

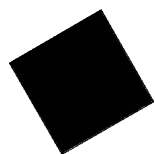
# Caleidoscopio

*Italiano*



**Sergio Rassu**

## **Il pancreas endocrino**



Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

---

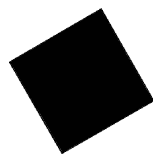
Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1984

# Caleidoscopio

*Italiano*



**Sergio Rassu**



## **Il pancreas endocrino**



Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401  
Stampato a Genova 1984

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

**INFORMAZIONI GENERALI.** *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

**TESTO.** La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

**FRONTESPIZIO.** Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

**BIBLIOGRAFIA.** Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. *J. Nucl. Med. Allied. Sci* 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

**TABELLE E FIGURE.** Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

**UNITÀ DI MISURA.** Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

**ABBREVIAZIONI.** Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

**PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA.** Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41). Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari**

# Caleidoscopio

*Italiano*

## **Editoriale**

Dopo i primi numeri con i quali abbiamo saggiato l'interesse per questa iniziativa di divulgazione scientifica dell'Endocrinologia, ci siamo resi conto, dalle richieste ricevute, dell'enorme interesse e curiosità che la circonda.

Questo ci ha portato a programmare una più intensa attività e a richiedere l'aiuto di Autori di sicuro prestigio di cui sono sinceramente orgoglioso.

Con questo numero ci proponiamo con una novità interessante. Infatti al fine di dare una maggiore ufficialità, la rivista ha un nome: "Caleidoscopio" che vuol essere anche un programma e verrà registrata presso il Tribunale anche per soddisfare l'esigenza degli Autori che desiderano inserire questi volumi nel Loro curriculum.

Desidero sottolineare l'assoluta disponibilità personale a qualsiasi suggerimento che i lettori vorranno fare e ringrazio la Medical Systems per lo sforzo economico con il quale sostiene questa iniziativa a dimostrazione di una generosità illuminata rimarcando con soddisfazione l'assoluta indipendenza culturale che viene lasciata agli Autori.

**Sergio Rasso**

## Ringraziamento

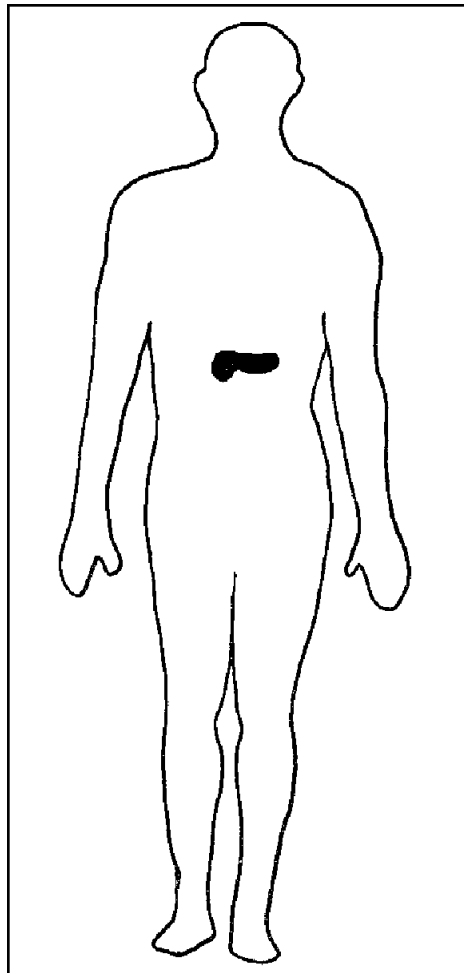
*Questo volume è stato composto con l'uso di un Computer Apple II Europlus utilizzando il software della Apple Computer Inc.*

*Tutto ciò è stato possibile anche per l'aiuto tecnico fornitomi dal Signor A. Speroni E.D.P. Manager della Medical Systems, Genova e del Signor Sulis della EsseGi di Cagliari.*

*Ringrazio anche in dott. Antonio Masala per i suggerimenti forniti.*

## **Anatomia macroscopica del pancreas**

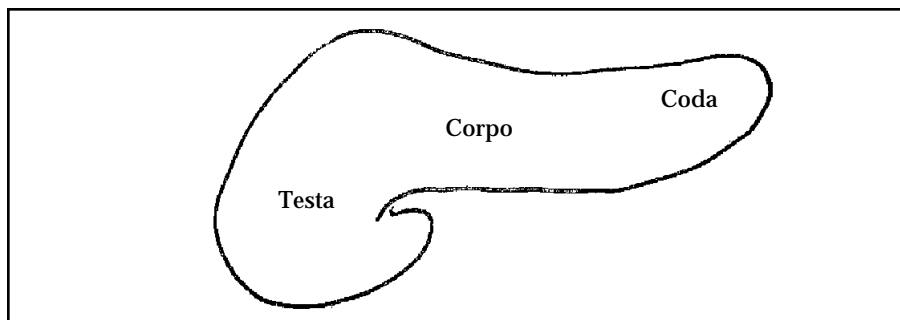
Il pancreas è una voluminosa ghiandola lobulata grigio rosastra connessa al duodeno, lunga circa 15 cm., alta 4-5 cm., spessa 2-3 cm. del peso di circa 70 gr.; è disposta trasversalmente nella parete superiore della parete addominale posteriore (fig. 1) dove forma una curva a concavità posteriore.



**Figura 1. Rappresentazione schematica della localizzazione del pancreas.**

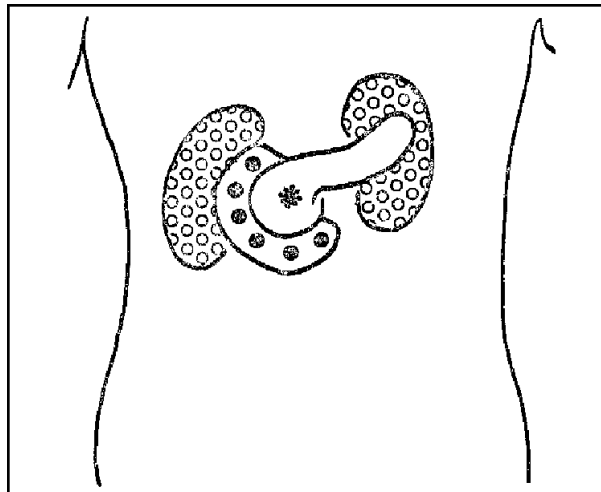
Il pancreas ha una forma molto irregolare, paragonabile ad un martello, grossolanamente allungata in senso trasversale, appiattita in senso antero-posteriore, molto più voluminosa alla estremità destra rispetto a quella sinistra.

La sua estremità più grossa è detta testa ed è connessa alla parte principale, detta corpo, dal collo; l'estremità sinistra, più piccola è denominata coda (fig. 2).



**Figura 2. Aspetto macroscopico del pancreas. Si distinguono le tre più importanti zone: testa, corpo, coda.**

Il pancreas si estende dal duodeno alla milza e al rene sinistro (fig. 3) sta davanti alla colonna vertebrale, alla vena cava e all'aorta, dietro lo stomaco ed il colon trasversale.



**Figura 3. Proiezione del pancreas \*, rene o e duodeno o sulla superficie addominale.**

Corrisponde abitualmente alla I e II vertebra lombare. Il pancreas è un organo estremamente fisso: è mantenuto in posizione dalle sue connessioni con il duodeno, dal peritoneo parietale posteriore, dai vasi che vi penetrano e dal suo accollamento alla parete addominale posteriore. La vascolarizzazione del pancreas viene garantita dalle arterie pancreatiche, vasi di piccolo calibro, fragili, decorrono sulla superficie prima di penetrare all'interno del parenchima.

Queste arterie provengono dalla arteria epatica, dall'arteria mesenterica superiore e dall'arteria lienale. Le più importanti sono le arterie pancreatico duodenali (dorsale, ventrale, superiore ed inferiore).

Le vene del pancreas formano a livello della testa due arcate paragonabile alle arcate arteriose. La vena pancreatico duodenale superiore dorsale drena nella vena porta, quella ventrale fa capo alla vena mesenterica superiore.

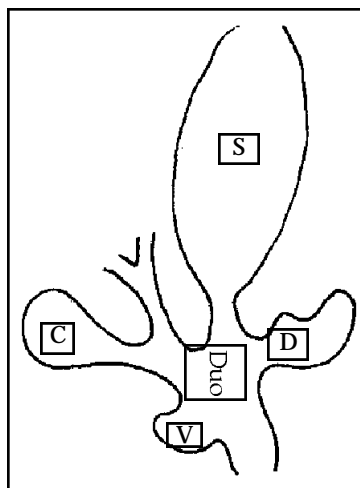
Le altre vene del corpo e della coda sboccano invece nella vena lienale.

I vasi efferenti linfatici fanno capo alla catena lienale, a quella della mesenterica superiore, a quella della gastrica superiore e delle pancreatico duodenali.

I nervi derivano dal nerbo vago e dai nervi splanchnici e raggiungono il pancreas attraverso il plesso splenico.

Embriologicamente il pancreas si sviluppa con due gettoni cellulari dal tubo digerente.

La parte dorsale, che origina dalla parete duodenale dorsale (fig. 4),



**Figura 4. Illustrazione schematica dello sviluppo del pancreas nell'uomo. C= cistifellea; V= abbozzo ventrale del pancreas; D= abbozzo dorsale del pancreas; Duo= duodeno; S= abbozzo dello stomaco.**



costituisce successivamente il collo, il corpo, la coda e parte della testa del pancreas.

La parte ventrale, che origina dal primitivo dotto biliare nel punto in cui sbocca nel duodeno, forma la rimanente parte della testa del pancreas fondendosi con il primo gettone cellulare dorsale.

## Anatomia microscopica del pancreas

Il pancreas è composto da due ben distinti tipi di tessuto ghiandolare che sono in stretta associazione.

La parte più voluminosa è rappresentata da quella esocrina e tra questa si trovano delle isole di cellule endocrine che costituiscono insieme la parte endocrina.

Le isole pancreatiche sono dei raggruppamenti di cellule compatti, di forma sferoidale o ellissoidale, distribuiti a caso nella parte esocrina del pancreas. Hanno un diametro di 50-30  $\mu\text{m}$ .

In genere queste isole sono oltre un milione nell'individuo sano costituendo così l'1-3 % della massa totale del pancreas, la coda del pancreas contiene più isole della testa.

Ciascuna isola è composta di cellule poliedriche raggruppate intorno ai capillari che formano un ricco plesso.

Con l'uso di vari metodi di colorazione sono state dimostrate almeno quattro differenti specie cellulari (fig. 5).

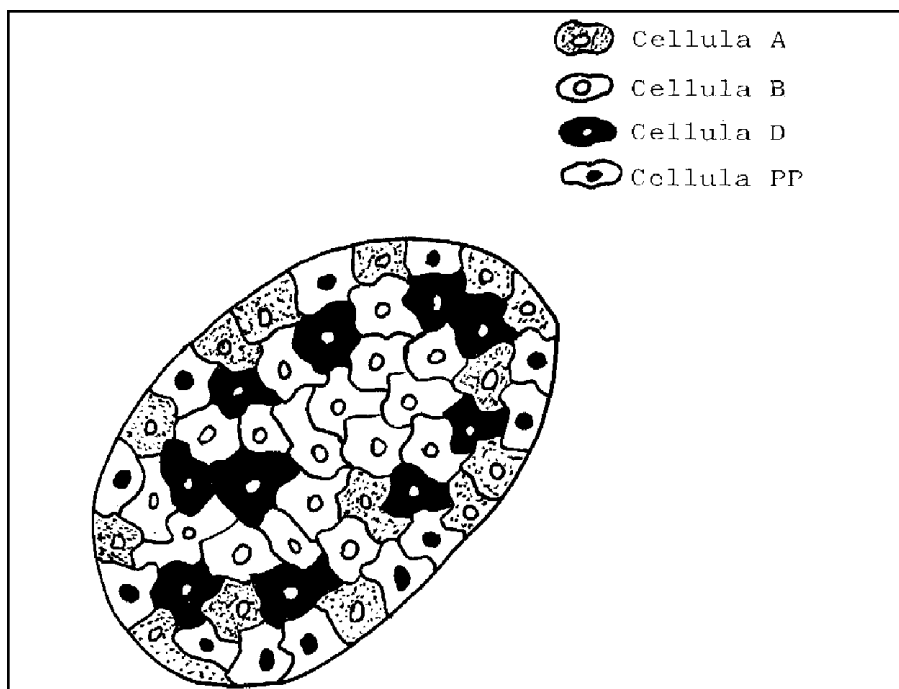


Figura 5. Rappresentazione schematica delle cellule dell'isola pancreatica.

Le cellule A secernono il glucagone, le cellule B l'insulina, le cellule D la somatostatina (in alcune specie cellulari anche la gastrina) e le cellule PP il polipeptide pancreatico (fig. 6).

Tipo di cellula	Ormoni secreti
B	Insulina
A	Glucagone
D	Somatostatina
F	Polipeptide pancreatico
D	Peptide vasoattivo intestinale
EC	Serotonina

**Figura 6. Cellule endocrine delle isole del Langerhans elencate per ordine di importanza percentuale.**

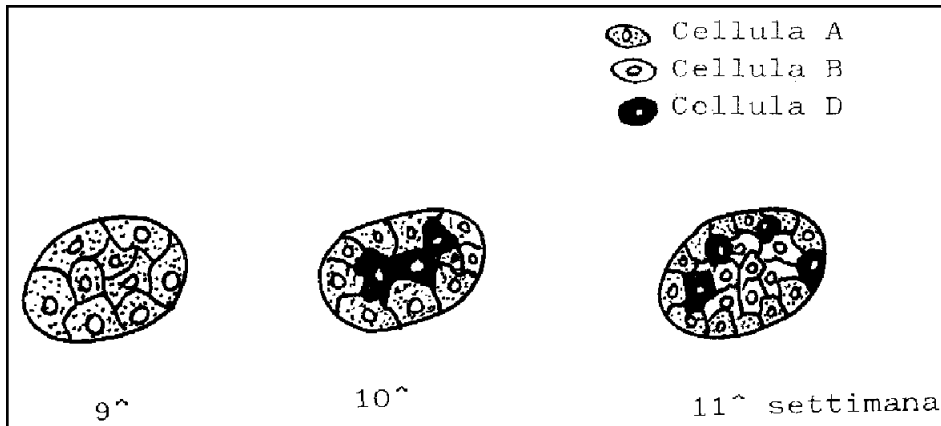
In alcune di queste cellule endocrine e/o nelle fibre nervose delle isole pancreatiche sono presenti inoltre altri peptidi il cui significato non sempre è chiaro e che sono elencati nella figura 7.

