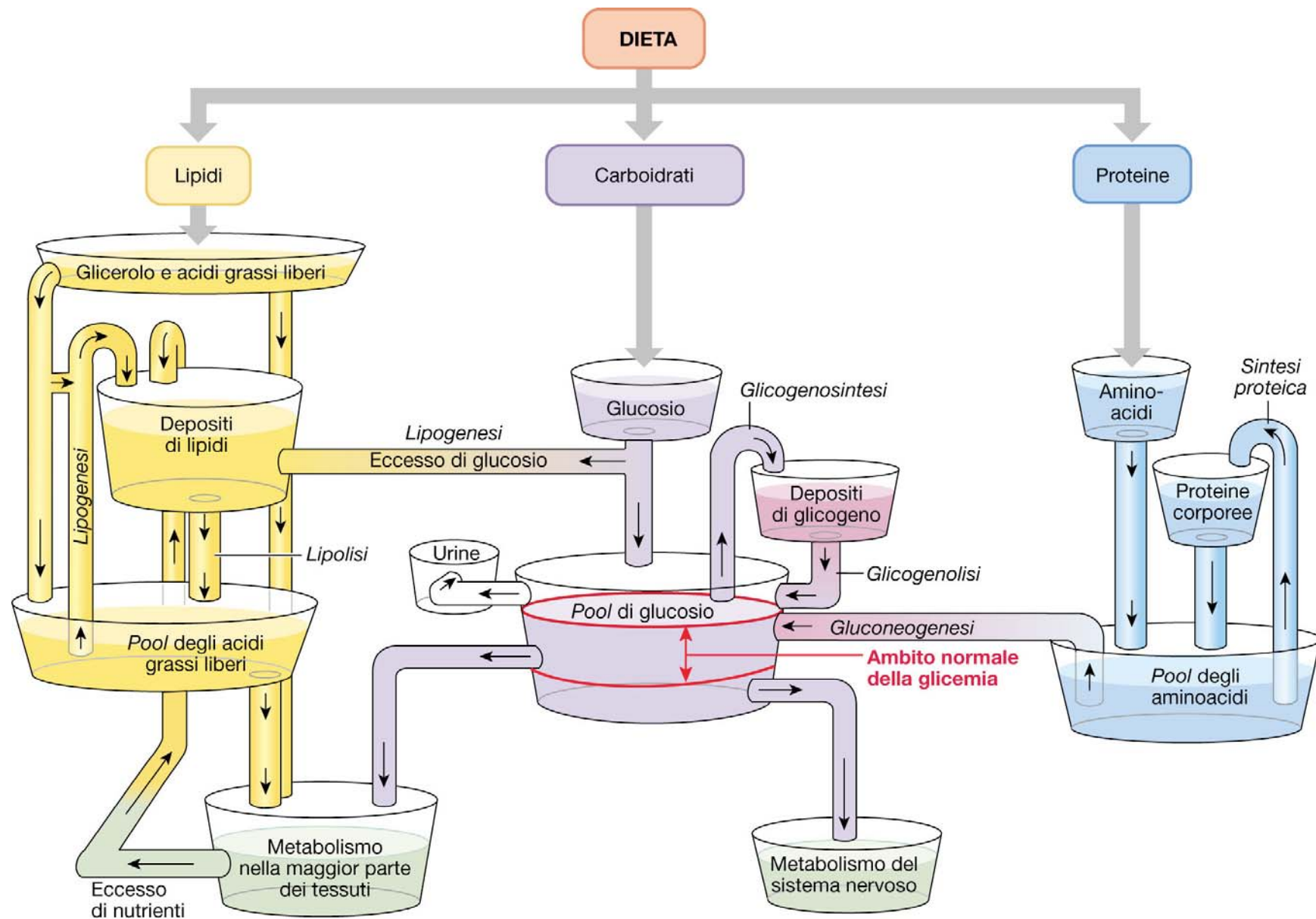
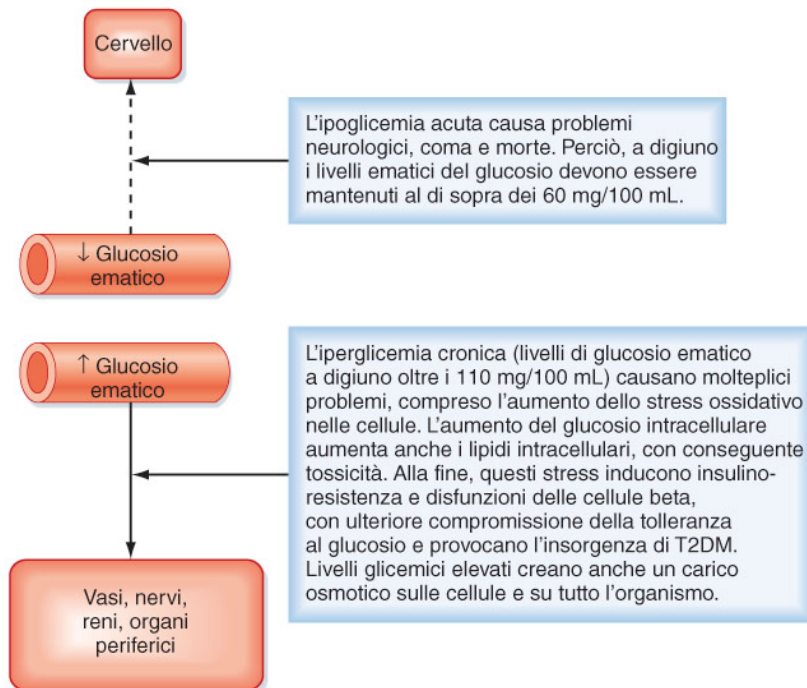
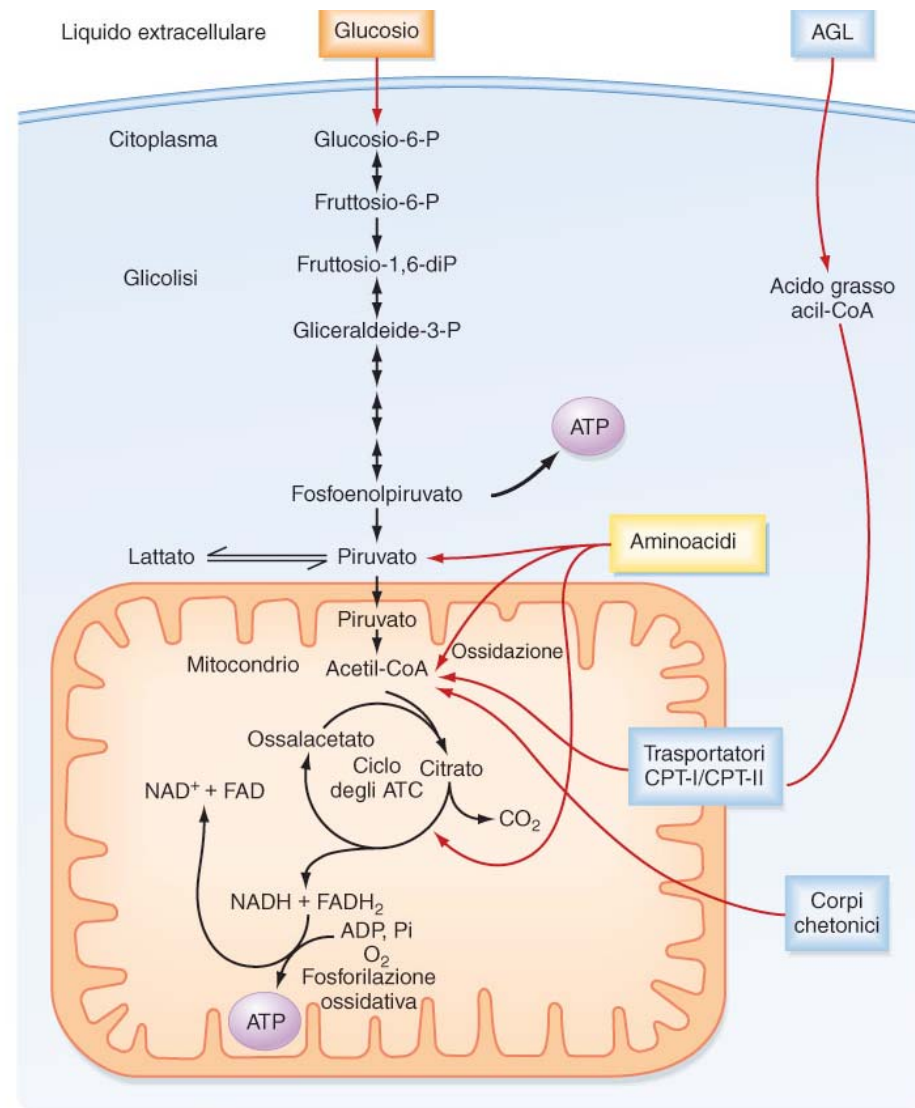




