pull) del metabolismo
Il controllo push-pull del metabolismo richiede enzimi differenti per catalizzare la reazione in una direzione e quella inversa.

Ipotofunzione

Diabete Mellito

Iperfunzione

Meccanismi patogenetici del diabete mellito

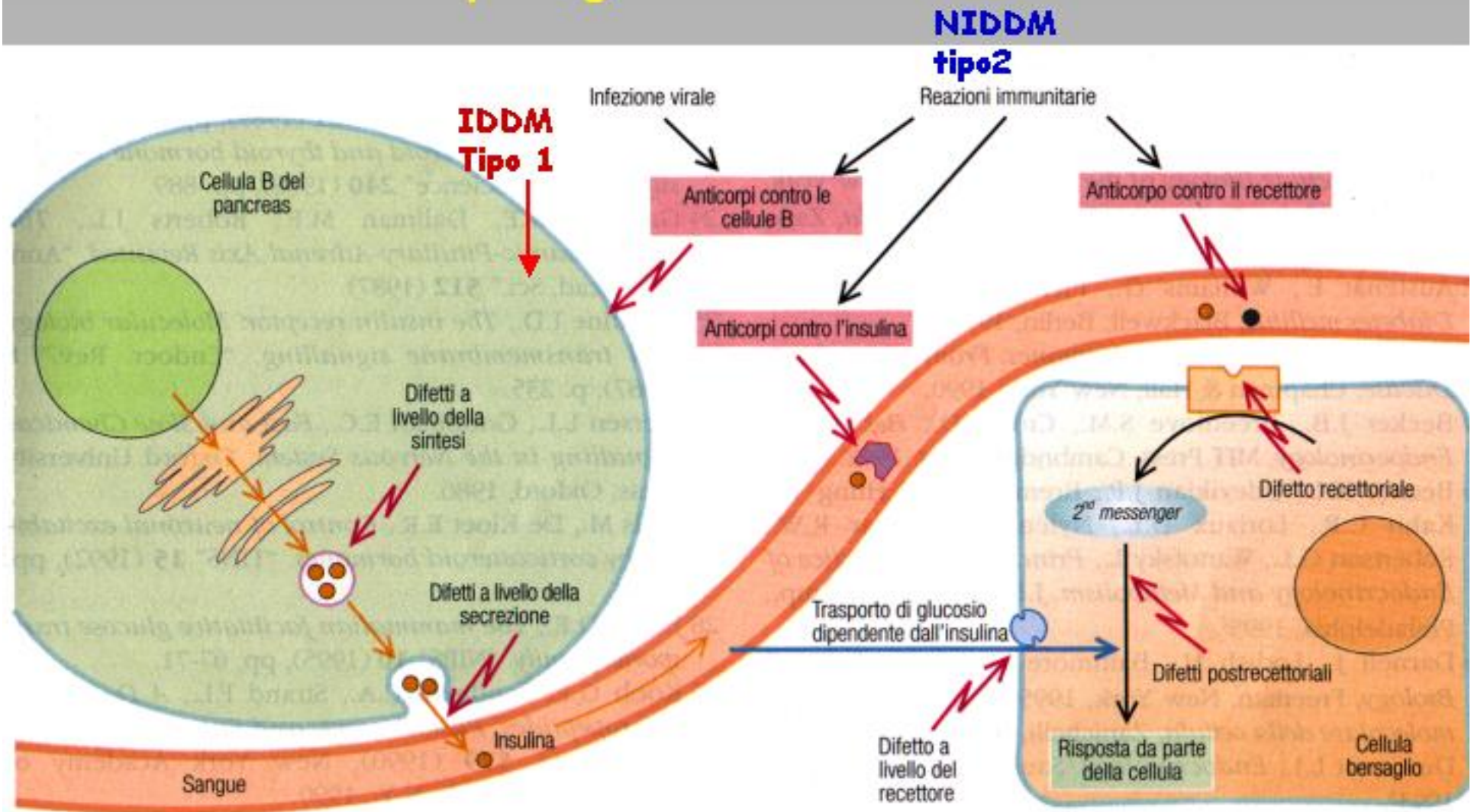


Figura 17.49 I meccanismi patogenetici che portano all'insorgenza del diabete mellito. I difetti che provocano il diabete mellito si possono verificare a vari

livelli, e cioè a livello della biosintesi, della secrezione, del trasporto e dell'azione in corrispondenza della cellula bersaglio.