Tutte queste cellule hanno un citoplasmaricco di reticolo endoplasmatico rugoso, ribosomi, polisomi, mitocondri, reticolo endoplasmatico liscio, granuli di secrezione, microtubuli e microfilamenti.

Insulina
Glucagone
Somatostatina
Polipeptide pancreatico
ACTH
Colecistochinina
Endorfina
Enkefaline
Enteroglucagone
Polipeptide inibitorio gastrico
TRH
Polipeptide vasoattivo intestinale

**Figura 7. Ormoni localizzati nelle cellule endocrine e/o nelle fibre nervose dell'isola pancreaticca.**

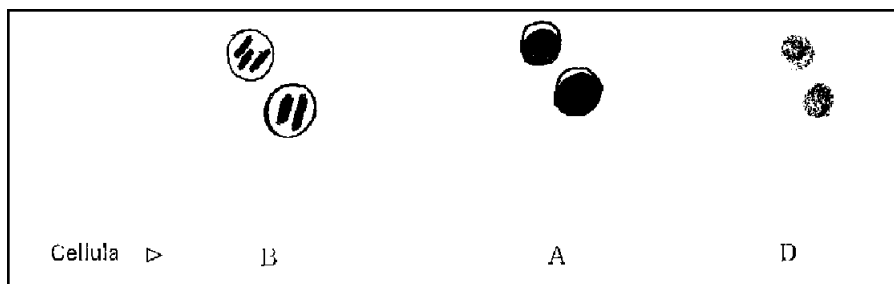
Le cellule B rappresentano almeno il 60% del numero totale. Queste cellule compaiono durante l'undicesima settimana (fig. 8) di gestazione e sono raggruppate nella parte centrale dell'isola in rapporto con le cellule D e le cellule A.



**Figura 8. Rappresentazione schematica del periodo di comparsa delle differenti cellule dell'isola pancreaticata durante la vita fetale.**

Il nucleo è in posizione centrale o eccentrico, il citoplasma è granulare. L'aspetto ultrastrutturale è variabile, talvolta queste cellule sono piene di granuli secretori che contengono insulina e pochi ribosomi, altre volte hanno pochi granuli ma un ricco sistema endoplasmatico rugoso: le differenze sarebbero legate ad una differente attività funzionale.

I granuli sono polimorfi ed elettrondensi, circondati da una membrana del diametro di 350-500 m $\mu$ . (fig. 9); la somministrazione di glucosio determina la secrezione di insulina per esocitosi.



**Figura 8. Rappresentazione schematica dei differenti tipi di granuli delle cellule delle isole pancreatiche. Le cellule B contengono granuli con all'interno cristalli romboidi; i granuli delle cellule A hanno una parte centrale elettrondensa e una periferica meno densa, sono simili a quelli delle cellule D che però sono meno elettrondensi.**

Le cellule A compaiono nella nona settimana di gestazione (fig. 8), sono localizzate alla periferia delle isole pancreatiche e costituiscono circa il 25% del pancreas endocrino. Sono generalmente più grandi delle cellule B.

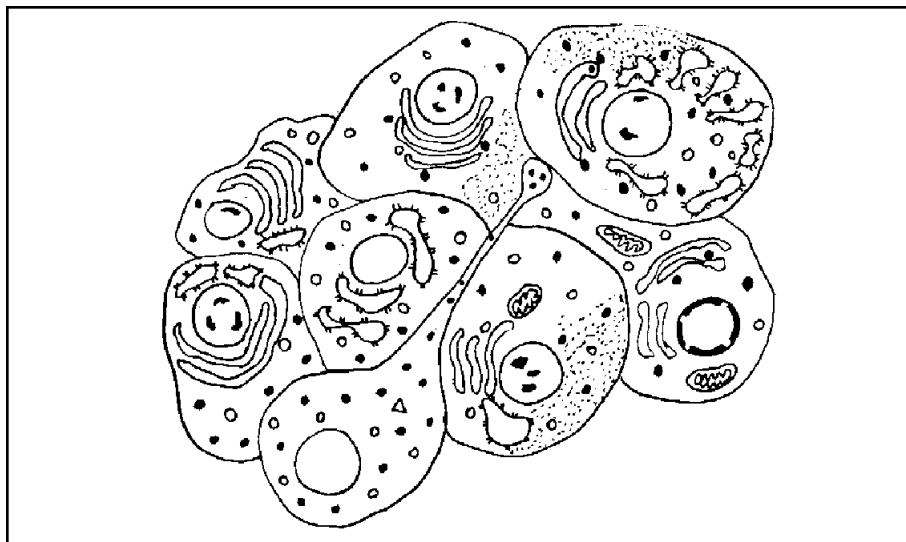
Contengono numerosi granuli secretori rotondi, elettrondensanti del diametro di circa 350-450  $\mu$ m, circondati da una membrana limitante. La concentrazione e la densità di questi granuli è maggiore di quella delle cellule E, il diametro è invece inferiore.

Il reticolo endoplasmatico rispetto alla cellula B è accentuato, molto meno quello liscio, e contiene all'interno dei granuli.

Le cellule D sono irregolari e dendritiche, compaiono nella decima settimana di gestazione (fig. 8), sono situate tra le cellule A e quelle B contengono dei grossi granuli di 450-800  $\mu$ m con all'interno un fine materiale omogeneo rivestito da una stretta membrana.

Le cellule D delle isole pancreatiche hanno inoltre dei caratteristici prolungamenti citoplasmatici che si insinuano tra le altre cellule e lungo i quali è possibile localizzare la somatostatina (fig. 10).

Questi prolungamenti sono in genere più corti e grossolani di quelli delle cellule dello stomaco che secernono somatostatina. La somiglianza tra queste cellule e le cellule nervose sotto questo aspetto è notevole.



**Figura 10. Cellule dell'isola pancreatica. In evidenza la cellula D (D) ed il suo processo citoplasmatico che le permette di mettersi in contatto con altre cellule più lontane.**

Le cellule secernenti il polipeptide pancreatico sono presenti soprattutto nel pancreas ventrale alla periferia dell'isola pancreatico dove prendono il posto della cellula A; infatti esiste una relazione inversa e reciproca tra il numero delle A e quelle PP.

Al contrario degli altri tre tipi di cellule, queste sono state individuate sia all'interno dell'isola pancreatico che sparse nel parenchima esocrino. Il loro numero è maggiore, nella testa rispetto al corpo e alla coda del pancreas. Alcuni autori hanno segnalato la presenza di queste cellule anche nel tratto gastrointestinale dell'uomo ma questa affermazione richiede ulteriori conferme.

Queste cellule contengono dei granuli secretori piccoli, del diametro di 150-350 mu, rotondeggianti. Sembra che il numero di queste cellule diminuisce col crescere dell'età e quindi sarebbero più numerose nei giovani.

La continuità delle cellule pancreatiche tra loro e la particolare disposizione spaziale fa sorgere la possibilità di una interazione tra queste cellule con un meccanismo paracrino intendendo con ciò che l'ormone sintetizzato nelle cellule endocrine e secreto da queste si lega a recettori specifici di cellule vicine e modifica la loro funzione.

Sono state individuate infatti delle strutture specializzate della membrana cellulare di queste cellule che potrebbero rappresentare la base anatomica di questa ipotesi.

Una di queste strutture sono le giunzioni strette focali (tight junctions). Queste giunzioni sono dei punti di fusione della membrana cellulare di cellule vicine e possono rappresentare delle zone che determinano la destinazione dei prodotti di secrezione. La capacità di queste strutture di continui rimodellamenti potrebbe render conto dei continui adattamenti cui queste cellule vanno incontro.

Altra possibilità potrebbe essere rappresentata dai "gap giunzionali": una struttura specializzata della membrana cellulare che fungerebbero da vie a bassa resistenza attraverso le quali possono passare nello spazio intercellulare (fig. 11); queste strutture sarebbero presenti non solo tra le

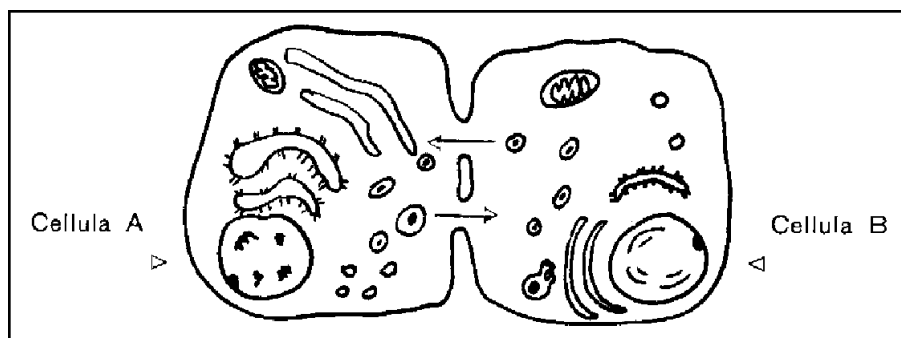
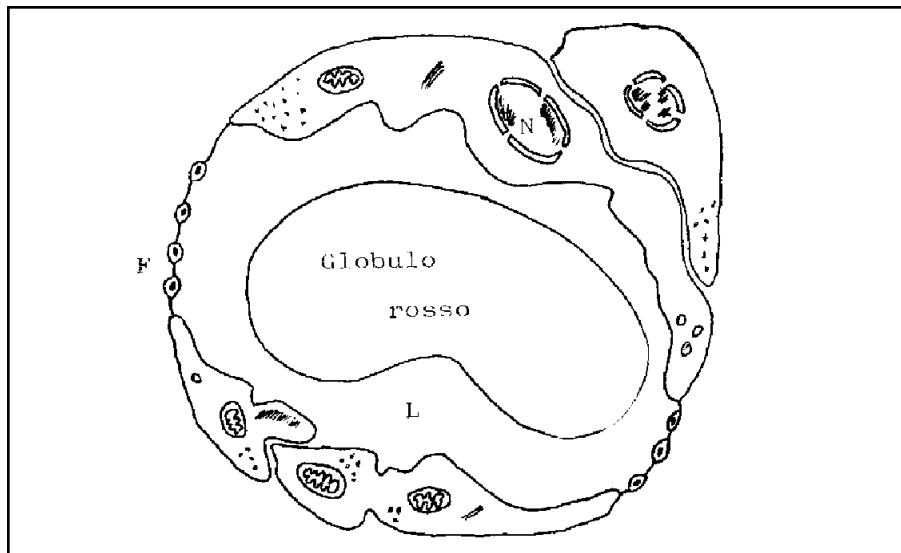


Figura 11. Illustrazione schematica del concetto di diffusione degli ormoni attraverso i «gaps giunzionali».

cellule A e quelle B ma anche tra quelle A e D, B e D, e forniscono un supporto ultrastrutturale all'idea che le cellule insulari costituiscano un insieme funzionale e che i segnali possano essere rapidamente trasmessi attraverso questi canali tra cellule omologhe ed eterologhe coordinando così l'attività secretoria delle varie cellule.

Nelle isole pancreatiche è presente una ricca rete capillare. Questi capillari, che si anastomizzano fittamente tra loro, sono rivestiti da cellule endoteliali di tipo fenestrato e questo facilita la diffusione degli ormoni dalle cellule alla corrente sanguigna (fig. 12).



**Figura 12. Schema dell'aspetto ultrastrutturale di un capillare fenestrato. N= nucleo della cellula endoteliale. F= fenestratura del capillare. L= lume del capillare.**

Sempre microscopicamente è possibile individuare le fibre nervose non mielinizzate del sistema simpatico e parasimpatico che terminano in stretto rapporto con tutte le cellule dell'isola e rappresentano il substrato anatomico del processo di regolazione nervosa della secrezione ormonale dell'isola pancreaticca.

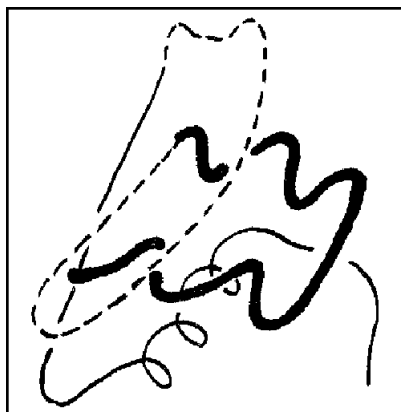
## Insulina

### Struttura dell'insulina

Le cellule B del pancreas sintetizzano nel reticolo endoplasmatico rugoso una grossa proteina del peso molecolare di 11.500 daltons detta preproinsulina.

La pre-proinsulina ha, rispetto alla proinsulina, venti-trenta residui aminoacidi aggiuntivi al terminale aminico. Questa parte eccedente sembra importante come regione segnale per consentire l'aggancio dei poliribosomi al reticolo endoplasmatico.

Subito dopo la sintesi per azione enzimatica la pre-proinsulina dà origine alla proinsulina, protetina a catena semplice precursore immediato dell'insulina.



**Figura 13. Struttura terziaria della proinsulina. Tratteggiato il peptide di connessione (Peptide C).**

La proinsulina viene trasportata quindi lungo la catena del reticolo endoplasmatico liscio dell'apparato di Golgi.