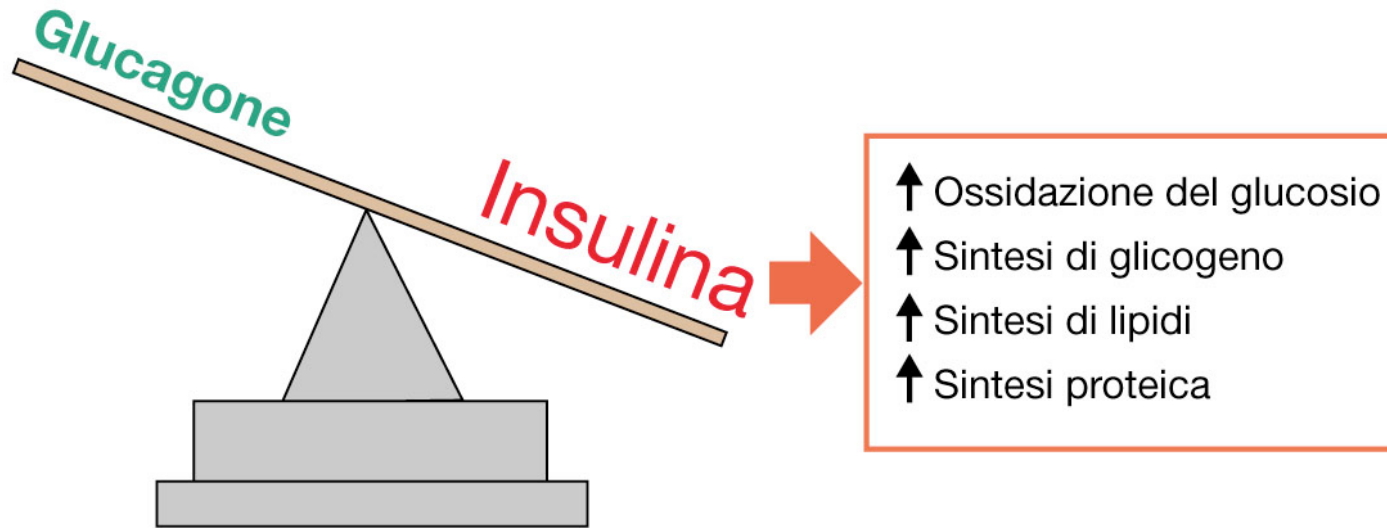
non c



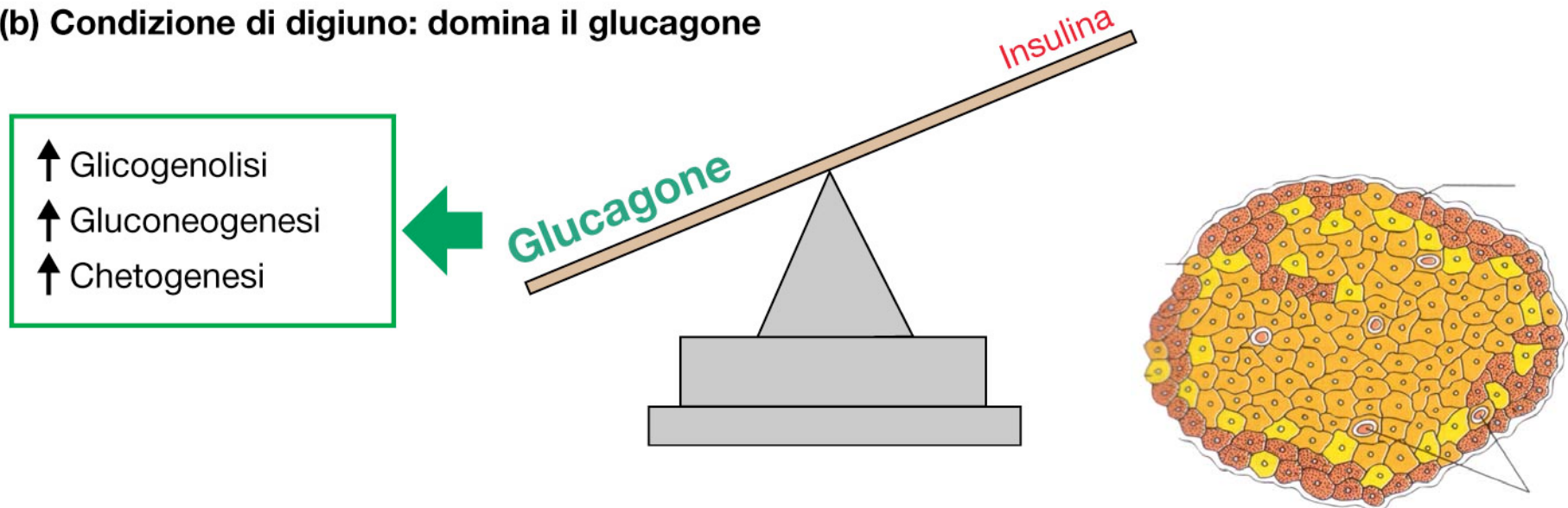
in, Stanton **Berne & Levy Fisiologia, VI edizione** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

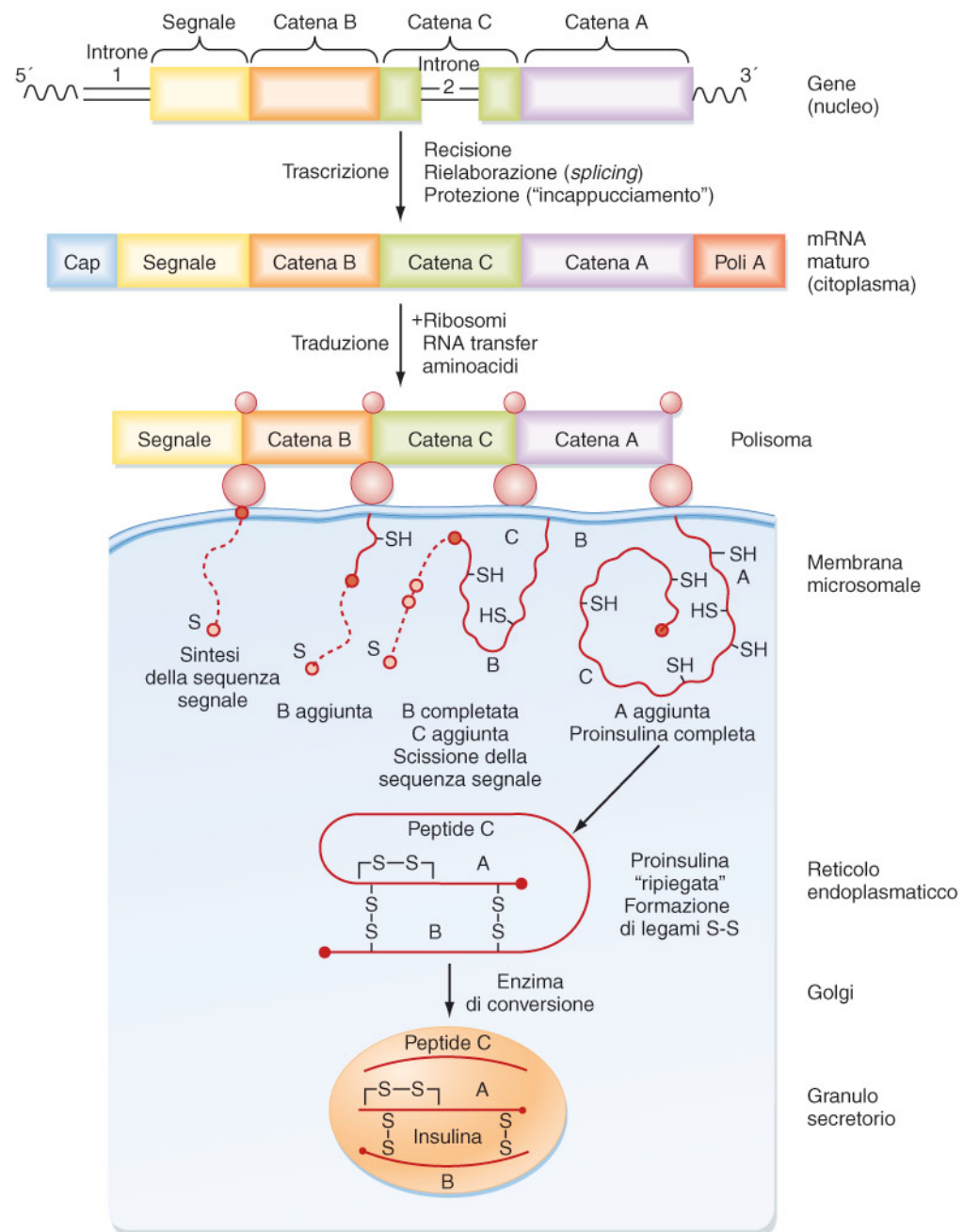


(a) Condizione di sazietà: domina l'insulina



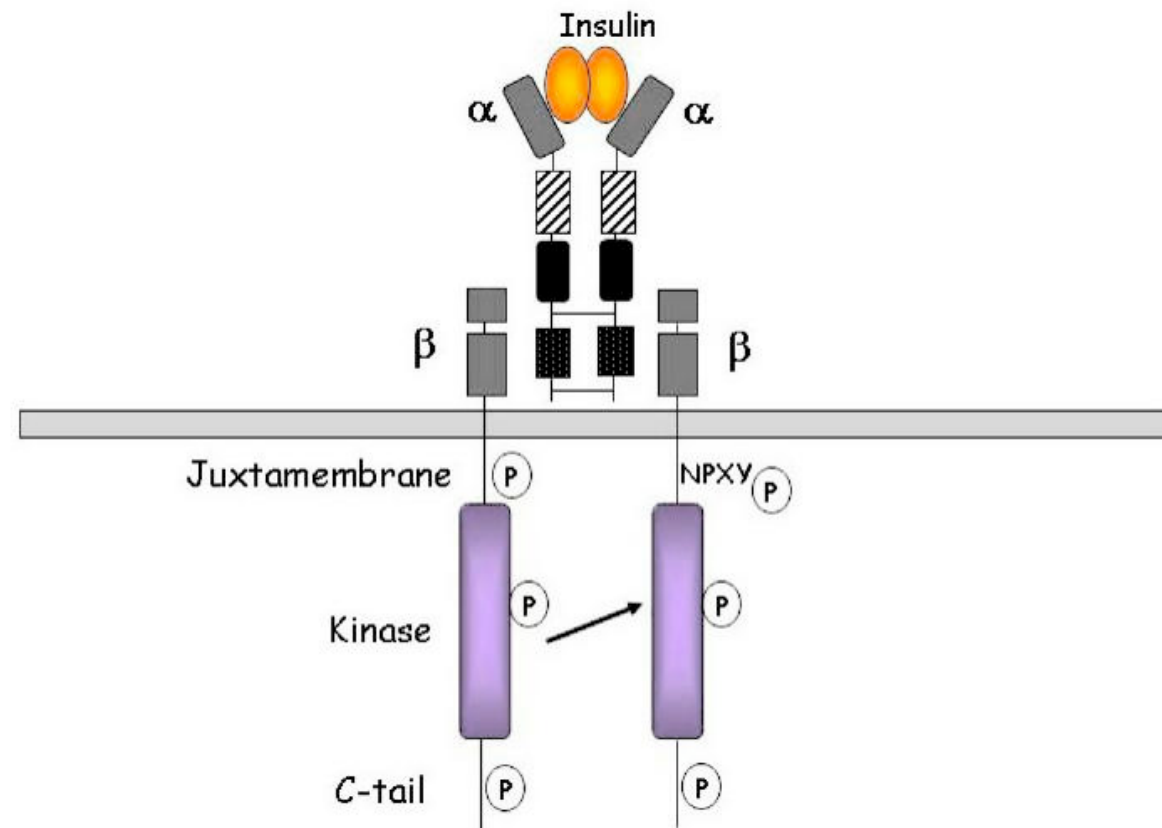
(b) Condizione di digiuno: domina il glucagone