Deficienza di insulina: diabete

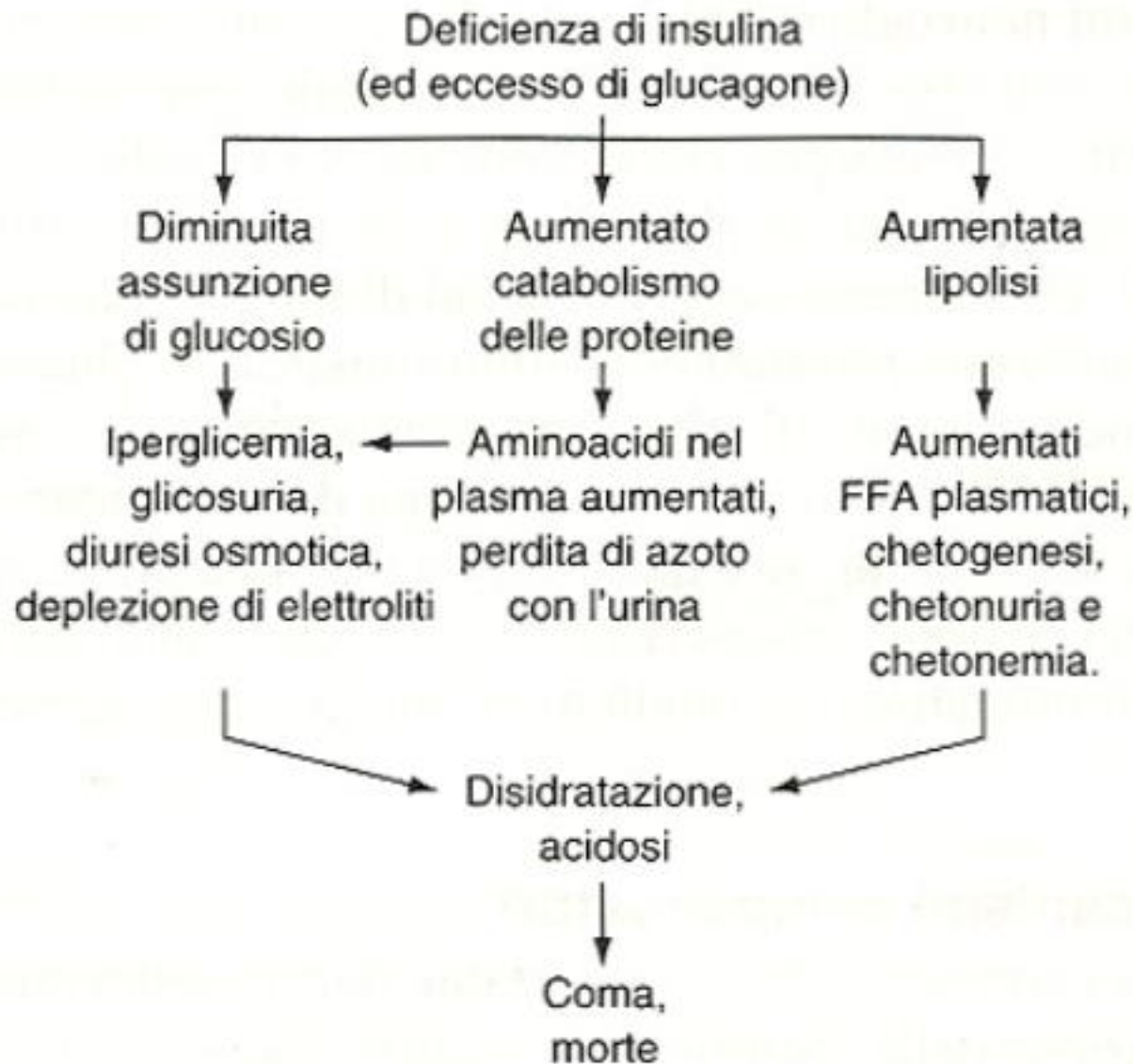


Figura 19.11. Effetti della carenza di insulina. (Per cortesia di RJ Havel.)