Questo processo che dura 12-30 minuti non è passivo ma richiede energia. La proinsulina (fig. 13) è composta da 86 aminoacidi e per azione di almeno due enzimi dà origine, nell'apparato di Golgi, all'insulina, cui si lega lo zinco, e al peptide di connessione (Peptide C).

La proinsulina contiene tuttavia quattro aminoacidi che non sono presenti nell'insulina (che ha 51 aminoacidi) e nel peptide O (che è composto da 31 aminoacidi).

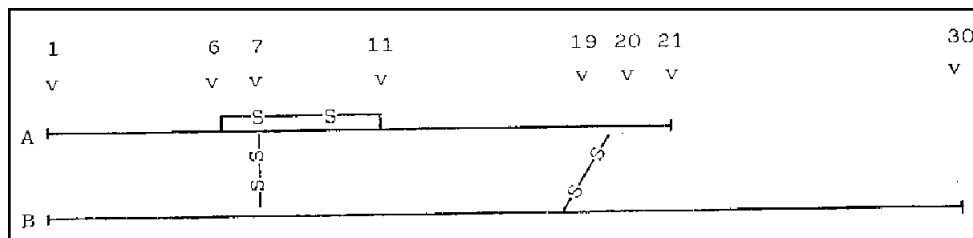
La proinsulina viene secreta in piccola parte intatta anche in circolo e, sebbene biologicamente meno attiva dell'insulina; tuttavia cross-reagisce



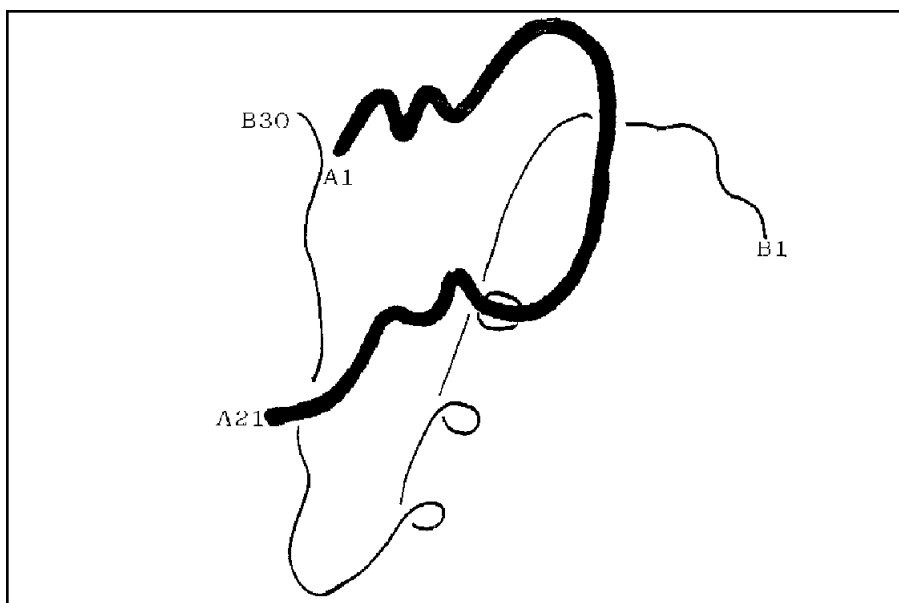
con anticorpi anti-insulina nella misura di oltre il 25 % a seconda dell'antisiero usato.

Presumibilmente vengono prodotti nell'organismo anche altri metaboliti intermedi della proinsulina e dell'insulina.

La struttura primaria dell'insulina fu dimostrata da Sanger nel 1956. Si tratta di due catene polipeptidiche con una peculiare sequenza aminoacidica legate da due ponti disolfuro in posizione 7 e 20 nella catena A e 7 e 19 in quella B. La catena A ha inoltre un ponte disolfuro all'interno della catena in posizione 6 e 11 (fig. 14-15).



**Figura 14. Rappresentazione schematica della disposizione dei ponti disolfuro nella molecola insulinica.**



**Figura 15. Struttura terziaria dell'insulina. Sono indicate le due catene A e B.**

La catena A è composta da 21 aminoacidi, la catena B da 30 aminoacidi. Oggi è stata chiarita anche la struttura tridimensionale dei cristalli di insulina con l'ausilio dei raggi X.

Si ritiene che l'insulina si possa trovare nei granuli sotto forma di monomero, dimero (due molecole legate tra loro) ed esamero (sei molecole legate tra loro) nel quale sono presenti anche due atomi di zinco.

Infatti è verosimile che l'insulina liberata enzimaticamente dalla proinsulina cristallizzi con lo zinco precipitando all'interno della vescicola secretoria costituendo la parte centrale elettrondensa del granulo stesso. Tuttavia a causa dell'elevato grado di polimerizzazione richiesto, è poco probabile che nel plasma si formino significative concentrazioni di esamero. Senza dubbio la forma più presente in circolo è il monomero seguito dal dimero in piccolissime concentrazioni.

Nonostante esistano delle notevoli differenze nella sequenza aminoacidica, la disposizione spaziale delle catene dell'insulina ricorda quelle di altri ormoni quali la relaxina e il fattore di crescita insulinico e questo potrebbe spiegare alcune similitudini nell'attività biologica di queste molecole.

### Secrezione di insulina

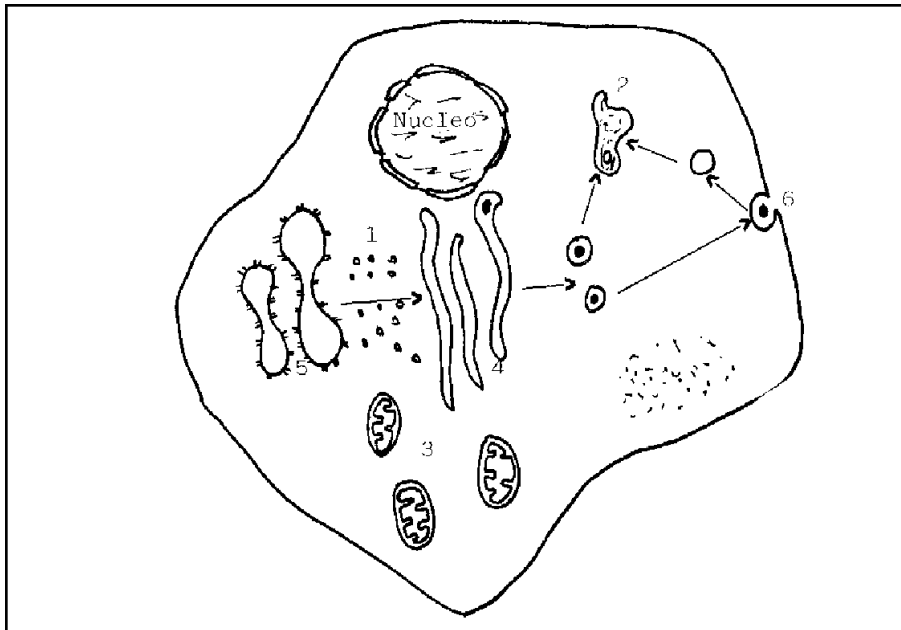
Il processo di secrezione dell'insulina comprende la migrazione dei granuli in cui viene accumulata verso la membrana cellulare cui segue la fusione della membrana dei granuli con quella cellulare e quindi la eiezione del contenuto dei granuli nello spazio extracellulare con un processo detto di emiocitosi, sebbene non necessariamente questo sia l'unico meccanismo in quanto è possibile che l'insulina sia secreta anche in forma solubile e non solo come granuli (fig. 16).

E' oggi chiaro, grazie anche a studi cinematografici che i granuli contenenti insulina si muovono nella cellula in modo discontinuo con andamento saltatorio di circa 0,8-1,5  $\mu\text{m}/\text{sec}$  e una traiettoria ben orientata.

La frequenza di questi movimenti viene aumentata dalla presenza di glucosio.

Lo studio dettagliato del meccanismo attraverso il quale i granuli vengono trasportati in modo orientato verso la membrana cellulare per essere secreti risale al 1968 quando venne proposto uno specifico ruolo per il sistema contrattile cellulare costituito dai microtubuli e microfilamenti.

Infatti la colchicina, un alcaloide che distrugge il sistema microtubulare, inibisce la secrezione di insulina indotta dal glucosio e la citocalasina B, che induce la rottura e la ipercontrazione dei microfilamenti, determina un



**Figura 16.** Rappresentazione schematica del processo di secrezione dell'insulina nella cellula beta del pancreas. Riferimenti: 1. elementi di transizione; 2. lisosoma; 3. mitocondri; 4. apparato di Golgi; 5. reticolo endoplasmatico rugoso; 6. granulo di secrezione.

incremento della secrezione di insulina basale e dopo stimolo con tolbutamide.

A ciò è seguita la caratterizzazione delle proteine che costituiscono questi sistemi (fig. 17).

Tubulina
Actina
Miosina
Calmodulina

**Figura 17.** Proteine localizzate nelle isole del Langerhans e collegate con il sistema dei microtubuli e microfilamenti.

La tubulina fa parte del sistema microtubulare, insieme a due proteine associate di cui una forse la calmodulina.

La calmodulina è una proteina regolatrice intracellulare estremamente diffusa che media i processi calcio-dipendenti e tra questi ci sarebbe appunto anche la secrezione di insulina.

L'actina è la più importante proteina dei microfilamenti con cui può interagire la miosina, formando dei complessi di acto-miosina che interagiscono più facilmente con i granuli.

Il meccanismo esatto che lega questi sistemi, e le proteine che li costituiscono, con il movimento dei granuli è oggetto oggi di numerosissimi studi e le ipotesi avanzate richiedono ulteriori conferme.

Estremamente interessante è il processo di esocitosi. Uno dei momenti essenziali di questo processo è la fusione della membrana del granulo secretorio con quella citoplasmatica.

Questo processo che appare del tutto simile a quello che si verifica in altre cellule dell'organismo, richiede la presenza di ioni calcio che sono necessari anche per la fusione della membrana di più granuli tra loro nel processo cosiddetto di "esocitosi composta" caratterizzato dalla estrusione di più granuli insieme. L'azione esatta svolta comunque dal calcio non è sicura sebbene alcuni abbiano suggerito che regolando il metabolismo dei fosfolipidi di membrana possa in qualche modo regolare il processo di fusione delle membrane e lo stato di fluidità della membrana stessa.

### **Regolazione della secrezione di insulina**

Sembra chiaro oggi che la cellula B, al pari di altre cellule, abbia dei recettori capaci di riconoscere e quindi legare il glucosio ed altri substrati o ormoni e la cui attivazione porta ad un incremento o ad una riduzione della secrezione di insulina. Questo è confermato anche dal fatto che la secrezione di insulina è stata dimostrata correlabile alle concentrazioni di alcuni substrati legati nelle isole.

Il processo di secrezione dell'insulina in condizioni basali, cioè in un adulto dopo una notte di digiuno non è completamente chiarito.

Sembra comunque evidente che, a differenza di quanto si verifica nella fase postprandiale, il glucosio giochi solo un ruolo permissivo, regolando la sensibilità della cellula beta a stimoli differenti che interagiscono tra loro in maniera estremamente complessa.

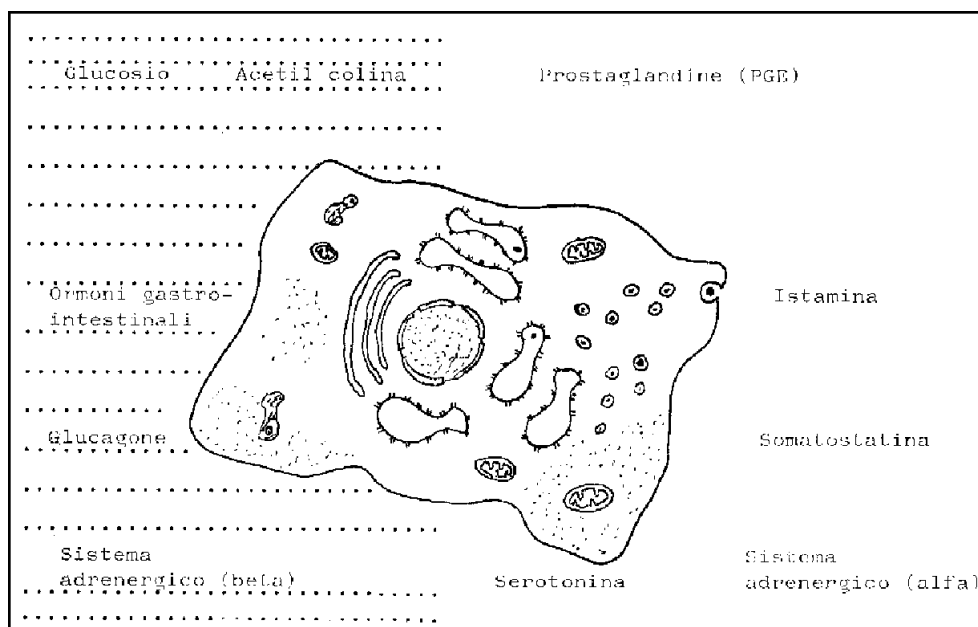
Tra i fattori che senza dubbio hanno in questa fase un ruolo importante va ricordata l'innervazione del sistema nervoso autonomo.

La stimolazione del nervo vago (sistema parasimpatico) incrementa la secrezione dell'ormone mentre la interruzione della via vagale la riduce.

La somministrazione di acetil colina (mediatore del parasimpatico) stimola la secrezione di insulina e poiché questa azione è bloccata dalla atropina si ritiene che sia mediata da recettori muscarinici (vol. II, pag. 25).