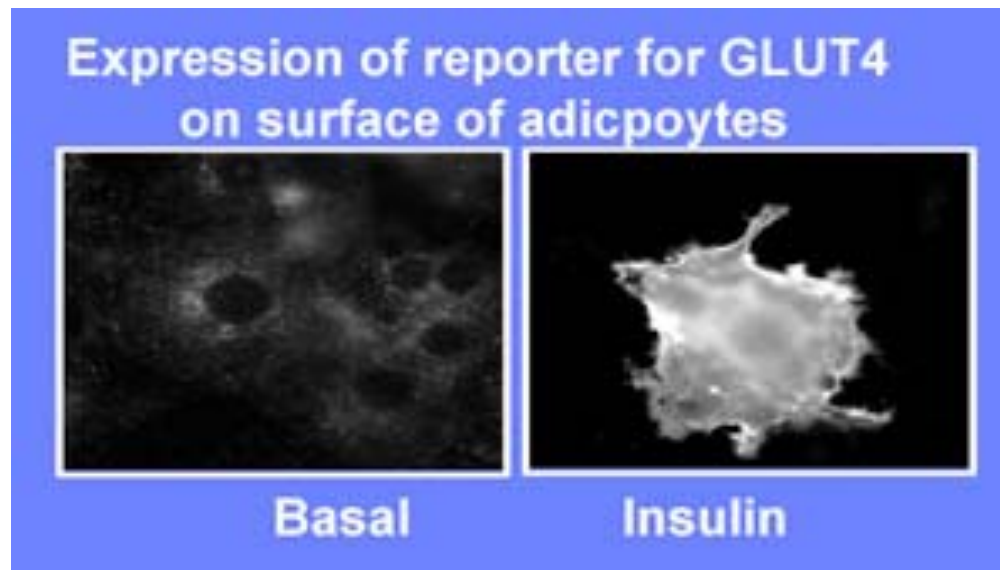




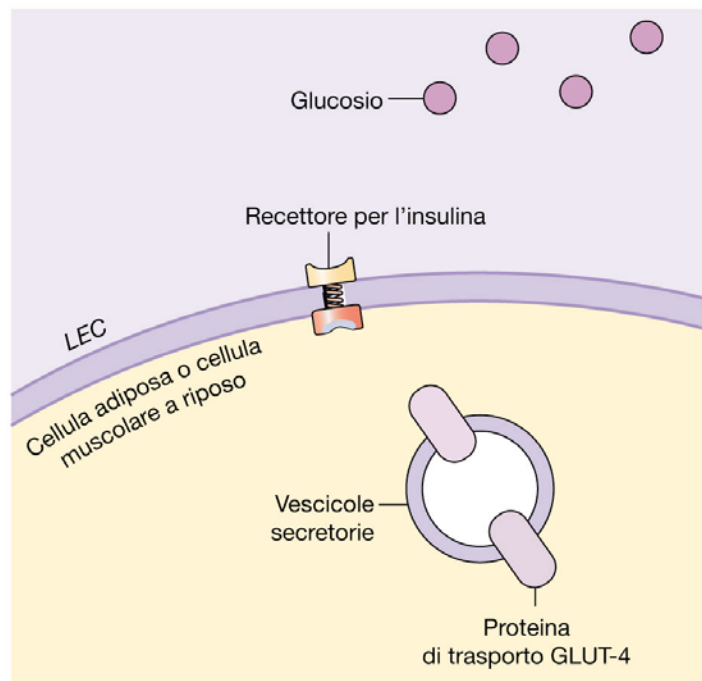
Ormone ipoglicemizzante, causa un forte abbassamento della glicemia (70-100 mg/100 ml) perché esalta i processi responsabili della sottrazione di glucosio dal sangue e inibisce i processi responsabili della sua immissione

1. **aumenta l'assunzione di glucosio** da parte di tutte le cellule, facilitandone il trasporto transmembranario
2. **aumenta l'utilizzazione intracellulare del glucosio**, facilitando la glicogenosintesi, la glicolisi e la sintesi dei grassi
3. **diminuisce la formazione di glucosio**, inibendo la glicogenolisi, la gluconeogenesi e l'utilizzazione di altre fonti che possono produrre glucosio

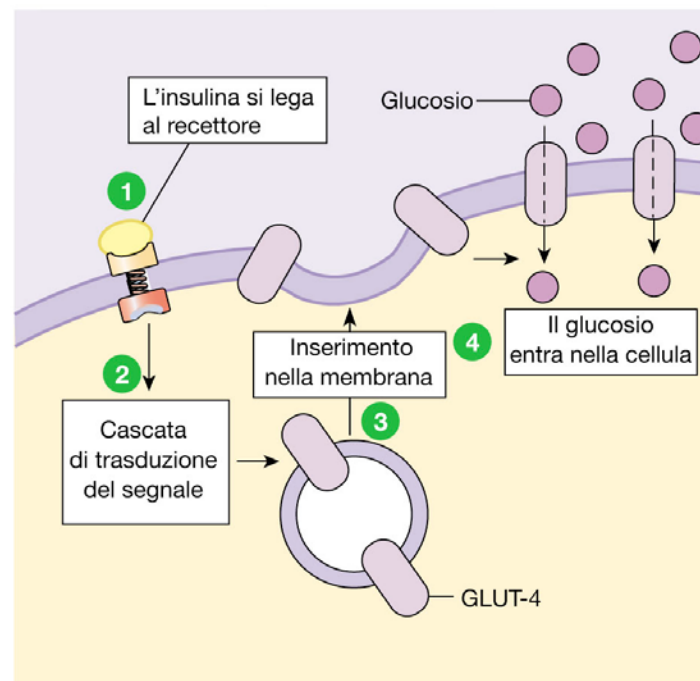




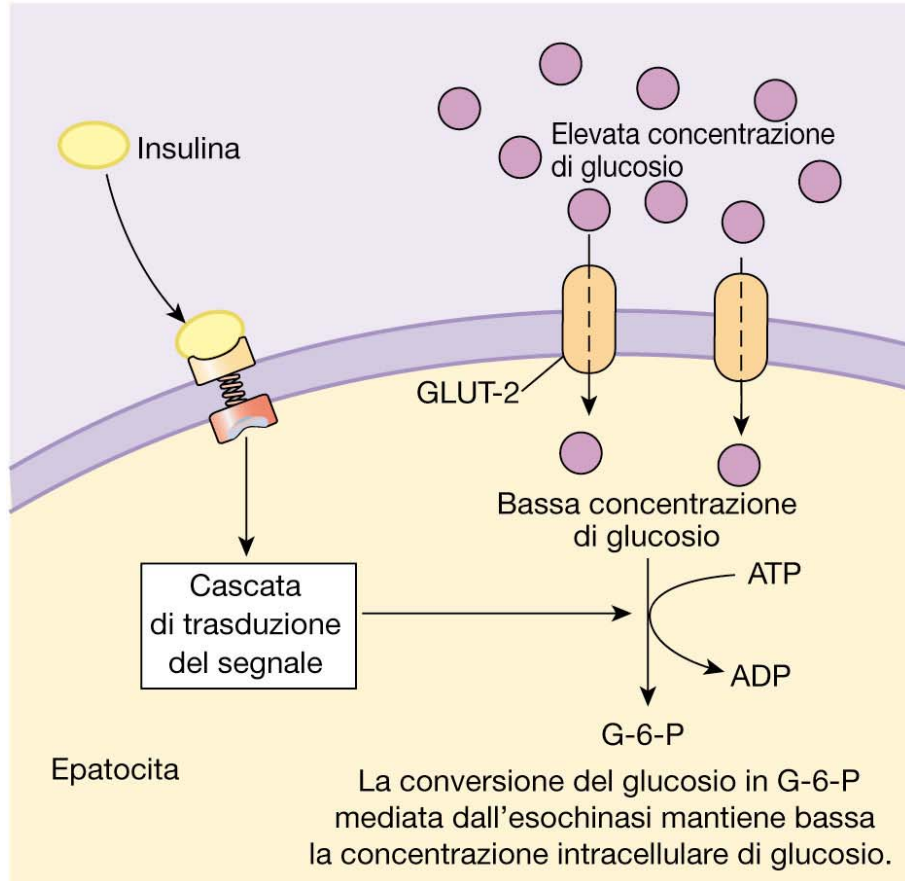
(a) In assenza di insulina il glucosio non può entrare nella cellula.



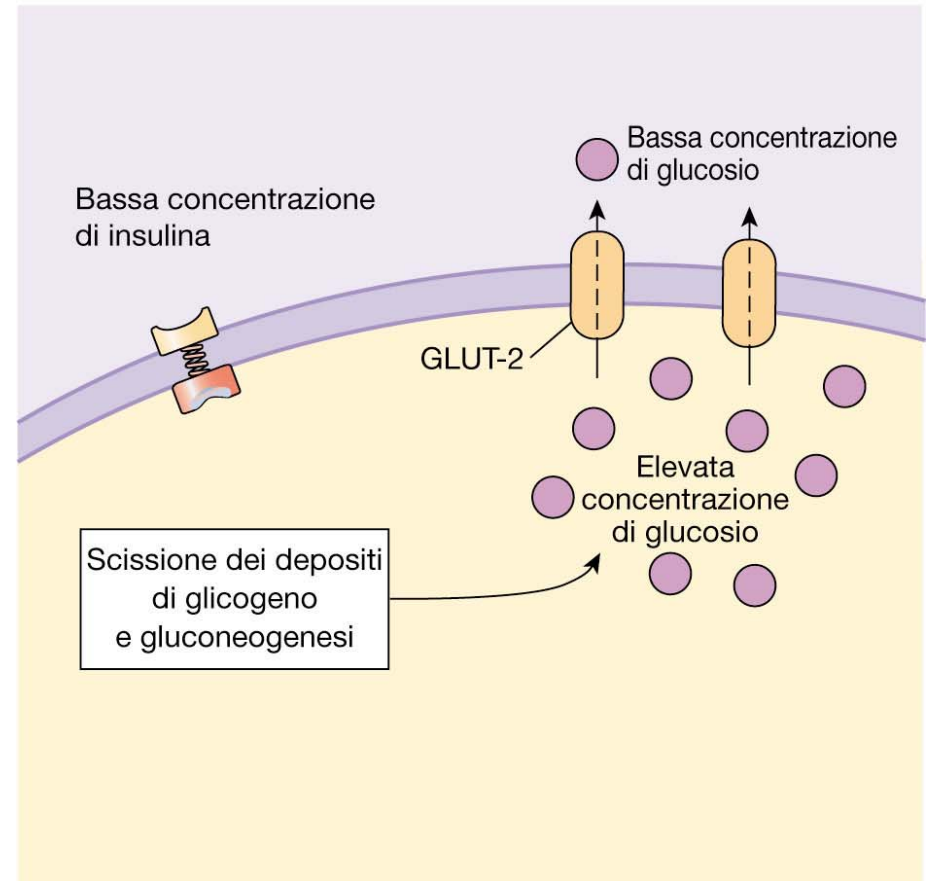
(b) L'insulina segnala alla cellula di inserire trasportatori GLUT-4 nella membrana, permettendo al glucosio di entrare nella cellula.