CARENZA DI INSULINA

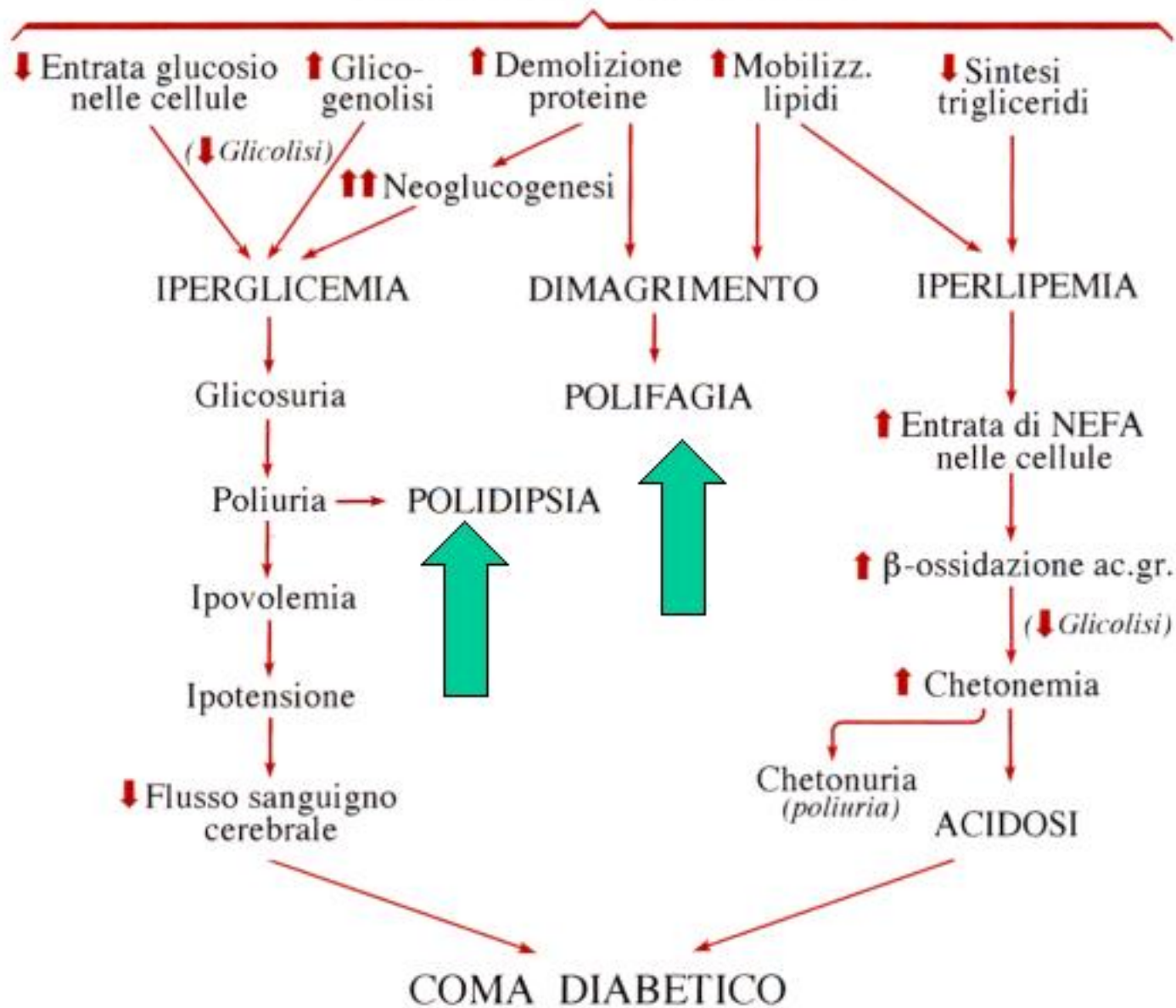


Fig. 281 - Principali effetti metabolici della carenza di insulina.