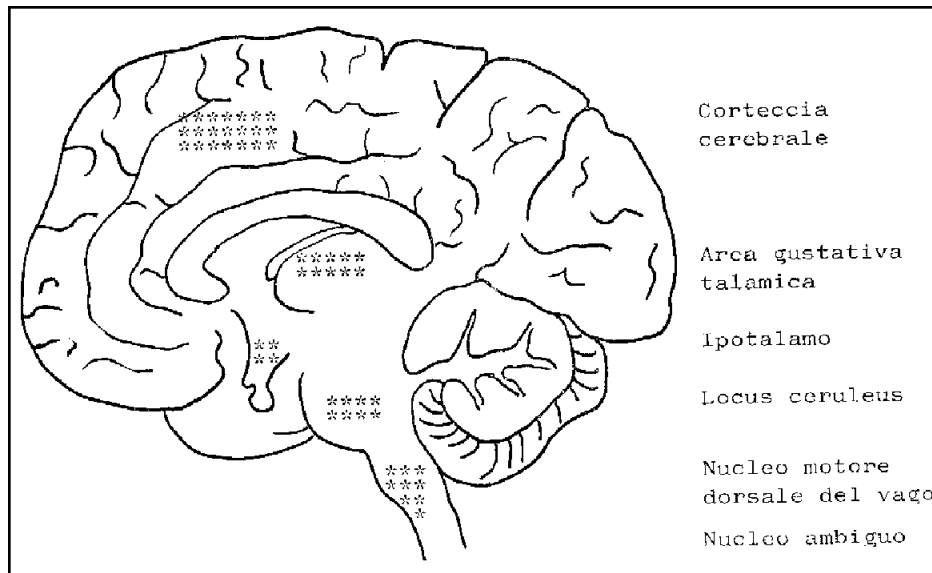
Gli effetti del sistema simpatico sono più complessi. I recettori alfa adrenergici mediano l'inibizione della secrezione di insulina mentre quelli beta hanno un effetto stimolatorio.

Comunque l'effetto netto che fa seguito alla somministrazione di adrenalina è quello inibitorio (fig. 18).



**Figura 18. Rappresentazione schematica della regolazione della cellula beta. Nella regione punteggiata ormoni e substrati che hanno un effetto stimolatorio.**

Questa azione delle catecolamine sarebbe mediata dall'AMP ciclico. L'importanza dei due sistemi parasimpatico e simpatico nella regolazione di insulina è marcata oltre che tra un pasto e l'altro anche nei periodi di digiuno, durante lo stress e in altre condizioni indipendenti dall'ingestione di substrati. La partecipazione del sistema nervoso centrale alla regolazione (fig. 19) della secrezione di insulina viene sottolineata dalla risposta alla stimolazione e alla distruzione dei nuclei ipotalamici.



**Figura 19. Sezione sagittale del cervello. Sono indicate (\*) le aree del sistema nervoso centrale che sono connesse al sistema di controllo della secrezione in -sulinica tramite il nervo vago.**

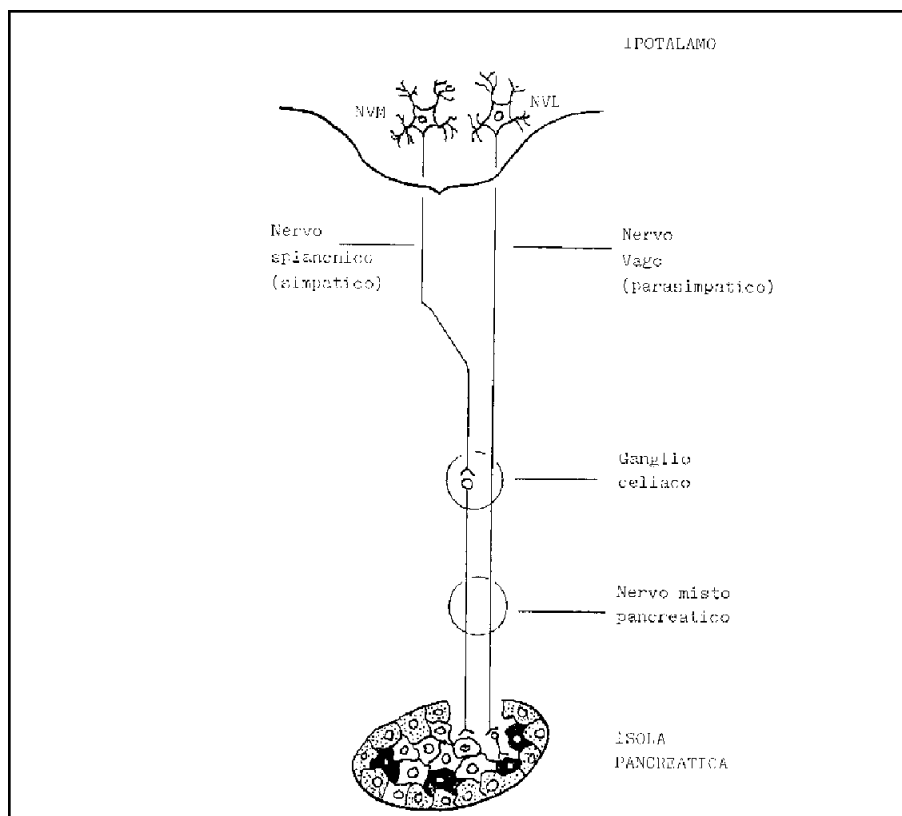
L'ipotalamo regola attraverso l'azione dei suoi nuclei l'azione sia del sistema simpatico che di quello parasimpatico (fig. 20).

Infatti la stimolazione del nucleo ventro mediale sopprime la secrezione di insulina e questo effetto viene annullato dall'asportazione della midollare del surrene suggerendo la possibilità che proprio le catecolamine della midollare surrenalica medino questo effetto ipotalamico.

Il ruolo svolto da un'altra catecolamina, la dopamina, è oggetto di studio. E' stata sicuramente documentata la presenza di dopamina e di recettori dopaminergici nella cellula pancreaticca. Sembrerebbe, da alcuni studi condotti in vivo e in vitro, che la dopamina inibisca la secrezione insulinica nell'animale mentre nell'uomo, l'infusione di dopamina o del suo precursore (1-dopa) è seguita da un incremento dei livelli di insulinemia.

Anche la serotonina, un altro neurotrasmettitore, è presente nelle isole pancreatiche e in particolare nelle cellule B proprio all'interno del granulo contenente l'ormone. L'azione di questa amina nell'uomo è tuttora poco

chiara e l'effetto stimolatorio riportato da alcuni è stato contraddetto e comunque le condizioni sperimentali non sono sempre accettabili.

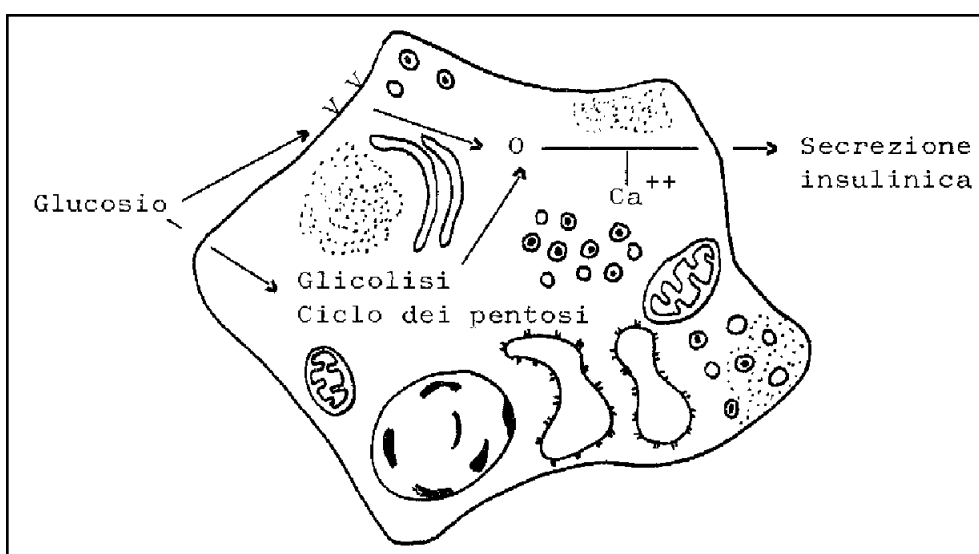


**Figura 20. Rappresentazione schematica dell'innervazione del sistema nervoso autonomo delle isole pancreatiche. NVM= n. ventro mediale; NVL= n. ventro laterale.**

Anche i livelli plasmatici di numerosi ormoni quali il cortisolo, la triiodotironina, gli estrogeni e l'ormone della crescita intervengono in questa fase.

Nella fase postprandiale la regolazione della secrezione di insulina è influenzata direttamente dai livelli dei carboidrati, proteine, acidi grassi, dalla secrezione di numerosi ormoni e dal sistema nervoso autonomo.

Fra questi fattori il ruolo del glucosio è preminente. Il meccanismo esatto attraverso il quale il glucosio agisce nella cellula B per stimolare la secrezione di insulina non è completamente chiaro. Pare infatti che il glucosio possa agire direttamente legandosi ad un recettore specifico di membrana ma anche che possa venir metabolizzato all'interno della cellula B e quindi agire tramite un suo metabolita (fig. 21).



**Figura 21.** Possibili vie di stimolazione della secrezione di insulina da parte del glucosio. V= recettore.

In questo modo si può ipotizzare che il glucosio legandosi al glucocettore di membrana stimoli la secrezione di insulina e che questa azione sia potenziata dai metaboliti intracellulari del glucosio. Il ruolo giocato in questo processo dall'AMP ciclico non è chiaro: sebbene numerosi studi abbiano dimostrato un incremento di questo nucleotide nelle cellule B del pancreas dopo stimolazione con glucosio, l'AMP ciclico non è sufficiente per stimolare la secrezione insulinica in assenza di glucosio.

Un ruolo non secondario viene giocato dal calcio. In presenza di un incremento di glucosio si registra anche un incremento di calcio intracellulare legato ad una inibizione della fuoriuscita di questo ione, ad un aumentato afflusso all'interno della cellula e una aumentata mobilizzazione del calcio accumulato all'interno della cellula. E' stato osservato sperimentalmente che la rimozione del calcio dal liquido di perfusione di un



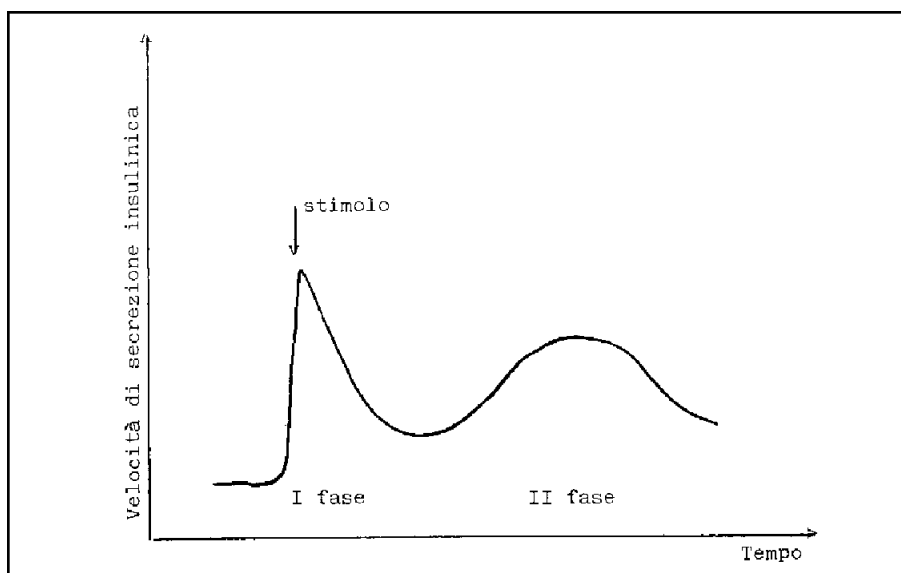
pancreas isolato abolisce la seconda fase di produzione insulinica stimolata dal glucosio (vedi avanti), mentre la modificazione degli ioni calcio del citosol influisce soprattutto sul primo picco secretorio; se si impedisce l'afflusso di calcio all'interno della cellula con sostanze calcio antagoniste (come il verapamil) si verifica una riduzione della secrezione insulinica indotta dal glucosio.

D'altra parte si è visto che l'ipocalcemia si associa ad una ridotta secrezione insulinica e che la velocità di secrezione di insulina è direttamente proporzionale alla velocità di captazione del calcio da parte della cellula.

Il significato della modificazione della concentrazione di altri ioni quali il sodio e il potassio, che pur modificano la risposta cellulare non è chiaro completamente. Il sodio è indispensabile per il rilascio di insulina indotto da numerosi stimoli e la sua sostituzione in un pancreas isolato e perfuso con altri cationi abolisce la secrezione insulinica e lo stesso effetto si ottiene sostituendo il potassio.

E' probabile che la depolarizzazione della membrana cellulare in cui sono coinvolti questi ioni sia in qualche modo legato al processo di secrezione insulinica.

La risposta dell'insulina alla somministrazione di glucosio è caratteristicamente bifasica (fig. 22).



**Figura 22. Effetto della somministrazione del glucosio sulla secrezione insulinica.**

Infatti dopo la somministrazione endovenosa di glucosio è possibile individuare un primo picco di secrezione insulinica che compare dopo un minuto e raggiunge il valore massimo intorno al secondo minuto per diminuire nei successivi tre-quattro minuti; a questa fa seguito una seconda fase caratterizzata da un incremento graduale dei livelli insulinici che inizia dopo cinque-dieci minuti dall'inizio dell'infusione del glucosio e continua per tutta l'ora successiva.

Si ritiene oggi che il primo picco sia causato dalla secrezione di insulina immagazzinata nei granuli. La seconda fase sarebbe dovuta prevalentemente alla secrezione di insulina appena sintetizzata.

Secondo altri il secondo picco sarebbe legato alla dismissione dei granuli contenuti in un secondo pool di deposito, molto più grande del primo, che risponderebbe lentamente allo stimolo prolungato ed è comunque legato alla sintesi di nuovo ormone.

Anche gli aminoacidi intervengono nella regolazione della secrezione di insulina.