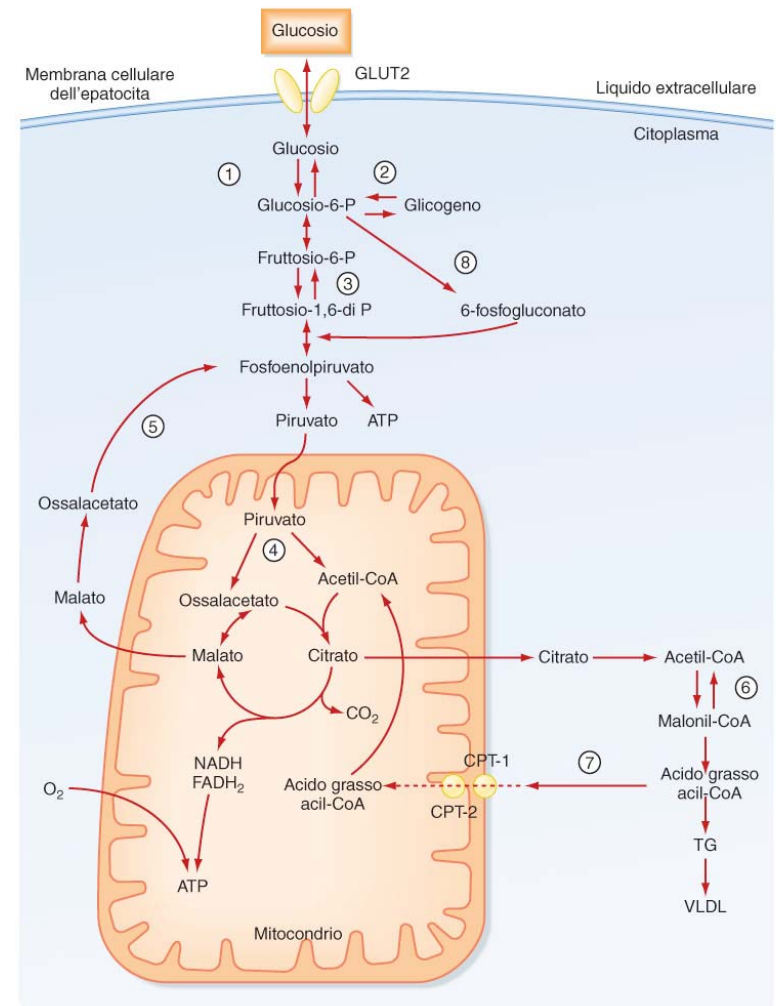
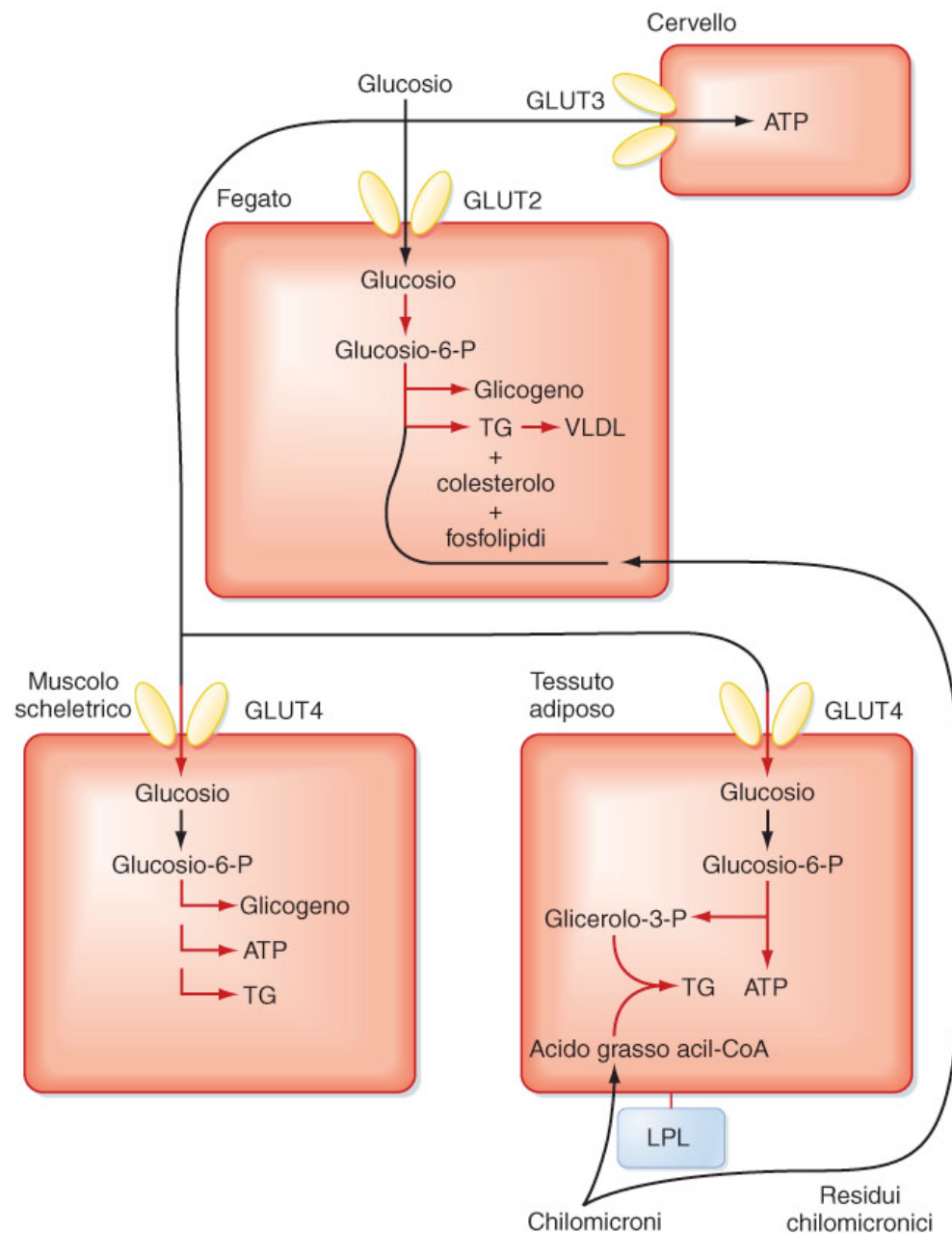


(a) Nello stato assimilativo l'epatocita assorbe glucosio.



(b) Nello stato post-assimilativo l'epatocita produce glucosio e lo rilascia nel sangue.





Koeppen, Stanton **Berne & Levy Fisiologia, VI edizione** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

insulina e metabolismo glucidico



maggiore assunzione del glucosio: per esaltazione della velocità di trasporto transmembranario (diffusione facilitata) in tutti i tessuti, particolarmente intenso nelle fibre muscolari e nelle cellule adipose mentre nel tessuto epatico aumentando l'utilizzazione, aumenta solo il gradiente, in quanto vi è una permeabilità così elevata da non poter essere aumentata.



maggiore utilizzazione intracellulare del glucosio: dovuta alla stimolazione dei processi che portano alla trasformazione del glucosio in glicogeno (nel fegato e nei muscoli) o in grassi (nel tessuto adiposo e nel fegato) e di quelli che portano alla demolizione ossidativa del glucosio (nel fegato e in altri tessuti)

> riserve di materiale energetico

- glucosio → glucosio - 6 - P
- glucosio - 6 - P → glicogeno
- glucosio → acido piruvico → acetil-CoA

> liberazione metabolica d'energia

- per aumento della esochinasi
- per aumento della glicogeno sintetasi
- per aumento di enzimi glicolitici



diminuisce la formazione intracellulare di glucosio: soprattutto negli epatociti

- glicogeno → glucosio - 6 - P per inibizione della glicogeno fosforilasi
- acido piruvico → glucosio - 6 - P per inibizione di enzimi di sintesi
- glucosio 6 - P → glucosio per inibizione della glucosio- 6-fosfatasi
- gluconeogenesi per inibizione di enzimi gluconeogenetici

insulina e metabolismo lipidico



favorisce il passaggio degli acidi grassi non esterificati (NEFA) dal plasma sanguigno nelle cellule (soprattutto negli adipociti) attivando la produzione e l'attività della lipoprotein-lipasi, che stacca i trigliceridi dalle lipoproteine del plasma, li idrolizza liberando NEFA che entrano in grande quantità nelle cellule



facilita la glicolisi nelle cellule adipose, rendendo disponibili sia Acetil-CoA (sintesi di nuovi acidi grassi) e α -glicerofosfato (esterificazione a trigliceridi). Intensa azione facilitante sulla trasformazione dei glucidi in grassi (azione lipogenetica)



azione antilipolitica sulle cellule adipose intesa ad inibire la mobilizzazione dei grassi e ad abbassare la concentrazione dei NEFA nel sangue, per diminuita attività di una lipasi insulino-dipendente, che catalizza l'idrolisi dei trigliceridi intracellulari



inibisce la demolizione ossidativa degli acidi grassi soprattutto nelle cellule epatiche, dove riduce l'attività degli enzimi della β -ossidazione e la formazione dei corpi chetonici

insulina e metabolismo protidico



facilita l'ingresso degli aminoacidi nelle cellule, soprattutto di quelli essenziali, accrescendone la velocità di trasporto transmembranario



favorisce la sintesi proteica, soprattutto nel tessuto muscolare, operando sia sui processi di trascrizione del DNA in RNA che su quelli di traduzione a livello ribosomiale



inibisce il catabolismo delle proteine, diminuendo l'attività degli enzimi proteolitici lisosomiali



inibisce la gluconeogenesi, riducendo (soprattutto nel fegato) l'attività degli enzimi deaminanti e transaminanti che catalizzano la trasformazione degli aminoacidi in chetoacidi, poi avviati alla sintesi di glucosio



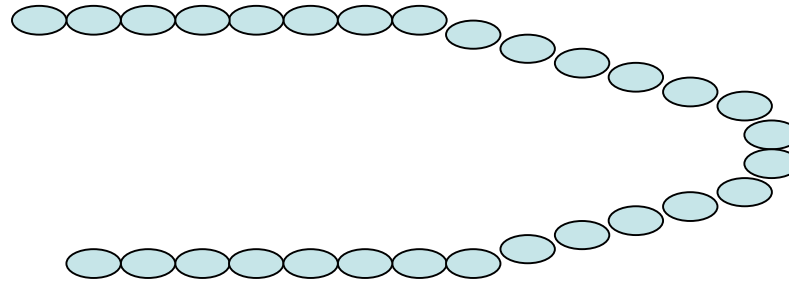
gli effetti anabolici si esplicano anche nei tessuti cartilagineo e osseo dove facilita la formazione di collagene, soprattutto nel periodo dell'accrescimento corporeo, definendo l'insulina un ormone essenziale per il normale sviluppo somatico in sinergismo con l'ormone ipofisario della crescita

forme diabetiche

- **Diabete di tipo I o magro o giovanile (IDDM):** carenza primaria di insulina, più frequente nei giovani e nei bambini. Il deficit insulinico consegue (per predisposizione ereditaria o per aggressione autoimmune) ad una inefficienza o alla distruzione delle cellule β delle isole pancreatiche. Il livello di insulina si mantiene costantemente basso, sia in condizioni basali che in risposta ad aumenti della glicemia
- **Diabete di tipo II o diabete dell'adulto (NIDDM):** compare dopo i quarant'anni. I livelli plasmatici di insulina sono spesso diminuiti, ma possono essere anche normali o addirittura elevati, ma i tessuti bersaglio non rispondono in modo adeguato. E' favorito da un'eccessiva alimentazione, per cui spesso si associa all'obesità (diabete grasso o florido). E' relativamente benigno in quanto di solito non evolve in chetosi ed è dominabile modificando le abitudini dietetiche
Cause:
 1. **carenza dei recettori per l'insulina**, il cui numero nella membrana delle cellule bersaglio risulta diminuito
 2. **interruzione delle tappe successive** all'interazione tra l'insulina e il suo recettore
- **Diabete non pancreatico o controinsulare:** esaurimento della capacità secretoria delle cellule β dovuta a eccessiva e continua produzione di ormoni iperglicemizzanti antagonisti dell'insulina

la predisposizione al diabete ha sempre **carattere ereditario** perché essa dipende da un **gene recessivo** presente in circa il 20 % della popolazione. Può essere rilevata da test di diminuita tolleranza agli zuccheri, che evidenziano una diminuita capacità di smaltire rapidamente un **“carico di glucosio”**