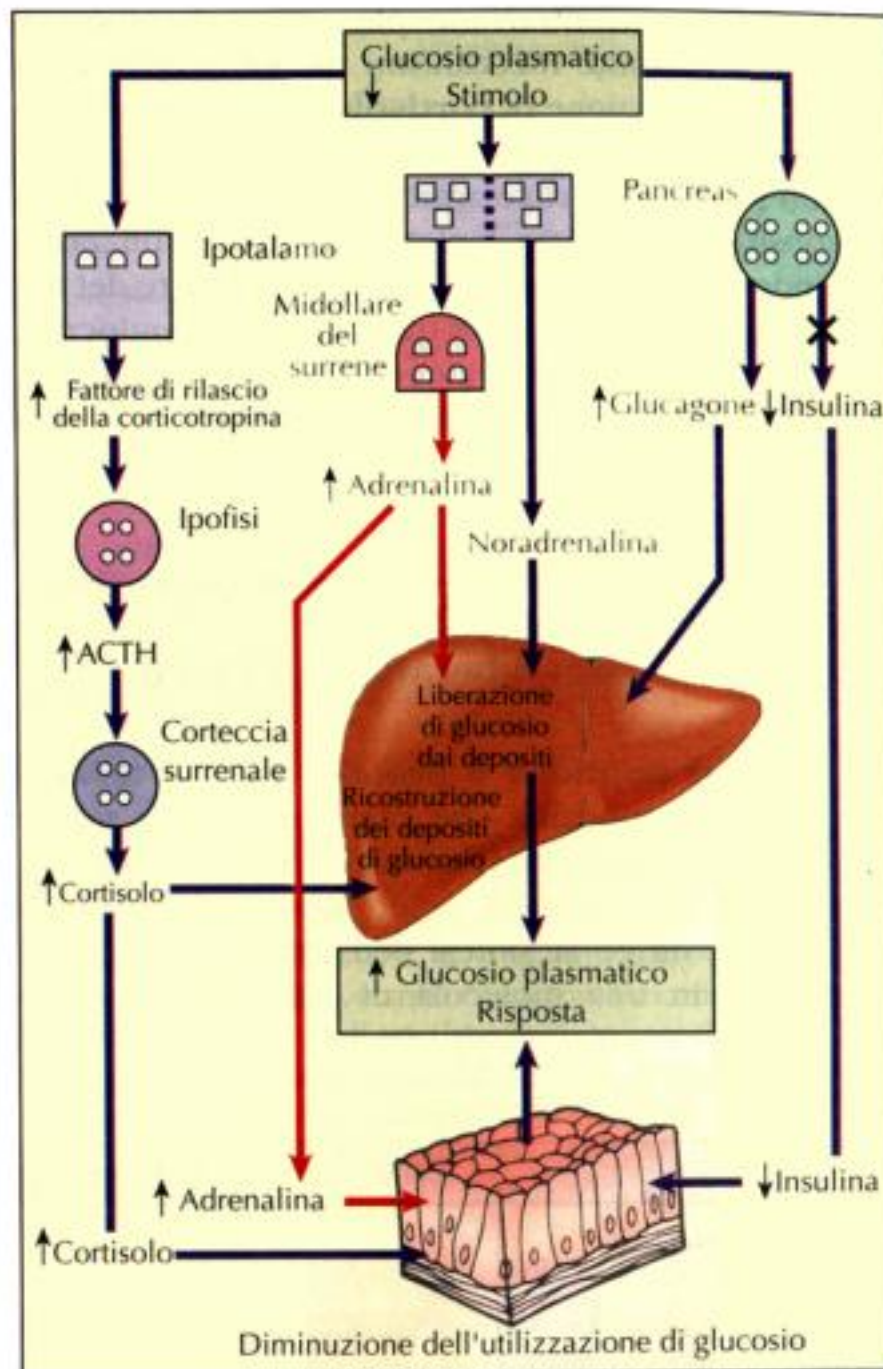
Risposta integrata all'ipoglicemia

Risposta integrata
nervosa-endocrina alla
glicemia:

glucagone, insulina,
cortisolo, adrenalina
midollare e simpatico

Figura 40-3 La risposta integrata, nervosa ed endocrina, all'ipoglicemia. L'adenoipofisi, la corteccia surrenale, la midollare surrenale e gli isolotti pancreatici contribuiscono alle principali componenti endocrine della risposta. L'ipotalamo e il sistema nervoso simpatico partecipano alla componente nervosa della risposta. Si veda il testo per dettagli sui meccanismi attraverso i quali ogni componente partecipa all'aumento della concentrazione plasmatica di glucosio. *ACTH*, ormone adrenocorticotropo (corticotropina); *CRH*, fattore di liberazione della corticotropina.