L'introduzione di aminoacidi e proteine stimola la secrezione di insulina. La stimolazione maggiore si ottiene con l'insieme dei dieci amino-acidi essenziali poi, in ordine di potenza, vengono l'arginina, la lisina; altri aminoacidi come la valina e l'istidina hanno invece scarsi effetti sulla secrezione insulinica.

Il meccanismo esatto attraverso il quale gli aminoacidi agiscono non è chiaro e pare comunque che non sia sempre lo stesso per tutti; tuttavia poiché la somministrazione intraduodenale stimola in misura maggiore la secrezione di insulina rispetto alla somministrazione endovenosa si ritiene che gli ormoni gastrointestinali possano avere un importante ruolo amplificante.

La somministrazione di acidi grassi liberi e corpi chetonici è capace di stimolare la secrezione di insulina sebbene i dati fossero originariamente contraddittori.

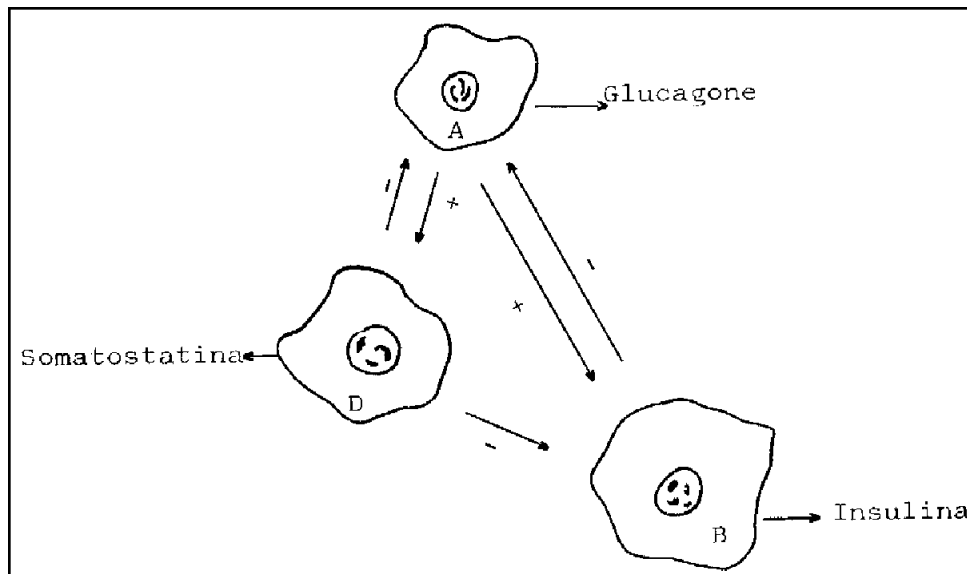
Il glucosio oltre a stimolare direttamente la secrezione insulinica stimola anche quella di numerosi ormoni gastrointestinali (vol. 1, pag. 16) i quali amplificano l'azione del glucosio sulla cellula B stimolandola ulteriormente. Ne consegue che i livelli plasmatici di insulina sono più elevati dopo somministrazione orale di glucosio rispetto alla somministrazione endovenosa come si verifica anche per gli aminoacidi.

Gli ormoni gastrointestinali che possono essere responsabili di questa azione sono: la gastrina, la colecistochinina, il polipeptide inibitorio gastrico e l'enteroglucagone. Tutti questi ormoni sono infatti capaci di amplificare la risposta insulinica ai substrati mentre da soli non sembrano capaci di una significativa azione.

Poiché la somministrazione di glucosio stimola direttamente la secrezione insulinica e sopprime quella di glucagone è evidente che in questo caso il glucagone non ha alcun effetto sull'insulina perché soppresso.

Tuttavia, poiché la somministrazione di aminoacidi stimola sia la secrezione di insulina come anche quella di glucagone, è possibile che il glucagone stesso amplifichi l'effetto stimolatorio degli aminoacidi sulla secrezione insulinica.

La somatostatina inibisce la secrezione di insulina e questa azione sarebbe svolta dall'ormone, secreto nell'interstizio dalla cellula D, con un meccanismo detto paracrino stando a significare con questo termine che l'ormone sintetizzato nella cellula endocrina viene secreto da questa, si lega al suo recettore localizzato in cellule vicine e ne modifica la loro funzione senza quindi necessariamente entrare nel torrente circolatorio (fig. 23).



**Figura 23.** Possibile interazione "paracrina" tra le cellule delle isole pancreatiche.

Poiché il glucagone stimola la secrezione di somatostatina questo incremento potrebbe avere lo scopo di ridurre l'incremento di insulina secondario alla stimolazione da parte degli aminoacidi e quindi prevenire una possibile ipoglicemia a conferma delle strette connessioni tra le secrezioni di questi ormoni.

Esistono infine numerosi altri ormoni che possono influenzare la secrezione di insulina sia in vivo che in vitro.

La neurotensina, un tridecapeptide ipotalamico, prodotto anche da cellule ben definite della mucosa gastrointestinale, presente nel plasma in concentrazioni significative, stimola la secrezione di insulina a basse concentrazioni di glucosio attivando direttamente le cellule B; effetto opposto sulla secrezione insulinica ha invece ad alte concentrazioni di glucosio.

Anche le prostaglandine modificano la secrezione insulinica.

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine con indometacina blocca la secrezione dell'ormone mentre la stimolazione della loro sintesi con la furosemide stimola la secrezione di insulina.

Il GH stimola la secrezione di insulina per un'azione diretta sulle isole pancreatiche sebbene a causa poi di un'azione periferica abbia un effetto globale diabetogeno.

Si verifica così che la somministrazione del GH può provocare il diabete nel normale e l'ipofisectomia nel diabetico porta ad una riduzione della richiesta di insulina esogena sino addirittura alla sospensione.

Gli estrogeni, il progesterone, l'ACTH, il PTH e gli ormoni tiroidei hanno anch'essi un effetto simile, tuttavia poiché i livelli di glucosio non vengono ridotti dall'incremento di insulina non è chiaro se questo fenomeno rappresenti un effetto diretto sulla cellula B di questi ormoni o piuttosto un adeguamento allo stato di resistenza insulinica che questi ormoni inducono agendo sugli organi bersaglio dell'insulina.

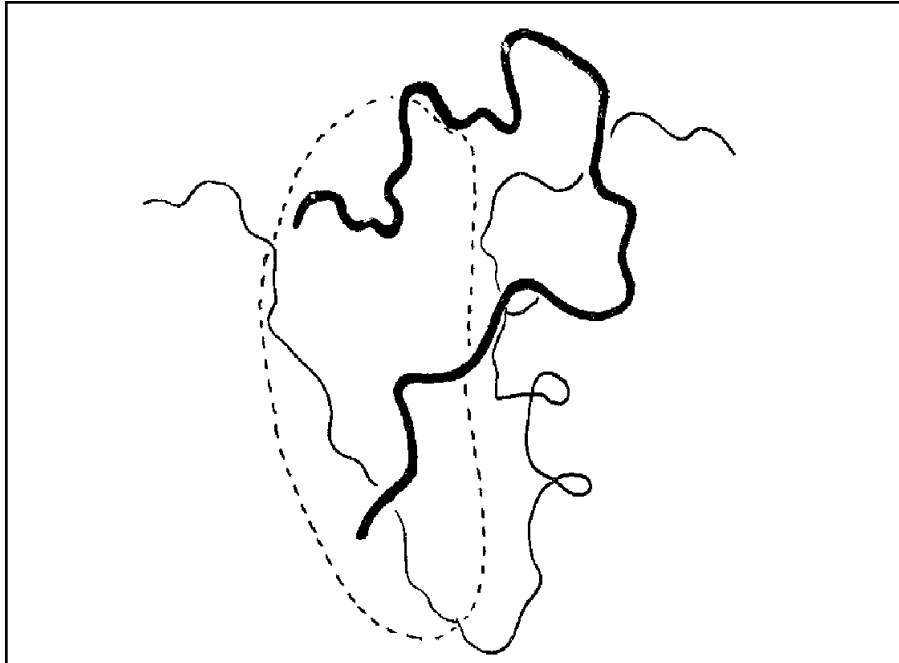
Sebbene il meccanismo non sia chiaro va segnalato l'effetto stimolatorio che ha l'obesità sulla secrezione insulinica basale e stimolata.

Questo effetto è senza dubbio legato all'obesità in quanto questa alterazione scompare con il calo ponderale.

Infine gli stessi livelli plasmatici di insulina, con un feed-back negativo, regolano la secrezione pancreatica della stessa.

### Meccanismo di azione dell'insulina

L'insulina come altri ormoni proteici agisce sulla cellula bersaglio dopo essersi legata a dei recettori specifici (fig. 24).



**Figura 24.** Regione della molecola insulinica (tratteggiata) che si ritiene reagisca con il recettore di membrana specifico sulla cellula bersaglio.

Il recettore insulinico è localizzato principalmente sulla membrana cellulare delle cellule bersaglio.

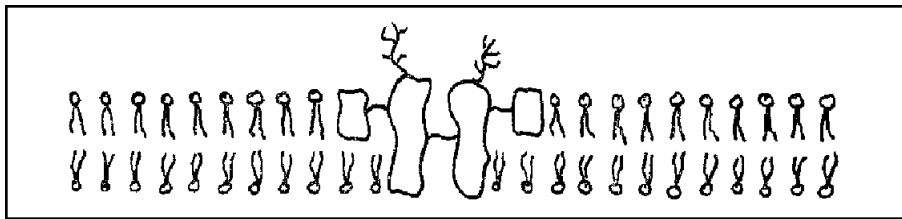
Questi recettori sono stati individuati nel tessuto adiposo, fegato, muscolo, cervello nei fibroblasti, nei globuli rossi e bianchi, nelle pancreas, nelle piastrine, nella placenta, nel rene e in altri tessuti (fig. 25).

Fegato	Cute
Muscolo liscio e striato	Ipofisi
Tessuto adiposo	Pancreas
Fibroblasti	Ghiandola mammaria e placentale
Globuli rossi, leucociti e piastrine	Vescicole seminali
Tessuto cartilagineo e osseo	Tessuto nervoso
	Rene

**Figura 25.** Elenco dei tessuti dove sono stati localizzati i recettori insulinici.

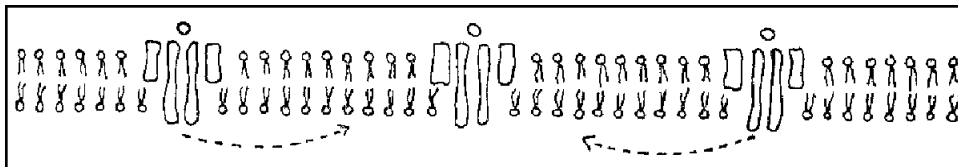
La presenza di recettori in tutti questi distretti corporei ha dato luogo a diverse ipotesi, in antitesi tra loro: i recettori individuati in molti tessuti non hanno un reale ruolo fisiologico oppure l'azione dell'insulina interessa molti più tessuti di quanti si sia pensato sino ad oggi.

Il recettore insulinico è una glicoproteina con un peso molecolare di circa 300000, sarebbe costituito da quattro subunità, di cui due più grandi delle altre e si troverebbe affiancato ma distinto dal sistema di trasporto del glucosio. Le quattro subunità sarebbero connesse tra loro da ponti disulfidrilici (fig. 26).

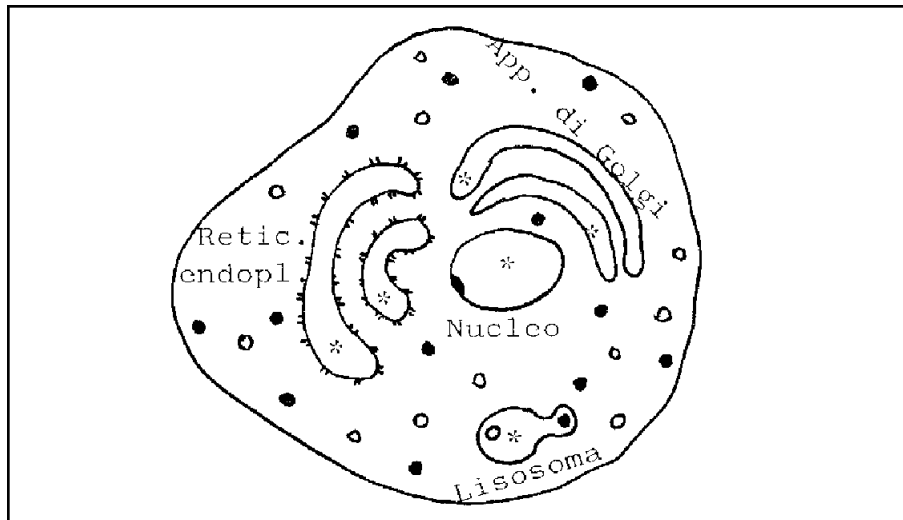


**Figura 26. Rappresentazione schematica delle subunità del recettore insulinico.**

Al legame ormone-recettore fa seguito (anche se non necessariamente) la aggregazione dei complessi ormone-recettore a seguito della migrazione lungo la membrana di questi (fig. 27) e l'interazione dei vari monomeri di insulina. Il gruppo dei complessi ormone-recettore viene quindi internalizzato (fig. 28).



**Figura 27. Processo di aggregazione dei complessi recettore-insulina**



**Figura 28. Sedi intracellulari dove è stata individuata l'insulina.**

Più di venti anni fa fu infatti dimostrato che è possibile individuare l'insulina nelle frazioni nucleari, mitocondriali e microsomiali del fegato dopo infusione della stessa, marcata con un isotopo radioattivo, nella vena porta.

Le diverse proprietà dei recettori individuati nella membrana plasmatica e quelli intracellulari dimostrata da alcuni Autori potrebbe essere dovuta ad una differenza sostanziale tra le molecole oppure è possibile che si tratti della stessa proteina con proprietà differenti a causa del differente ambiente cellulare. La localizzazione di questi recettori non trova comunque tutti gli Autori concordi, alcuni Autori ritengono che recettori intracellulari siano localizzati solo nell'apparato di Golgi e che questi siano soltanto i precursori di quelli di membrana.