glucagone

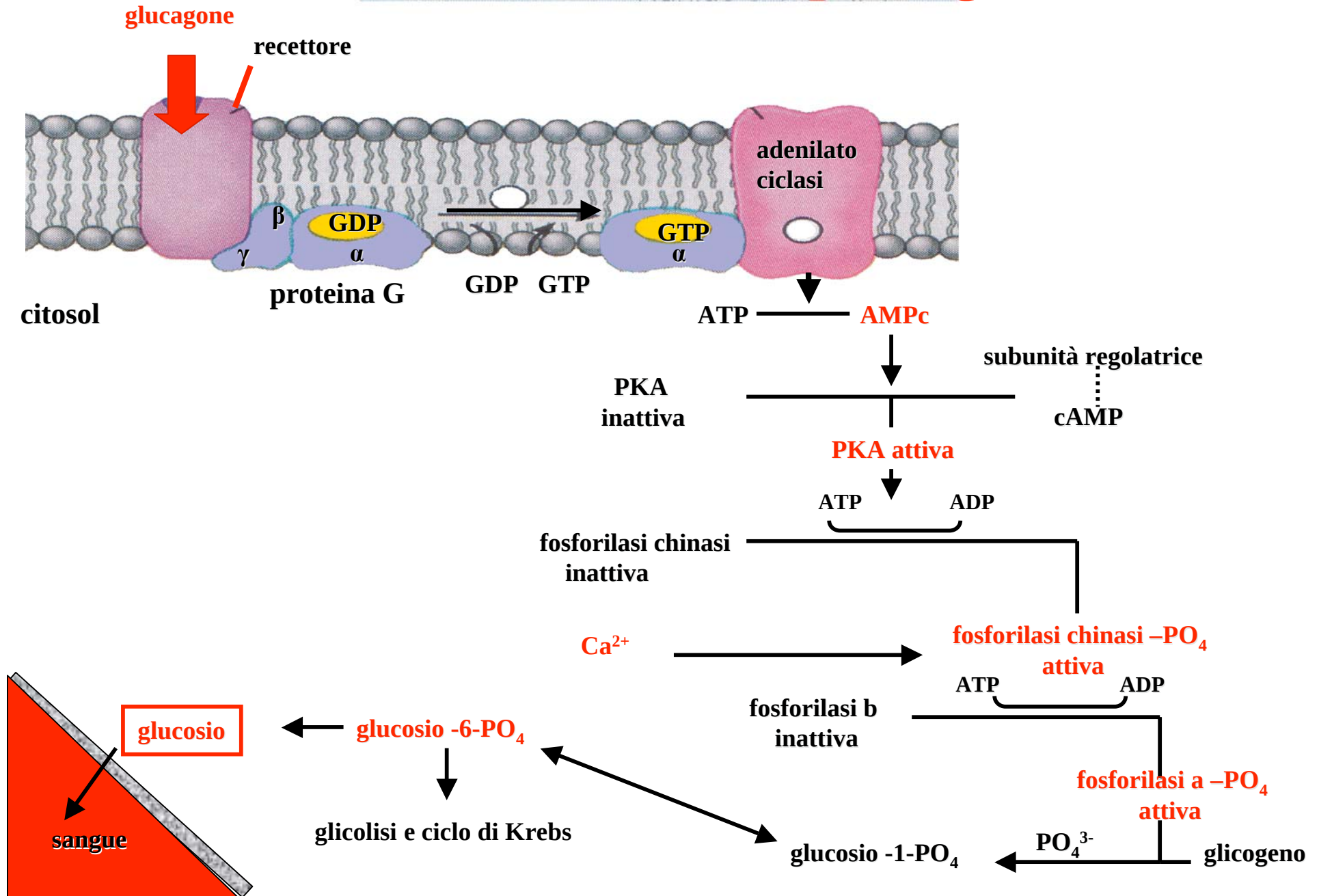


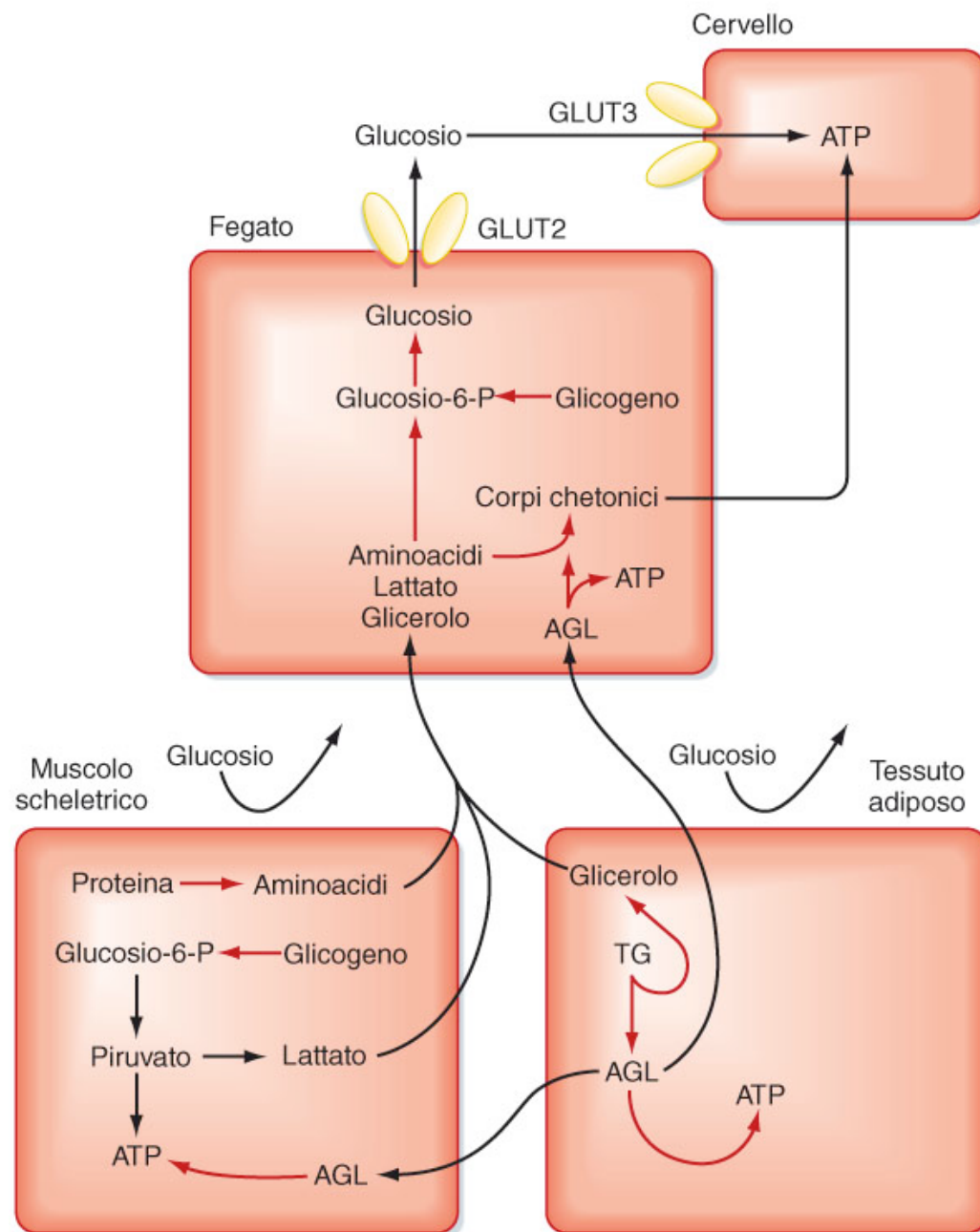
- ❖ **ormone iperglicemizzante**
- ❖ **polipeptide di 29 amminoacidi** (PM 3.485)
- ❖ **unica catena lineare** che, una volta passata in circolo, si avvolge su se stessa in modo casuale
- ❖ la biosintesi avviene in modo analogo all'insulina con formazione di **pre-pro-glucagone** (PM 18.000) da cui deriva, per distacco di catene polipeptidiche, di **pro-glucagone** (PM 12.000) di 100 aa già parzialmente attivo, da cui deriva l'ormone attivo
- ❖ il **proglucagone** viene sintetizzato anche in certe cellule dell'intestino tenue e dell'encefalo, ma non viene trasformato in glucagone
- ❖ **si trova** accumulato nelle cellule α in granuli secretori dai quali viene liberato per esocitosi
- ❖ **produzione giornaliera** di 100-160 μg che determina un livello ematico di 100-150 pg/ml
- ❖ ha un **emivita** nel sangue circolante di ~ 6 min

fattori che influenzano la secrezione di glucagone

- ❖ **glucosio ematico:** una diminuzione della concentrazione ematica di glucosio stimola la secrezione di glucagone. Le concentrazioni di glucagone ematico sono più alte a digiuno e tendono a diminuire dopo un pasto
- ❖ **amminoacidi:** stimolano la secrezione di glucagone, in particolare l'arginina. L'aumento sia di glucagone che di insulina dopo un pasto proteico, funziona come meccanismo protettivo per garantire che i livelli ematici di glucosio sia mantenuti
- ❖ **acidi grassi:** un aumento di acidi grassi circolanti inibisce la secrezione di glucagone
- ❖ **insulina:** la glicemia elevata inibisce la secrezione di glucagone in presenza di insulina. Se l'insulina è mancante, le cellule α non sono in grado di rilevare l'aumento di glucosio ematico e i livelli di glucagone rimangono alti.
- ❖ **ormoni gastroenterici:** gastrina e colecistochinina stimolano la produzione di glucagone, mentre la secretina e la somatostatina la inibiscono
- ❖ **sistema nervoso autonomo:** l'innervazione ortosimpatica del pancreas e un'aumentata concentrazione di catecolamine surrenali stimola la produzione di glucagone

meccanismo d'azione del glucagone





glucagone e metabolismo glucidico



stimola la trasformazione di glicogeno in glucosio (**glicogenolisi**) mentre inibisce la sintesi del glicogeno (**glicogenosintesi**)

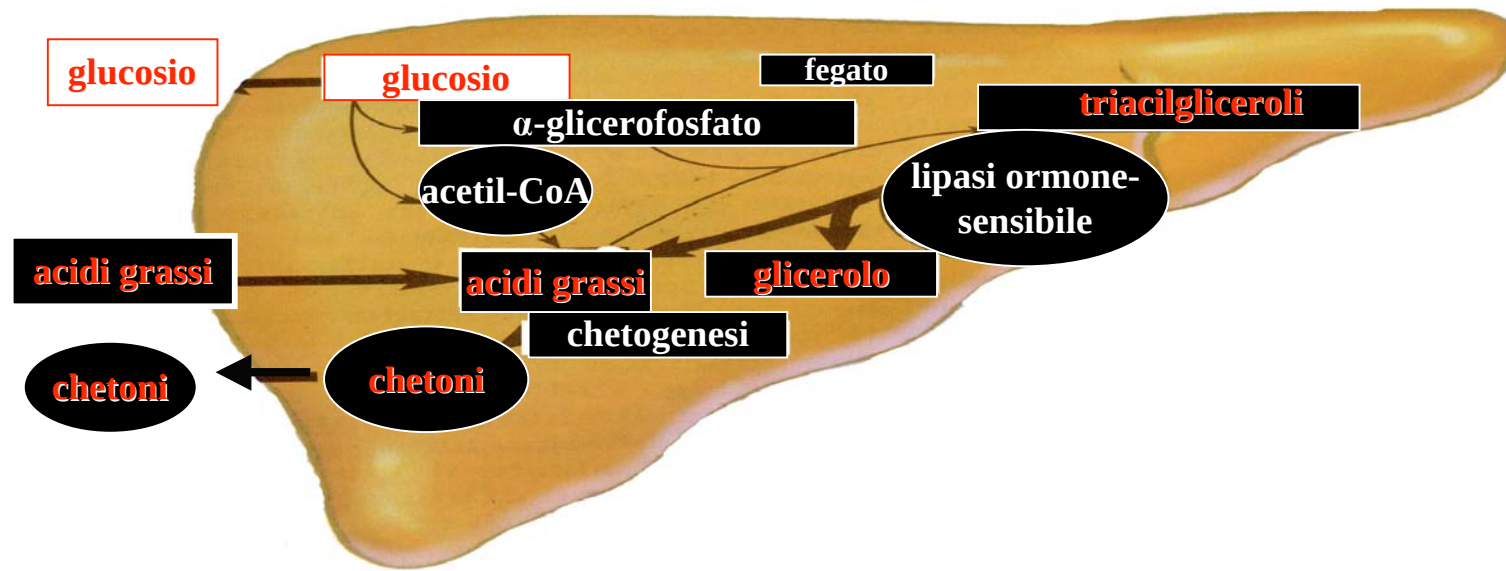


stimola la trasformazione di substrati non glucidici in glucosio (**gluconeogenesi**)