Berne, Levy



Comportamento alimentare

Fame

sazietà

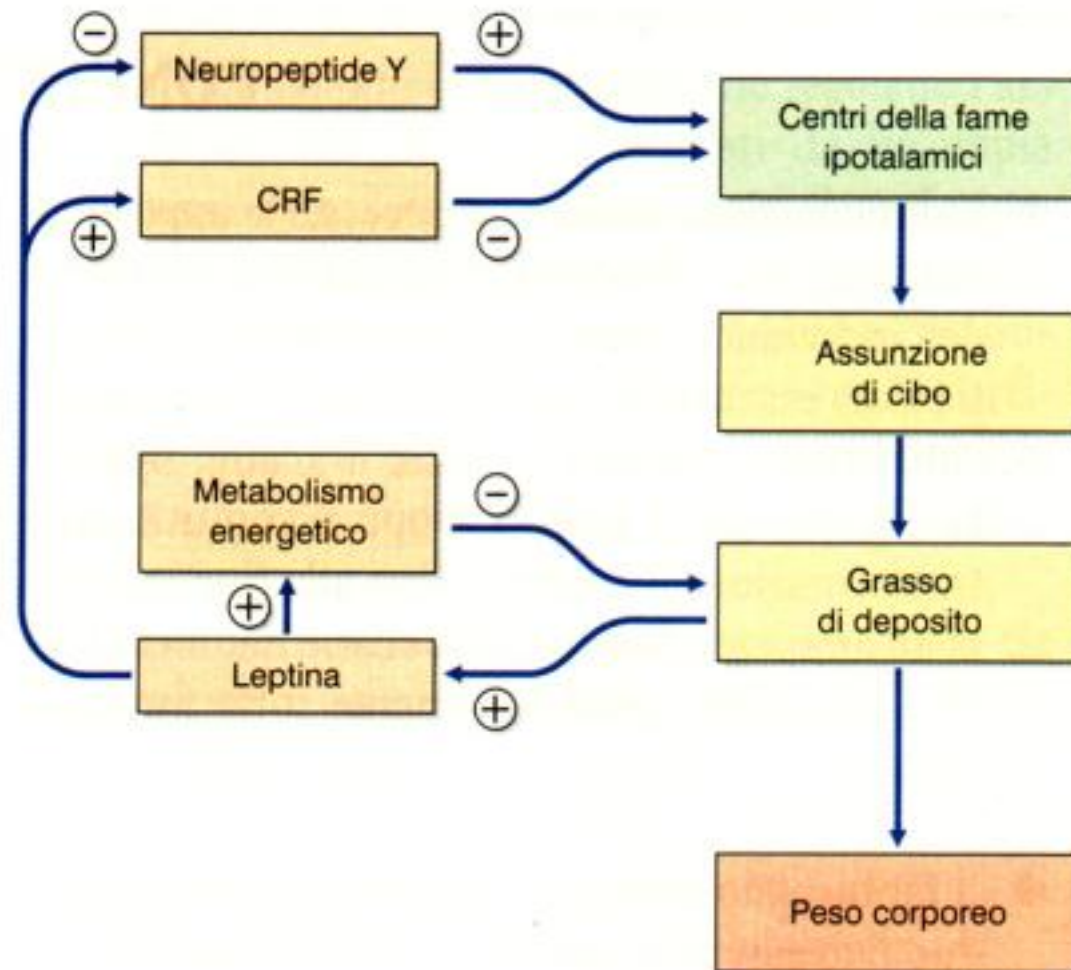


Figura 55.11 Ruolo della leptina nei meccanismi di regolazione a lungo termine per il mantenimento del peso corporeo e del comportamento alimentare. La massa adiposa viene regolata con meccanismo a *feedback* negativo mediante secrezione di leptina in quantità proporzionale al numero di adipociti e al loro contenuto lipidico. La leptina riduce la quantità di grasso di deposito sia per aumenti del metabolismo energetico sia per inibizione dell'apporto di cibo, deprimendo i centri ipotalamici della fame. CFR (*corticotropin-releasing factor*), fattore di liberazione della corticotropina.