Il comportamento dei recettori insulinici di membrana non è omogeneo e questo sarebbe dovuto alla esistenza di due classi di recettori con affinità differente per l'insulina: una classe ad alta affinità ed una a bassa affinità.

Il numero di questi recettori nella cellula bersaglio è regolato dalla concentrazione plasmatica di insulina.

Infatti l'incremento della concentrazione plasmatica dell'ormone determina una riduzione del numero dei recettori (down regulation).

La down regulation non rappresenta semplicemente la riduzione dei recettori liberi per il progressivo legame dell'ormone con i recettori ma una riduzione effettiva del numero dei recettori ben oltre il numero di quelli interessati dal legame con l'ormone. Ciò è confermato dal fatto che questo effetto si manifesta anche dopo che solo una piccola parte dei recettori vengono legati dall'ormone e dal fatto che inizia ben dopo che si è verificata la risposta ormonale. Questo effetto sembra richieda la integrità della sintesi proteica.

La dimostrazione di modificazioni croniche nel numero dei recettori che possono essere correlate con un particolare stato clinico sono oggetto di numerose indagini. Uno degli aspetti più studiati è il ruolo dei recettori insulinici nell'obesità.

La resistenza all'azione dell'insulina che si riscontra nell'obesità è associata con livelli basali di insulina elevati e una riduzione del numero dei recettori che potrebbe anche essere posta in relazione alla dieta ricca di carboidrati o all'inattività fisica. Tuttavia i risultati sinora ottenuti dimostrano che il ridotto numero dei recettori insulinici nell'obesità è secondario all'iperinsulinismo e al fenomeno della down regulation e questa riduzione contribuisce in modo determinante alla resistenza insulinica; infatti la riduzione dell'iperinsulinismo a digiuno nei pazienti obesi con una dieta ipocalorica normalizza la concentrazione dei recettori.

Un altro fenomeno di regolazione dell'azione dei recettori è la cooperatività negativa: la progressiva saturazione dei recettori con l'insulina abbassa progressivamente l'affinità dei recettori liberi vicini per l'ormone.

Esistono comunque altri fenomeni o fattori che intervengono regolando l'affinità del recettore per l'insulina e/o il numero dei recettori.

Ovviamente il programma genetico di ciascuna cellula interviene nella regolazione del numero dei recettori.

Notevoli influenze sull'affinità del legame hanno il pH, in quanto l'ad-dos riduce il legame dell'insulina con il recettore, e la temperatura.

La componente lipidica della membrana cellulare può rapidamente scambiarsi con i lipidi plasmatici ed influenzare il comportamento delle proteine di membrana e tra l'altro quindi anche dei recettori insulinici.

Ormoni quali il GH e i glicocorticoidi riducono la sensibilità del recettore per l'insulina.

Anche il ciclo mestruale influenza il legame dell'insulina: durante la fase luteinica è più basso rispetto alla fase follicolare per il ridotto numero dei recettori.



Durante il terzo trimestre di gravidanza la concentrazione del recettore sembra essere inferiore alla norma, forse a causa degli alti livelli di steroidi sessuali. La variazione potrebbe essere direttamente implicata nella intolleranza ai carboidrati che si registra in questo periodo.

Durante l'esercizio fisico si ha un incremento dell'affinità del recettore per l'insulina che potrebbe spiegare l'aumentata captazione del glucosio da parte del muscolo pur in presenza di ridotti livelli di insulinemia.

Durante il digiuno protratto infine, si registra un incremento dell'affinità del recettore per l'insulina.

Rimangono comunque su questo argomento numerosi punti oscuri.

La massima risposta indotta dall'insulina, ad esempio, può essere ottenuta da concentrazioni di ormone che determinano l'attivazione di una piccola porzione del numero dei recettori e l'ulteriore legame dell'ormone al recettore al di sopra di questo livello critico non produce un ulteriore aumento della risposta insulinica.

Inoltre poco chiari sono i fenomeni che fanno seguito al legame ormone-recettore e, in particolare, non è stato chiarito con certezza quale sia il secondo messaggero, sebbene quelli ipotizzati siano molti (AMP ciclico, GMP ciclico ed altri) nessuno chiarisce completamente i molteplici effetti dell'insulina.

Infatti nel fegato e nel tessuto adiposo l'insulina inibisce l'aumento dei livelli di AMP ciclico stimolato da ormoni lipolitici come le catecolamine o il glucagone: d'altra parte in certe condizioni l'insulina non modifica o addirittura stimola la produzione di AMP ciclico (nel tessuto adiposo pur inibendo la lipolisi) ed è capace di inibire la liberazione di glucosio da fettine di fegato incubate, senza modificare i livelli di AMP ciclico. Inoltre benché l'insulina sia capace di stimolare la produzione di GMP ciclico, che in numerosi sistemi cellulari è considerato un secondo messaggero, nelle cellule adipose, lo stesso aumento si osserva anche dopo somministrazione di ormoni che hanno nelle stesse degli effetti esattamente opposti (come l'adrenalina).

Viceversa l'effetto nel muscolo dell'insulina sulla glicogenolisi si registra senza significative modificazioni dei livelli di GMP ciclico e analoghi del GMP ciclico non riproducono gli effetti dell'insulina sulla glicogenosintesi.

### **Effetti dell'insulina**

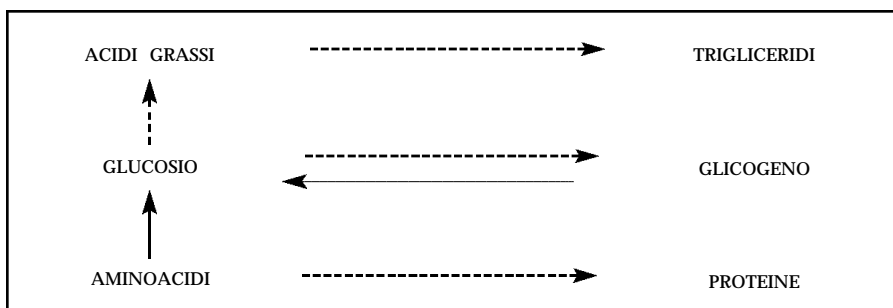
Il tessuto adiposo è il più importante serbatoio di energia in quanto contiene la maggior quantità di Kcal accumulate sotto forma di lipidi in misura superiore a qualsiasi altro tessuto del nostro organismo.

Nel tessuto adiposo l'insulina stimola la sintesi di acidi grassi e di trigliceridi, la captazione di glucosio, precursore del glicerolo necessario per la sintesi degli stessi trigliceridi.

Inoltre l'insulina inibisce il catabolismo dei trigliceridi inibendo l'enzima lipasi; questa azione secondo alcuni sarebbe dovuta all'inibizione da parte dell'insulina dell'AMP ciclico.

Questo effetto sulla lipolisi avviene a concentrazioni di insulina estremamente basse tali che non si registra alcun contemporaneo effetto sul metabolismo glicidico e questo è di notevole importanza fisiopatologica ed è alla base del differente comportamento del diabete mellito di tipo I e II.

Sempre nel tessuto adiposo l'insulina stimola la sintesi di glicogeno e la sintesi proteica (fig. 29).

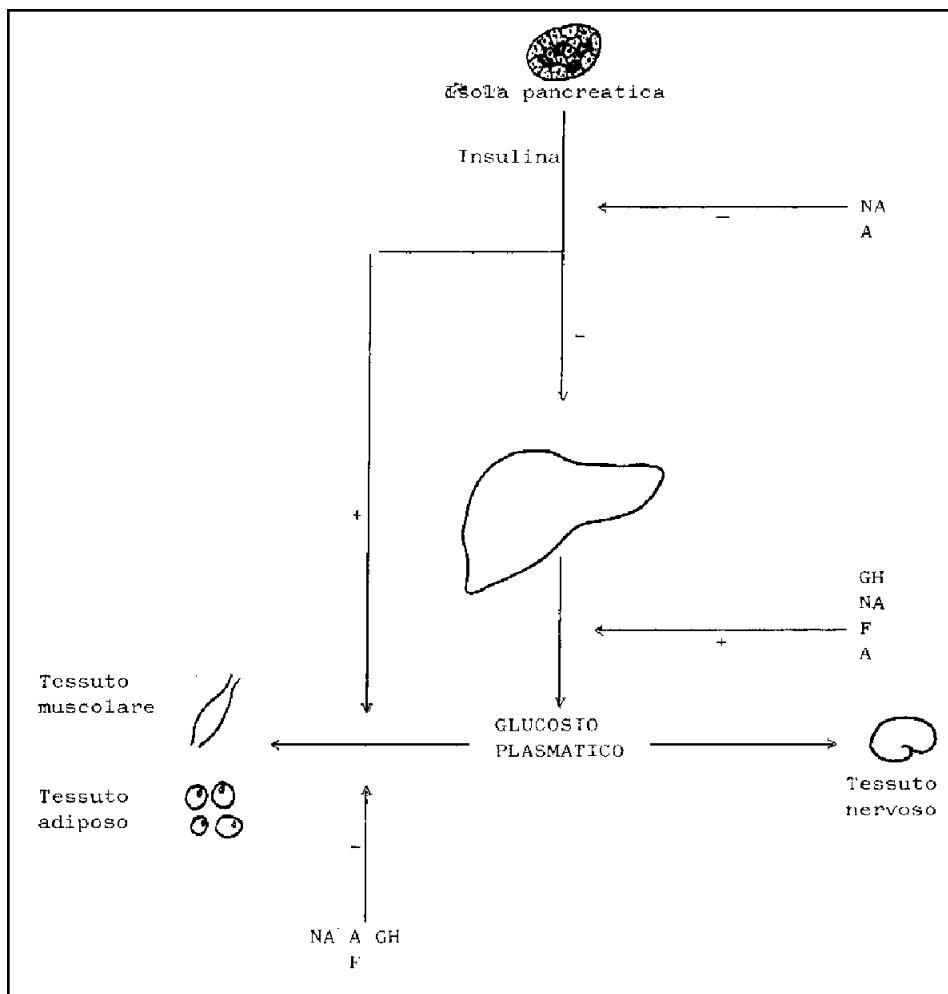


**Figura 29. Schematizzazione degli effetti metabolici di insulina (----) e glucagone (—).**

La cellula epatica, a differenza del tessuto adiposo e del muscolo, dove l'insulina aumenta l'attività del sistema di trasporto del glucosio, è liberamente permeabile al glucosio stesso.

Nel fegato l'insulina attiva numerosi enzimi che sono responsabili della aumentata sintesi di glicogeno a partire dal glucosio, viceversa l'insulina inibisce, inattivandolo, l'enzima che scinde il glicogeno e che è una fosforilasi; questa azione potrebbe essere mediata in parte dall'AMP ciclico. L'insulina inibisce la sintesi di glucosio a partire da aminoacidi (gluconeogenesi) (fig. 30). Questo effetto può essere meglio capito se paragonato all'azione sulla gluconeogenesi (che viene aumentata) dagli ormoni iperglicemizzanti quali il glucagone e le catecolamine.

L'insulina stimola anche nel fegato la sintesi proteica e questo sembra legato all'aumentata captazione di aminoacidi da parte della cellula e ad una ridotta secrezione di aminoacidi in circolo; d'altra parte l'insulina riduce anche il catabolismo proteico (proteolisi) e questo potrebbe essere legato alla capacità dell'insulina di stabilizzare i lisosomi epatici.



**Figura 30. Effetti dell'insulina sul metabolismo glicidico.**

In assenza di insulina infine la sintesi di acidi grassi a livello epatico è ridotta in quanto l'insulina stimola l'enzima responsabile di questa azione che è la sintetasi degli acidi grassi.

Nel muscolo l'insulina fa aumentare la captazione di aminoacidi, stimola la sintesi proteica come rilevato ad esempio valutando la velocità di incorporazione di aminoacidi marcati in proteine in preparati di muscolo isolati dopo somministrazione di insulina.

Inoltre l'insulina fa aumentare la sintesi di lipidi anche se in misura inferiore rispetto al tessuto adiposo.

I livelli di mRNA, DNA, e la formazione di poliribosomi viene incrementata significativamente dopo somministrazione di insulina.

L'insulina facilita la captazione del glucosio e il suo passaggio attraverso la membrana cellulare: è possibile che questo effetto sia dovuto al fatto che l'insulina renda liberi un maggior numero di "trasportatori" per il trasferimento del glucosio attraverso la membrana. L'azione dell'insulina sul trasportatore sarebbe solo di attivazione e non sarebbe legata ad una aumentata sintesi in quanto questo effetto si registra anche in presenza di un inibitore della sintesi proteica.

Anche nel muscolo l'insulina stimola l'enzima glicogeno sintetasi e quindi la sintesi di glicogeno -

Sono stati segnalati inoltre altri peculiari effetti dell'insulina: infatti anche l'insulina può essere considerato un "growth factor" in quanto stimola la crescita dei tessuti.

Inoltre sin dagli anni venti è stato osservato che l'ormone causa una riduzione della concentrazione di potassio nel siero umano per un passaggio di questo all'interno delle cellule (e per questa ragione viene utilizzata ancor oggi terapeuticamente), questo fenomeno associato alla aumentata estrusione del sodio dalla cellula, stimolata sempre dall'insulina è alla base del processo di iperpolarizzazione cellulare causato dall'insulina e che potrebbe influenzare le funzioni di trasporto della membrana cellulare.

Non si conosce oggi se il Peptide C abbia una qualsiasi importanza nel metabolismo umano.

Infatti la lunga emivita che lo caratterizza è probabilmente dovuta alla assenza di recettori specifici dei tessuti periferici.

Alcuni autori hanno suggerito che questo peptide possa svolgere un ruolo importante nella disposizione spaziale delle due catene insuliniche favorendo la corretta disposizione dei due ponti disolfuro.