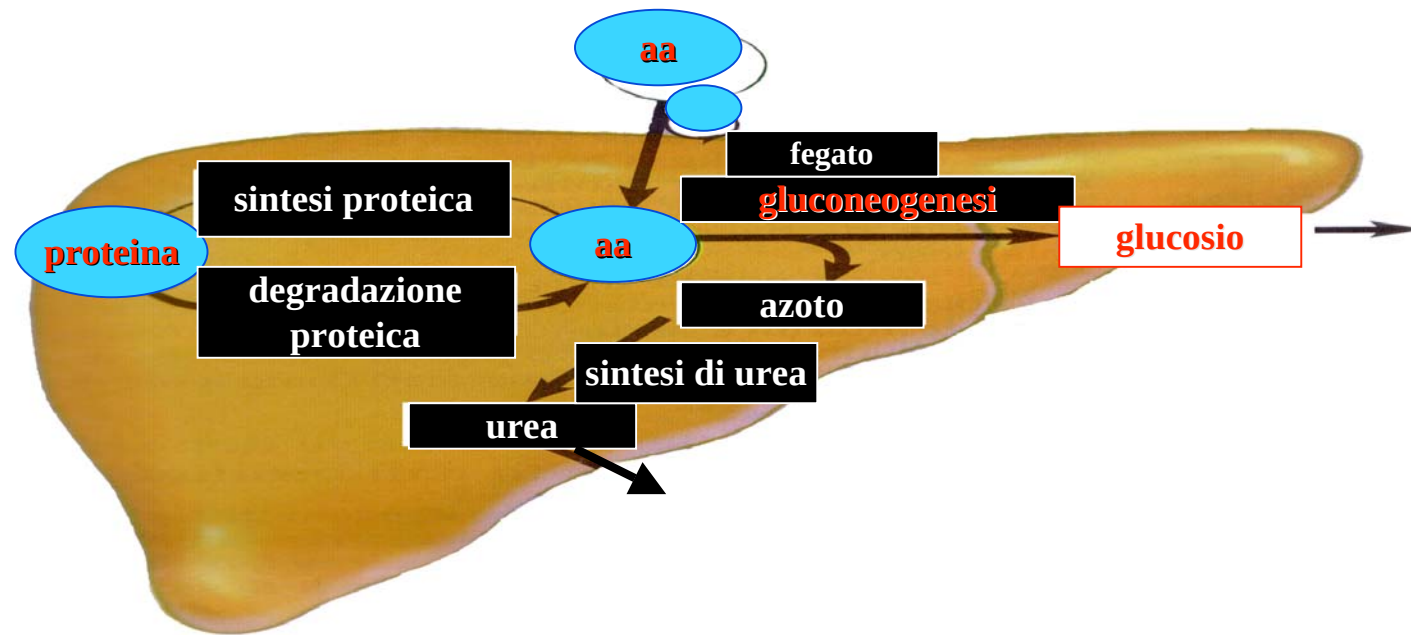
influenza il metabolismo lipidico, con conseguente risparmio di glucosio, effetto che tende ad innalzare il glucosio ematico

glucagone e metabolismo lipidico

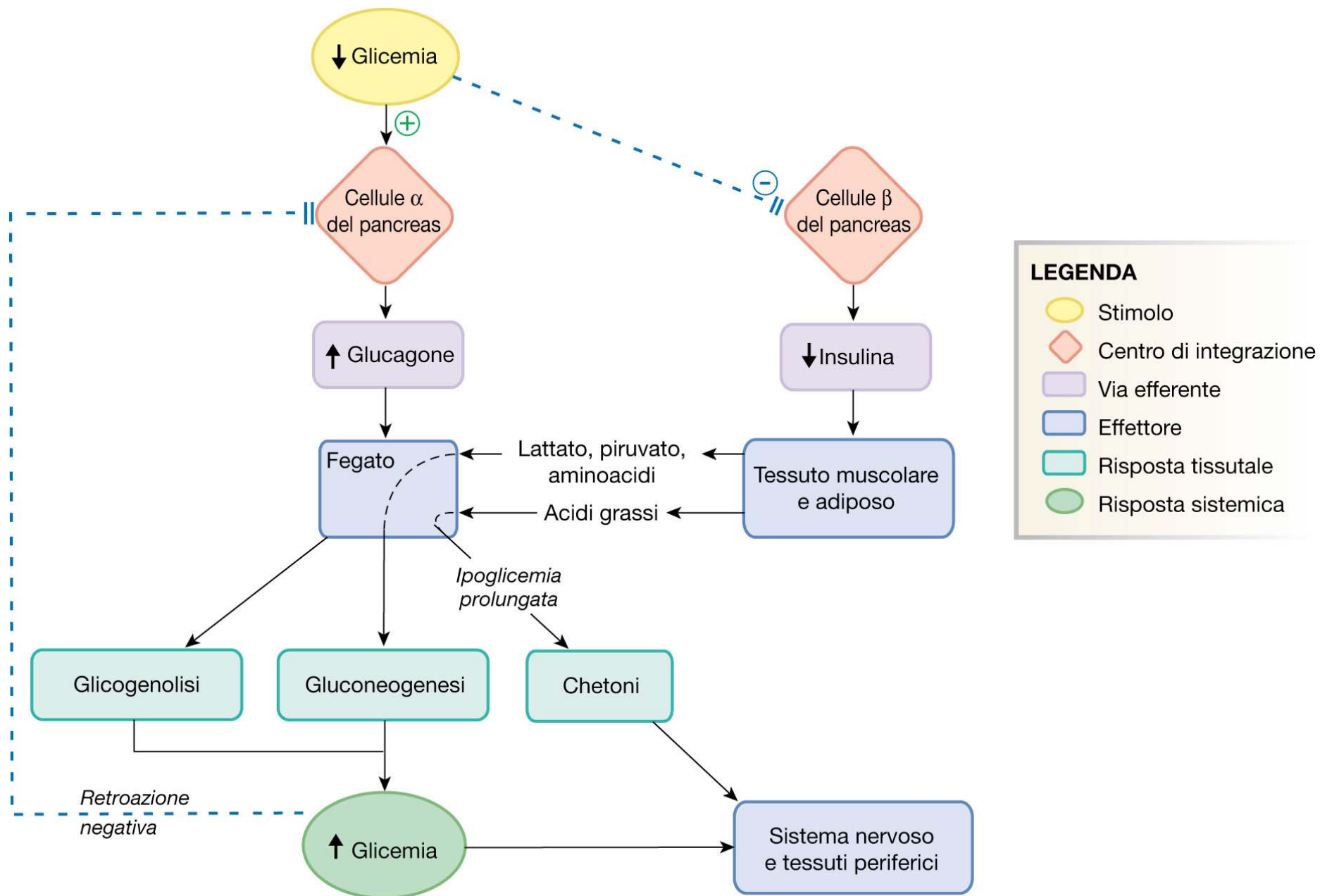


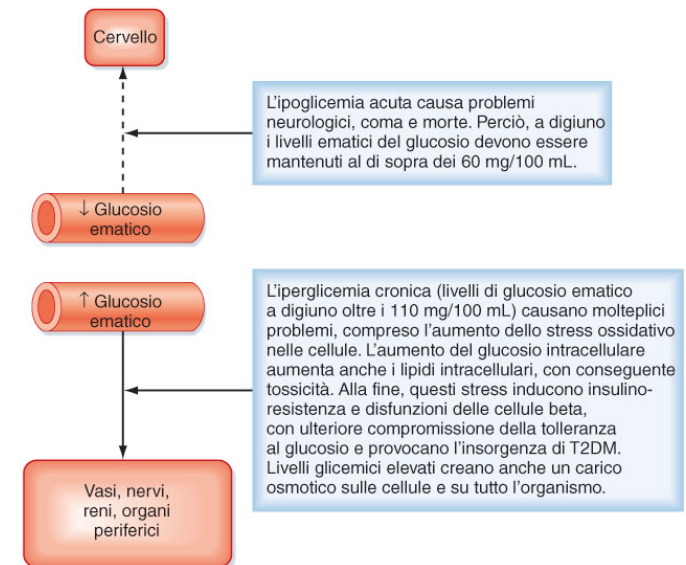
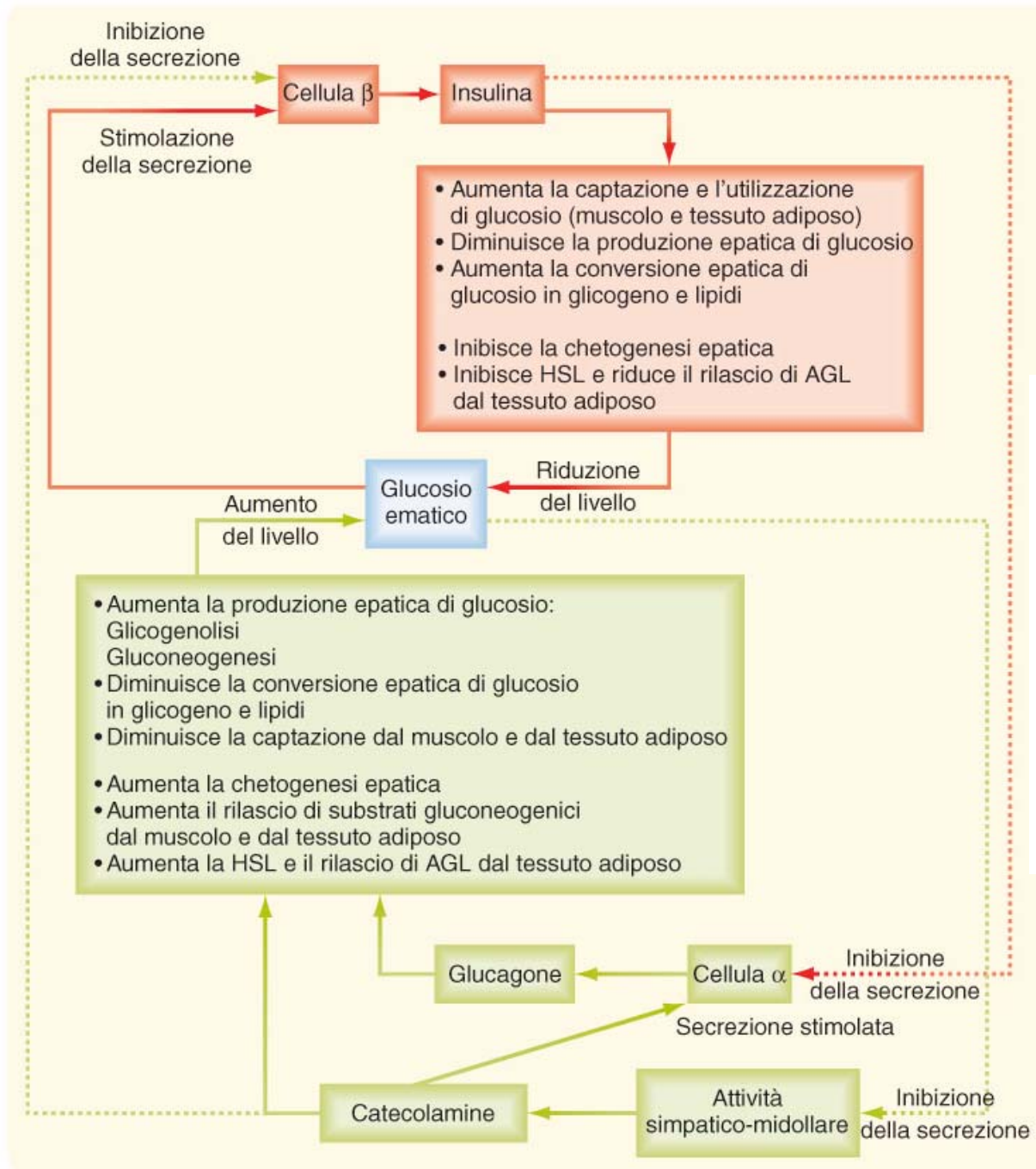
- ❖ stimola la lipasi ormonosensibile e così stimola la degradazione dei triacilgliceroli (**lipolisi**)
- ❖ gli **acidi grassi** vengono direttamente ossidati e utilizzati per produrre energia
- ❖ gli acidi grassi possono essere parzialmente metabolizzati e trasformati nel fegato in **corpi chetonici**, che vengono poi rilasciati e vengono captati ed utilizzati dai tessuti periferici come fonte di energia, in particolare nel cuore e nei muscoli, in modo da risparmiare glucosio per aumentare la glicemia