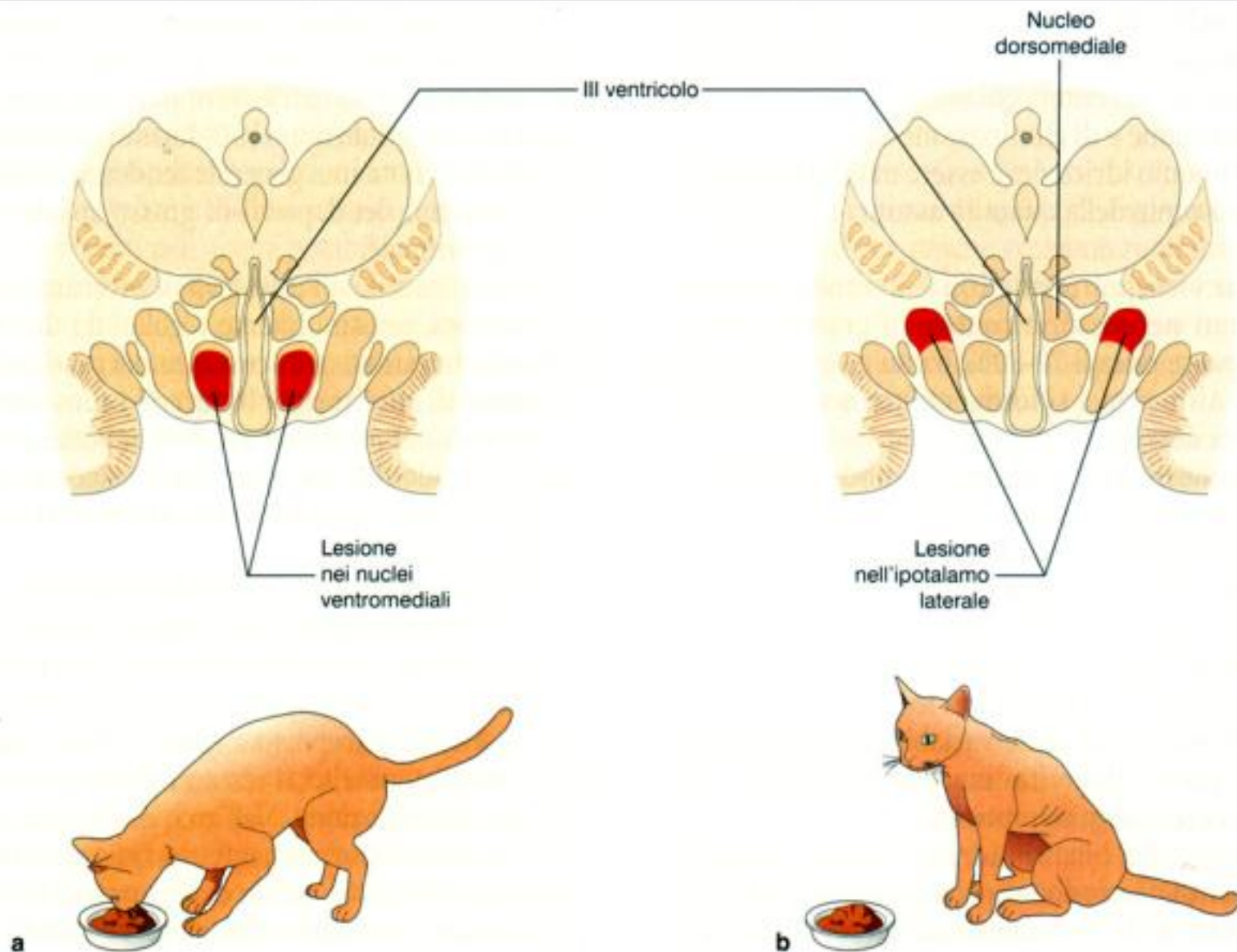


Figura 55.10 Sezioni encefaliche a livello ipotalamico (le aree in colore rosso indicano la sede delle lesioni) e comportamento alimentare degli animali a seguito delle rispettive lesioni. **a**, La lesione dei nuclei ventromediali (centro della fame) induce iperfagia e obesità. **b**, La lesione dell'ipotalamo laterale (centro della fame) induce afagia che porta a eccessivo dimagrimento e persino alla morte.