### **Metabolismo dell'insulina**

L'insulina una volta secreta passa nel circolo portale e arriva al fegato,

principale organo bersaglio, che ne metabolizza dal 40 al 60 per cento in un singolo passaggio per azione di enzimi localizzati nei microsomi che riducono i ponti disolfuro separando le due catene A e B e permettendo così l'azione di peptidasi che le frammentano.

Esiste una seconda via di catabolismo con degli enzimi che non attaccano i ponti disolfuro ma agiscono direttamente con una azione proteolitica. Questo sistema è localizzato nel citosol non legato a strutture specifiche e agisce come il primo dopo il processo di internalizzazione.

E' stato dimostrato che l'insulina può essere degradata oltre che dal fegato in toto anche da membrane plasmatiche isolate di epatociti.

Così alcuni autori hanno ipotizzato che l'associazione dell'insulina con il recettore comporta anche una modificazione strutturale dell'ormone e la distruzione parziale.

Tuttavia altri autori ritengono che questo effetto sia dovuto alla contaminazione delle membrane plasmatiche con enzimi solubili durante il processo di preparazione e sostengono che se l'isolamento viene fatto con cura si registra una marcata riduzione di questa attività.

Altra sede di metabolismo dell'insulina è il rene. In questa sede l'insulina viene prima filtrata dal glomerulo quindi viene riassorbita dalle cellule del tubulo contorto prossimale e qui inattivata dagli enzimi di queste cellule.

Il rene è capace di metabolizzare circa il 40% dell'insulina che passa in un singolo passaggio. La restante quota di insulina viene metabolizzata negli altri tessuti.

Il metabolismo della proinsulina avviene prevalentemente nel rene anche se la velocità di degradazione è inferiore rispetto a quella dell'insulina.

## Glucagone

### Struttura del glucagone

Il glucagone venne caratterizzato dopo che alcuni autori avevano segnalato la presenza, negli estratti pancreatici, di una sostanza capace di aumentare i livelli plasmatici di glucosio e che contaminava, modificando quindi l'azione, i primi preparati di insulina.

Il glucagone è un polipeptide costituito da 29 aminoacidi con un peso molecolare di 3485 daltons (fig. 31).

His-Ser-Glu-Gly-Thr-Phe-Trh-Ser-Asp-Tyr- Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Glu- Asp-Phe-Val-Glu-Try-Leu-Met-Asp-Thr
---

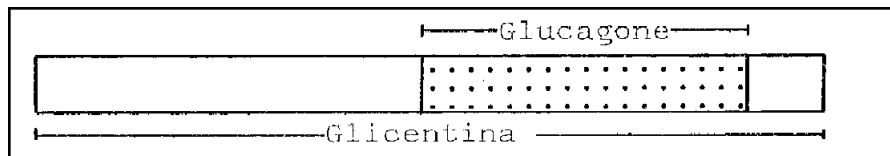
**Figura 31. Sequenza aminoacidica del glucagone.**

La struttura, che non ha alcuna relazione con l'insulina, è costituita da una singola catena aminoacidica che deriva da un precursore del peso molecolare di 18000-19000 daltons, per azione di enzimi proteolitici specifici che lo scindono dapprima formando un peptide di 8000-10000 daltons e quindi il glucagone.

Di tutti i metaboliti intermedi, oggi ne è stato caratterizzato uno denominato glicentina: si tratta di un polipeptide costituito da cento aminoacidi. Poiché questa molecola reagisce con antisieri anti glucagone è stata denominata anche GLI (glucagon-like-immunOreactivity).

I rapporti strutturali tra glucagone e glicentina sono illustrati nella figura 32 dove si vede come la glicentina abbia rispetto al glucagone una estensione nella parte O-terminale e nella parte N-terminale.

Studi fatti per evidenziare la relazione tra la struttura del glucagone e la funzione hanno dimostrato che tutta la catena del glucagone è necessaria per esplicare l'effetto peculiare iperglicemizzante del glucagone; infatti frammenti di ormone ottenuti, per azione di numerose peptidasi sono privi di attività biologica.



**Figura 32. Rapporto strutturale tra glicentina e glucagone.**

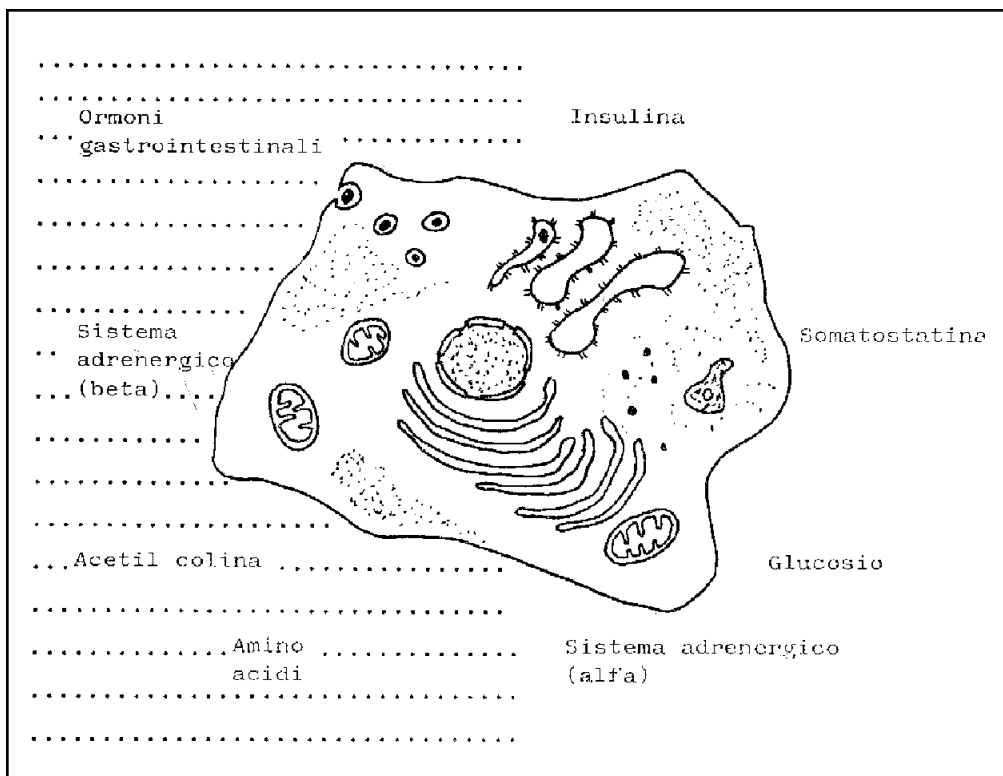
Il glucagone è presente oltre che nelle isole del pancreas anche nel tratto gastrointestinale e in alcune cellule dello stomaco che sono simili a quelle A del pancreas.

Le cellule dello stomaco sono la più importante sede di produzione della glicentina.

### Regolazione della secrezione di glucagone

Una volta sintetizzato nel reticolo plasmatico, il glucagone viene trasportato nell'apparato di Golgi e accumulato sotto forma di granuli che per azione di una stimolazione vengono trasportati verso la membrana cellulare per essere secreti con un processo di emiocitosi del tutto simile a quello dell'insulina.

I meccanismi stimolatori e inibitori di questi processi sono stati parzialmente chiariti (fig. 33).



**Figura 33. Rappresentazione schematica della regolazione della cellula A. Nella regione punteggiata ormoni e substrati che hanno un effetto stimolatorio.**

Come per l'insulina anche per il glucagone la concentrazione plasmatica di glucosio ha una notevole importanza.

L'incremento del glucosio sopprime la secrezione di glucagone, al contrario l'ipoglicemia e il digiuno ne stimolano la secrezione.

Questa azione del glucosio sembra dovuta ad una azione diretta del glucosio sulla cellula A in quanto si verifica a concentrazioni glicemiche ben inferiori alla soglia di stimolo della secrezione di insulina scartando così la possibilità di una inibizione mediata dall'insulina stessa con un meccanismo paracrino.

L'ingestione di proteine o l'infusione di aminoacidi stimola la secrezione di glucagone; si pensa che questo abbia lo scopo di limitare il calo dei livelli plasmatici di glucosio che altrimenti accompagnerebbe l'incremento dell'insulinemia a seguito della stimolazione da parte degli aminoacidi stessi. Tuttavia non tutti gli aminoacidi hanno la stessa efficacia. Tra questi quelli che stimolano con maggiore intensità la secrezione di glucagone sono quelli utilizzati per la gluconeogenesi e in particolare l'alanina.

Anche gli acidi grassi influenzano la secrezione di glucagone; infatti una loro riduzione stimola la secrezione di glucagone mentre un loro incremento la sopprime.

Numerosi ormoni modulano la secrezione di glucagone. La colecistochinina, un ormone gastrointestinale che agisce anche come neurotrasmettitore, è stato localizzato anche nell'isola pancreatica all'interno di fibre nervose e di gangli; questo peptide si è dimostrato un potente attivatore della secrezione di glucagone, in questo modo amplificherebbe lo stimolo diretto rappresentato dagli aminoacidi. Lo stesso effetto avrebbe la gastrina. L'azione glucagonotropica del Peptide Inibitorio Gastrico (GIP) è ancora discussa. Alcuni autori hanno segnalato che a livelli fisiologici il GIP stimola la secrezione di glucagone direttamente e potenzia l'effetto di alcuni aminoacidi nell'animale da esperimento ma questo dato non è stato confermato con certezza nell'uomo.

Anche un altro ormone gastrointestinale, il polipeptide vasoattivo intestinale (VIP), stimola la secrezione del glucagone, e lo stesso effetto ha la neurotensina.

I corticosteroidi stimolano la secrezione di glucagone e potenziano l'effetto epatico dello stesso come dimostrato nei pazienti traumatizzati. L'ormone della crescita stimola anch'esso la secrezione di glucagone e allo stesso modo si comporta un altro ormone secreto in condizioni di stress: la beta endorfina.

La somatostatina, invece, inibisce la secrezione di glucagone.

Di non secondaria importanza è la regolazione da parte del sistema nervoso autonomo della cellula A.



La stimolazione simpatica con l'uso di agonisti delle catecolamine stimola la secrezione di glucagone e questo si verifica anche in condizioni di massima stimolazione adrenergica come nell'attività fisica intensa.

Questa azione del sistema simpatico pare sia mediata dai recettori beta in quanto la somministrazione di antagonisti specifici di questi recettori è capace di bloccare questa risposta anche se non in tutte le condizioni evidenziando una regolazione adrenergica ben più complessa.

Il sistema parasimpatico ha anch'esso un effetto stimolatorio.

Infatti la stimolazione del nervo vago stimola la secrezione di glucagone e lo stesso effetto viene ottenuto con la somministrazione del neurotrasmettitore del sistema parasimpatico: l'acetil colina; d'altra parte la somministrazione di un antagonista specifico, come l'atropina, è capace di bloccare questo effetto e l'interruzione del nervo vago pur non modificando i livelli basali di glucagone riduce la risposta del glucagone all'ipoglicemia insulinica.

Come già si era detto per l'insulina, l'azione del sistema simpatico e parasimpatico è sotto il diretto controllo dell'ipotalamo e più precisamente di quei nuclei che regolano la funzione del sistema nervoso autonomo.

Il ruolo della serotonina deve essere chiarito. Infatti un carico orale di triptofano (precursore della serotonina) stimola la secrezione del glucagone mentre studi effettuati con antagonisti serotoninergici sembrerebbero indicare un effetto inibitorio della serotonina sulla secrezione di glucagone. La discrepanza di tali risultati è dovuta al fatto che studi effettuati con l'impiego di precursori o antagonisti non necessariamente evidenziano lo specifico effetto del neurotrasmettitore.

Anche la dopamina influenza l'attività delle cellule A.

Recettori dopaminergici sono stati localizzati in queste cellule e la somministrazione endovenosa di dopamina nell'uomo aumenta i livelli plasmatici di glucagone così come la somministrazione per via orale del precursore della dopamina: la 1-dopa.

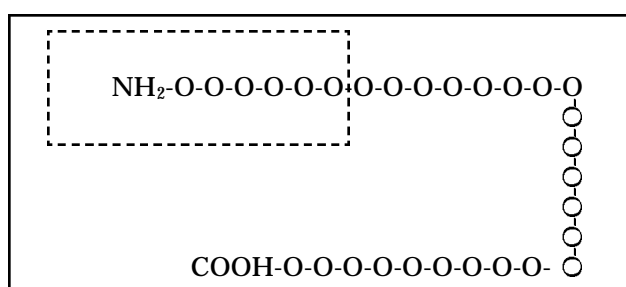
Anche per la secrezione di glucagone, infine, un ruolo importante pare abbia la concentrazione intracellulare dello ione calcio.

Un incremento della concentrazione di questo ione in un preparato di pancreas isolato e perfuso, stimola la secrezione di glucagone mentre la prevenzione del calcio o l'infusione di un calcio antagonista (ad esempio il verapamil) la inibisce.

### **Effetti fisiologici del glucagone**

Il glucagone, arrivato sulla cellula bersaglio si lega ad un recettore di membrana specifico.

La parte della molecola di glucagone che sembra sia coinvolta nel legame con il recettore comprende i primi sei aminoacidi nella parte N-terminale dell'ormone (fig. 34).



**Figura 34. Parte della molecola di glucagone interessata nel legame con il recettore di membrana.**

Al legame con il recettore fa seguito l'attivazione dell'enzima adenilato ciclasi che produce AMP ciclico a partire da AT<sup>3</sup>; questo funge da secondo messaggero intracellulare andando ad attivare altri enzimi cellulari (chinasi) e quindi specifiche catene metaboliche (vol. 1, fig. 20).

Il glucagone svolge un importantissimo ruolo nell'indurre una costante disponibilità di glucosio per il cervello e per gli altri organi stimolando la produzione di glucosio epatico ad una velocità che impedisce sempre la comparsa di una ipoglicemia (fig. 35).