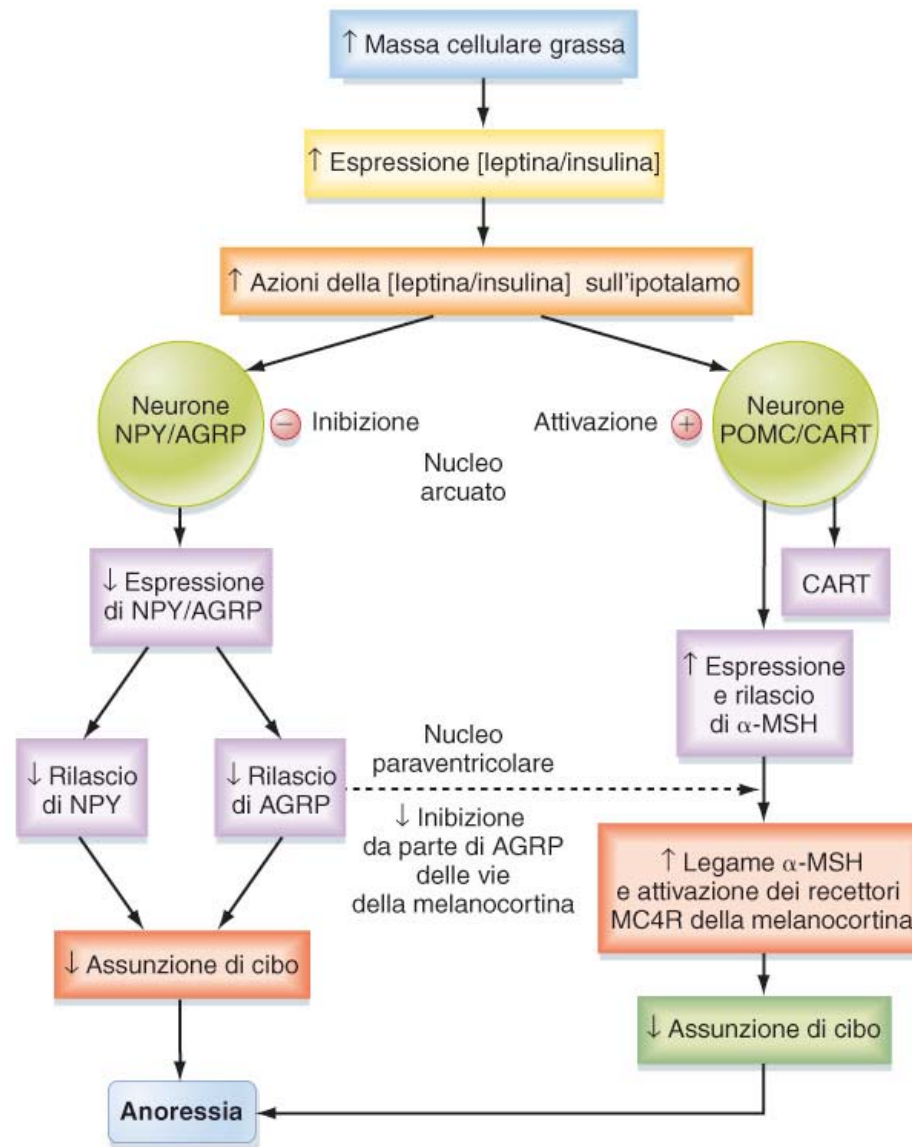
glucagone e metabolismo protidico

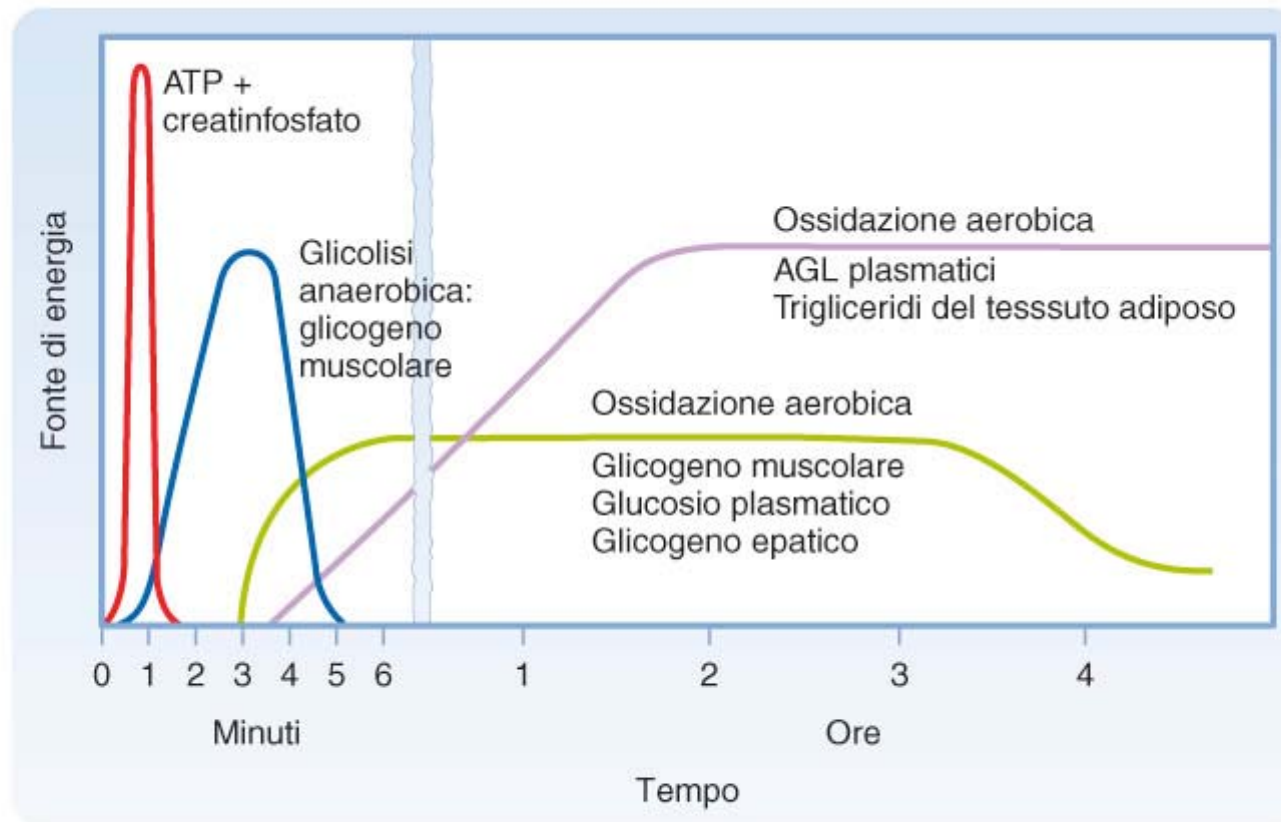


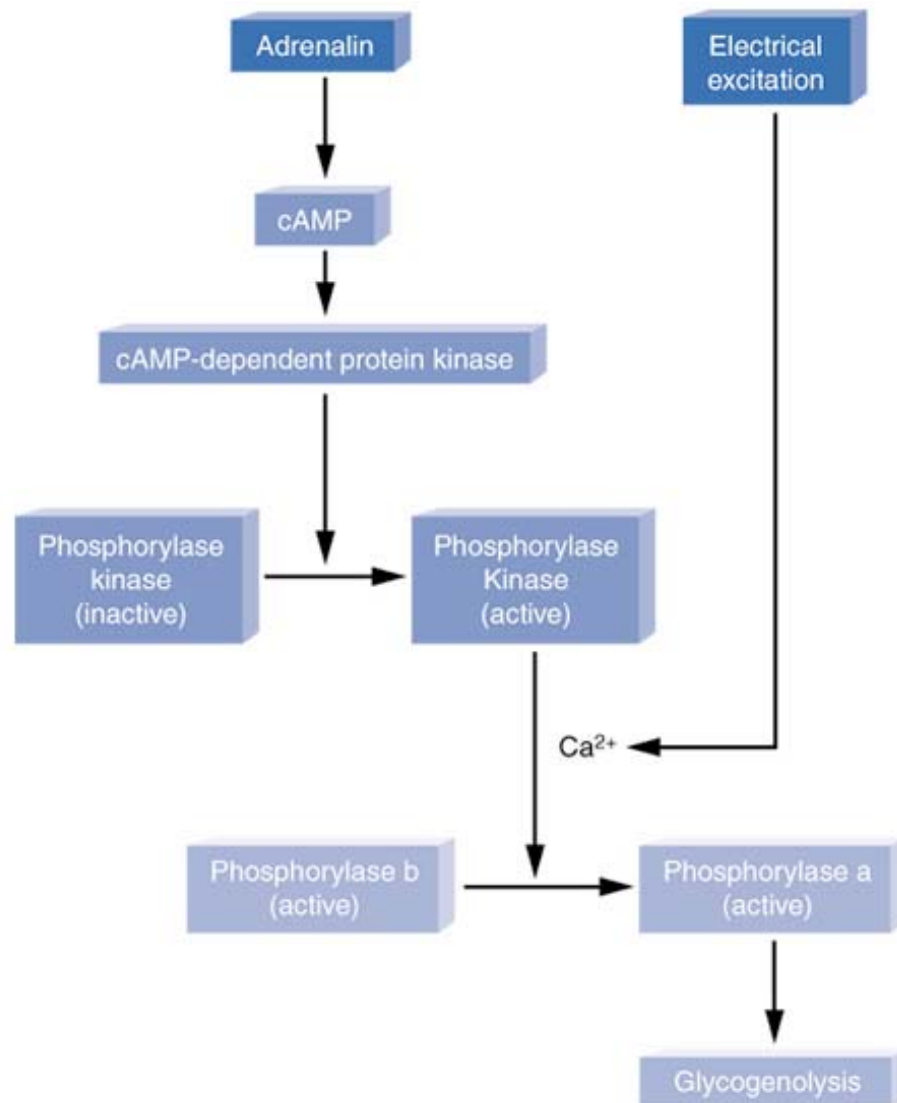
- ❖ **potente stimolatore** della degradazione proteica
- ❖ **utilizza** gli amminoacidi liberi rilasciati dal fegato per la sintesi del glucosio per mezzo della gluconeogenesi
- ❖ **potenzia** il trasporto degli amminoacidi dal sangue al fegato per aumentare la disponibilità degli amminoacidi per la gluconeogenesi