IGF fattori di crescita

Insulino simili IGF I e IGF II

Sostanze con azione insulino-simile presenti nel plasma umano:

- **IGF-I**
- **IGF-II**
- Proinsulina
- Attività insulino-simile non sopprimibile
(non soppressa da anticorpi)
- Frazione ad alto peso molecolare
(principalmente IGF legato a proteine)

Tuttavia hanno effetto debole non paragonabile a quello dell'insulina

Recettori: Insulina, IGF-I, IGF-II

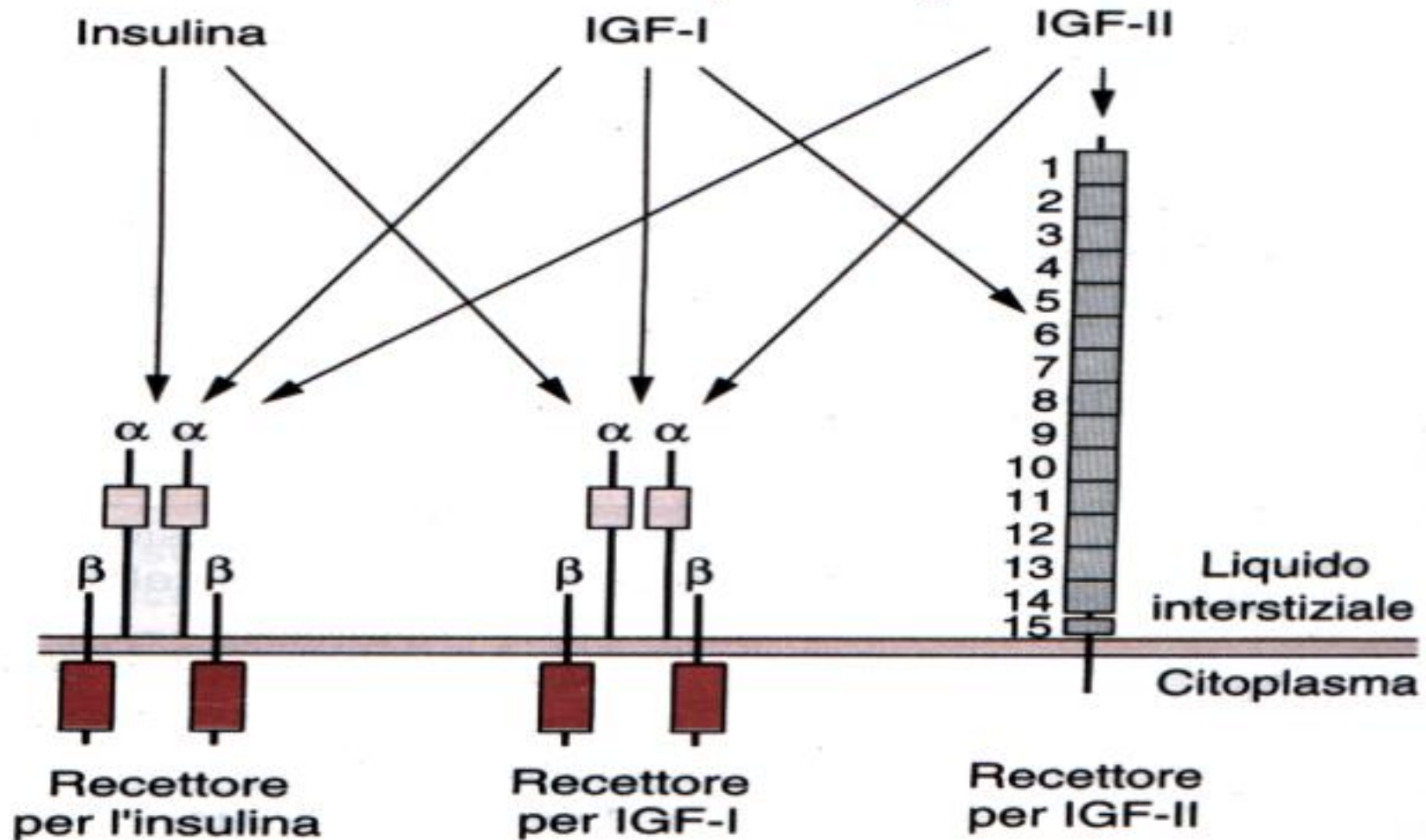


Figura 19.6. Recettori per insulina, IGF-I e IGF-II. Ciascun ormone si lega principalmente al suo recettore, ma l'insulina si lega anche al recettore per IGF-I, e IGF-I e IGF-II si legano a tutti e tre. I box colorati in rosso scuro sono i domini intracellulari della tirosin-chinasi. Si noti la marcata somiglianza tra il recettore per l'insulina e quello per IGF-I; si notino anche le 15 sequenze ripetute della porzione extracellulare del recettore per IGF-II.