- ❖ **stimola** la sintesi di urea per eliminare ammoniaca, sottoprodotto del metabolismo amminoacidico

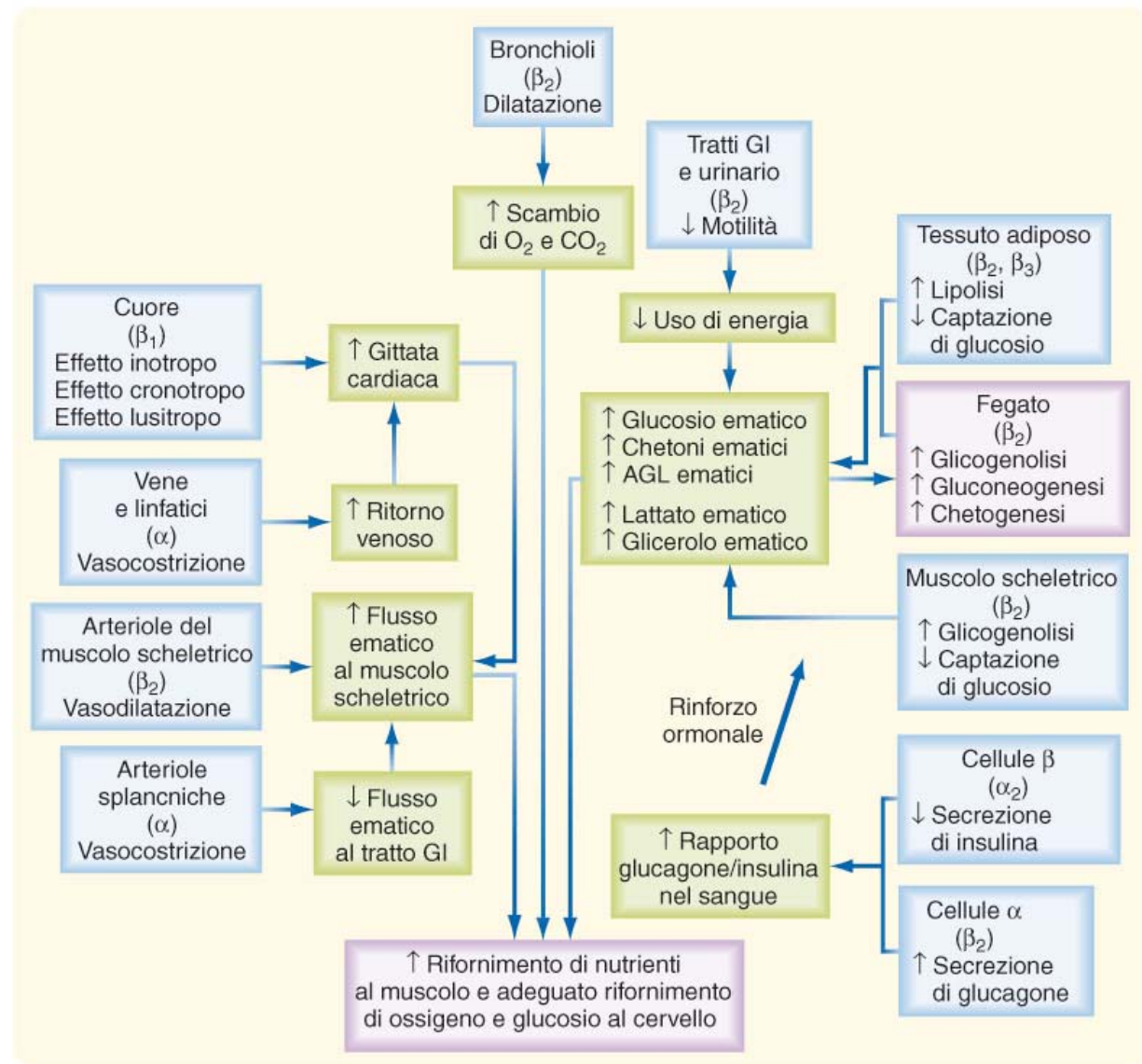
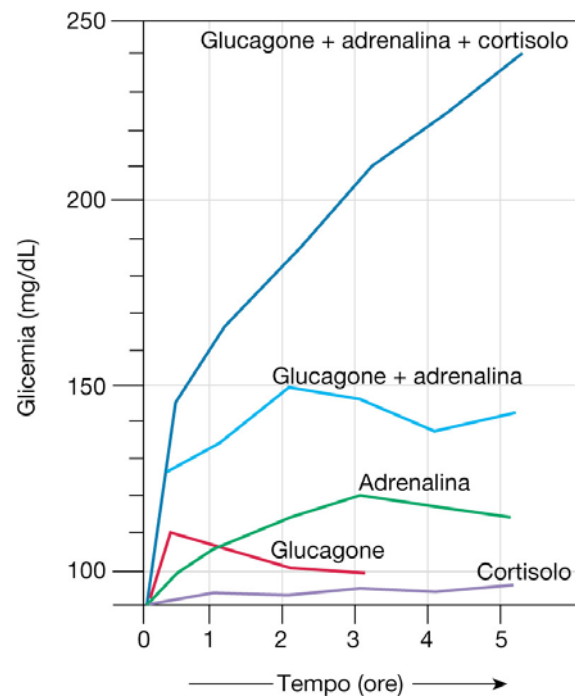


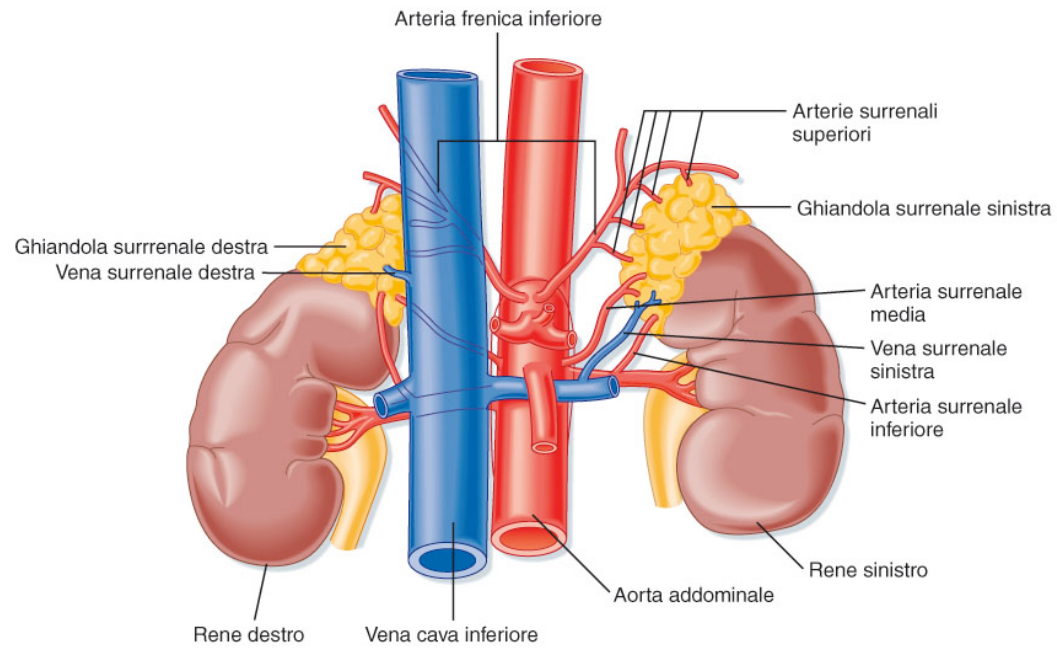




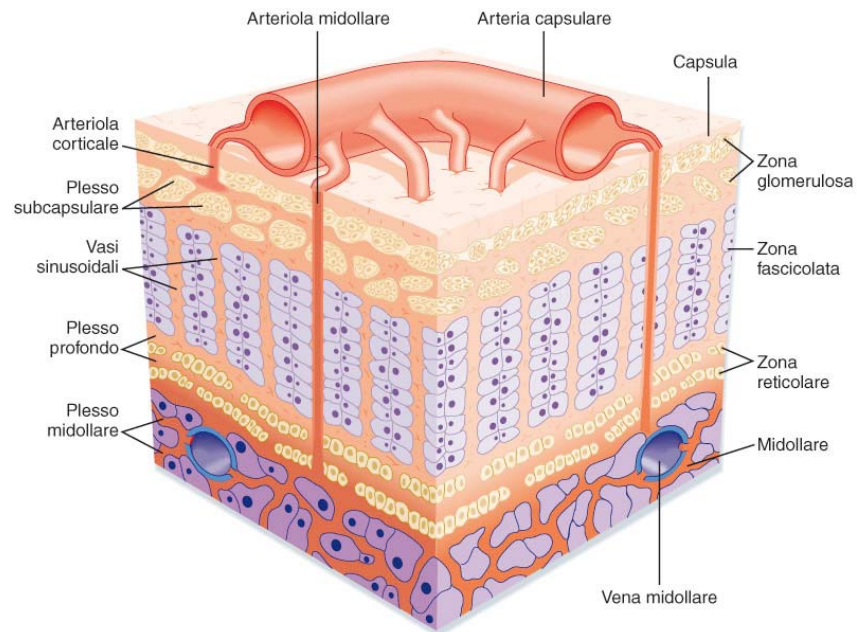








Koeppen, Stanton **Berne & Levy Fisiologia, VI edizione** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana



Koeppen, Stanton **Berne & Levy Fisiologia, VI edizione** Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