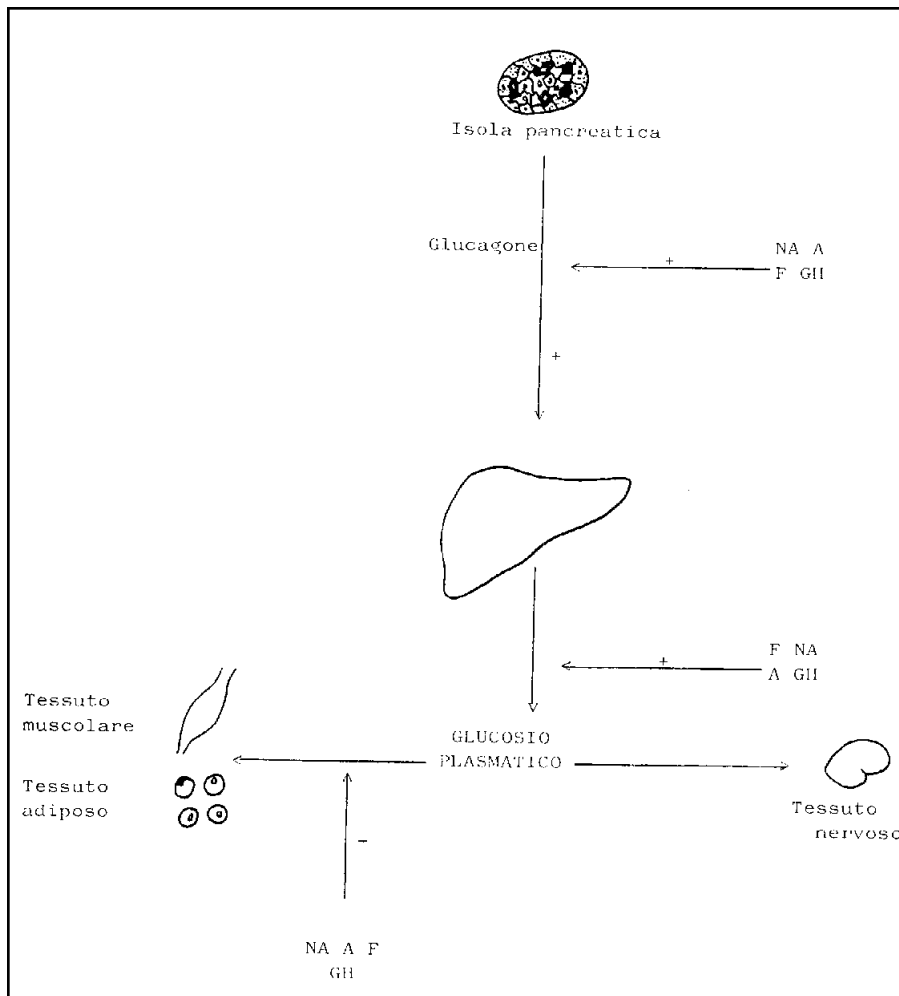
Nel caso la secrezione di glucagone venga inibita compare infatti l'ipoglicemia. Questo effetto del glucagone viene raggiunto perché questo ormone stimola la gluconeogenesi, ovvero la sintesi di glucosio a partire da aminoacidi come dimostrato dalla aumentata captazione di alanina che è un precursore gluconeogenetico mentre è inibita la sintesi proteica epatica, e inoltre stimola la glicogenolisi, ovvero la demolizione del glicogeno.

Sempre nel fegato il glucagone stimola la lipolisi con produzione di acidi grassi liberi che vengono ossidati a corpi chetonici. Inoltre viene inibita la secrezione di lipoproteine e la sintesi di DNA.

Anche nel tessuto adiposo il glucagone stimola la lipolisi attivando la lipasi come dimostrato sia invitro con cellule adipose isolate che in vivo.

Il glucagone può essere considerato in sintesi come l'ormone che fa fronte alla necessità di glucosio dei tessuti.

A digiuno, ad esempio, il fegato deve fornire circa 10 gr. di glucosio/ora di cui il 60% vengono utilizzati dal sistema nervoso, poiché il 75% di questa produzione basale epatica è mediata dal glucagone, questo ormone giustamente può essere considerato essenziale per la vita.



**Figura 35. Effetti del glucagone sul glucosio ematico.**

L'incremento del glucagone oltre a fornire i substrati al cervello attraverso la gluconeogenesi e la glicogenolisi, con la stessa lipolisi può fornire i corpi chetonici, per ossidazione degli acidi grassi, che possono essere utilizzati dal tessuto cerebrale al posto del glucosio.

Anche in situazioni di stress si potrebbe verificare una crisi ipoglicemica se non vi fosse una appropriata iper glucagonemia che insieme all'incremento del tono adrenergico permette una produzione di glucosio proporzionale alla velocità di utilizzazione.

Altri effetti del glucagone, in dosi farmacologiche, sono l'inibizione della secrezione acida gastrica e della motilità gastrica come anche della secrezione esocrina pancreatica, l'aumento della escrezione renale di sodio, l'aumento della frequenza e della gittata cardiaca.

### **Metabolismo del glucagone**

Lo studio della distribuzione e del metabolismo del glucagone è stato fatto utilizzando l'ormone marcato con un isotopo radioattivo e procedendo alla perfusione nella circolazione sistemica nell'animale da esperimento.

Si è visto che il glucagone si distribuisce in tutti i tessuti ma con differenti concentrazioni (rispecchiando il comportamento dell'insulina) e viene rapidamente metabolizzato. Sembra oggi sicuro che la emivita del glucagone si aggiri intorno ai 3-6 minuti.

Le sedi più importanti dove il glucagone viene metabolizzato sono il rene e il fegato; questo dato viene confermato anche dagli elevati livelli di glucagone che si registrano in corso di epatopatie croniche, o dopo epatetectomia nell'animale o nella insufficienza renale cronica, condizioni in cui si verifica proprio un ridotto catabolismo.

Tra i due organi il meno importante sembra comunque il fegato e alcuni autori hanno calcolato che il fegato può arrivare a metabolizzare il 25-40% di glucagone.

Il processo di inattivazione consiste nella proteolisi enzimatica della molecola di glucagone; questo si verifica nel citosol della cellula e fa seguito alla internalizzazione dell'ormone stesso.

Si è portati a ritenere oggi che anche questa fase sia regolata in modo peculiare. È stato infatti dimostrato che l'attività di degradazione in vitro con omogenati di cellule epatiche viene inibita se al sistema si aggiunge l'insulina e lo stesso effetto ha l'aggiunta dell'ormone della crescita e del corticotropo.

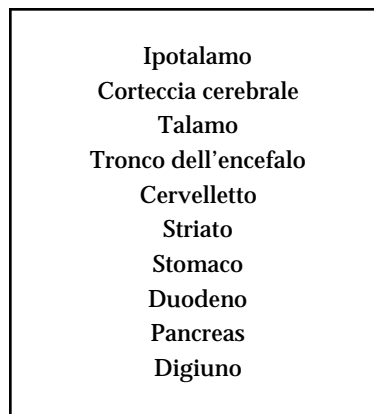
## Somatostatina

### Struttura della somatostatina

Sin dal 1960 era stata segnalata la presenza nell'ipotalamo di un peptide che inibiva la secrezione dell'ormone della crescita.

Questo venne isolato per la prima volta nel 1972 da Guillemin e collaboratori i quali lo caratterizzarono e chiamarono somatostatina ritenendo questa sua azione unica ed esclusiva.

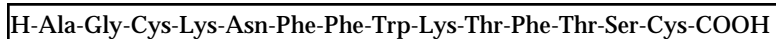
Studi successivi dimostrarono la distribuzione della somatostatina in numerosi tessuti (fig. 36) e nel 1975 fu localizzata anche nelle isole pancreatiche.



**Figura 36. Distribuzione della somatostatina. Trascurabili quantità di somatostatina sono stati individuati anche nel cuore, polmone, timo, milza, rene, fegato, surrene, ovaio.**

La somatostatina è un tetradecapeptide (fig. 37) con un peso molecolare di 1639.

La somatostatina deriva probabilmente, come altri ormoni peptidici, da un precursore di peso molecolare maggior denominato prosomatostatina con un processo di proteolisi.



**Figura 37. Struttura della somatostatina.**

### **Regolazione della secrezione di somatostatina**

I fattori che regolano la secrezione di somatostatina pancreatica sono stati studiati sia utilizzando preparati di pancreas isolato e perfuso sia con cellule pancreatiche in cultura che in vivo.

Tutti questi studi hanno dimostrato che la secrezione viene stimolata da differenti substrati quali il glucosio, gli aminoacidi, i lipidi.

La somministrazione intragastrica di glucosio, acidi grassi, proteine e acido cloridrico produce infatti un significativo aumento di somatostatina nelle vene pancreatiche e nella vena cava. Questi risultati fanno ritenere che la somatostatina secreta dal pancreas oltre all'azione paracrina abbia anche un effetto sistemico.

Ormoni quali il glucagone e la colecistochinina stimolano la secrezione di somatostatina. L'infusione del GIP nel pancreas isolato del cane stimola la secrezione di somatostatina; tuttavia è possibile che questo effetto riportato sia il risultato delle dosi farmacologiche usate.

La neotensina stimola la secrezione di somatostatina, tuttavia ad alte concentrazioni di glucosio ha invece un effetto esattamente opposto.

Sembrirebbe quindi che in genere molte sostanze che stimolano la secrezione di insulina stimolino contemporaneamente anche la secrezione di somatostatina, tuttavia non sempre questo è vero e in alcune circostanze la secrezione di insulina e di somatostatina è dissociata.

Per quel che riguarda l'azione del sistema nervoso autonomo va ricordato che il sistema adrenergico stimola la secrezione di somatostatina attraverso i recettori beta mentre i recettori alfa e l'acetil colina hanno un effetto inibitorio. Infatti la somministrazione di adrenalina e acetil colina blocca l'incremento dei livelli plasmatici di somatostatina che fa seguito alla somministrazione di glucosio.

### **Meccanismo di azione della somatostatina**

L'esatto meccanismo attraverso agisce la somatostatina non è ben chiaro.

Si ritiene tuttavia che, come altri ormoni polipeptidici, la prima tappa nell'azione della somatostatina sia il legame con un recettore specifico di membrana della cellula bersaglio.

Tuttavia questo recettore non è stato caratterizzato mentre sono state individuate delle proteine capaci di legare la somatostatina localizzate nel citoplasma di cellule di differenti tessuti.

Alcuni autori hanno segnalato la capacità di questo ormone di abbassare i livelli intracellulari di AMP ciclico e di inibire l'incremento stimolato da altri ormoni.

Poiché l'AMP ciclico viene considerato il secondo messaggero di numerosi ormoni si era pensato che la sua azione potesse essere spiegata proprio con l'inibizione della produzione del secondo messaggero.

Tuttavia sembra oggi poco verosimile che la somatostatina agisca solo con questo meccanismo anche per la sua capacità di bloccare la risposta di numerosi ormoni allo stimolo con AMP ciclico esogeno.

Alcuni autori ritengono che sia più probabile un'azione sul metabolismo calcico intracellulare. Infatti l'inibizione della secrezione di insulina indotta dalla somatostatina può essere superata aumentando la concentrazione extracellulare del calcio. E' stato inoltre osservato che la somatostatina inibisce la captazione cellulare di calcio e il trasporto intracellulare dello stesso ione. D'altra parte l'azione di inibizione della secrezione di insulina non si accompagna ad alcuna modificazione della concentrazione di calcio cellulare. Un altro effetto che richiede ulteriori chiarimenti è la capacità della somatostatina di bloccare i processi di depolarizzazione di membrana delle cellule delle isole pancreatiche.

### **Effetti fisiologici della somatostatina**

La maggior parte degli effetti della somatostatina si esplica in prossimità della sede di rilascio.

La somatostatina secreta nel gastrointestino e nel pancreas si è dimostrata capace di influenzare la funzione dell'apparato digerente e delle sue ghiandole esocrine ed endocrine.

Nel pancreas endocrino la somatostatina inibisce la secrezione di insulina, quella di glucagone e del polipeptide pancreatico. Questo effetto è stato dimostrato sia in vivo che in vitro ed è stato confermato sia in condizioni basali che dopo stimolazione dopo la iniziale segnalazione che la somatostatina era capace di inibire la secrezione sia di insulina che di glucagone durante l'infusione nei babuini.

Non sembra che esista da parte delle cellule A e B una differente sensibilità alla somatostatina. Alcuni ritengono tuttavia che il ruolo più importante ma non esclusivo della somatostatina sia l'inibizione della secrezione di glucagone e questo sarebbe confermato anche dal fatto che l'incubazione di isole pancreatiche con un antisiero antisomatostatina fa aumentare la secrezione di glucagone ma non quella di insulina.

Inoltre la somatostatina, che è dosabile nel sangue venoso refluo del pancreas e che quindi si ritiene svolga oltre ad un effetto paracrino anche uno endocrino, sopprime la secrezione di gastrina sia basale che stimolata dai pasti e lo stesso effetto ha sulla secretina.

Numerosi altri ormoni gastrointestinali vengono soppressi dalla somatostatina: il polipeptide inibitorio gastrico, il polipeptide vasoattivo intestinale, la glicentina, la colecistochinina, la motilina, l'acetil colina, la neurotensina, la sostanza P e le PGE<sub>2</sub>.

Anche la secrezione esocrina gastrica basale e stimolata viene inibita dalla somatostatina così come quella esocrina pancreatico.

Inoltre la somatostatina influenza la motilità gastrica, quella della colecisti, il flusso ematico splancnico, rallenta l'assorbimento dei trigliceridi, del glucosio e di altre sostanze.

Infine inibisce la secrezione di renina, quella salivare e l'aggregazione piastrinica.

### **Metabolismo della somatostatina**

La emivita della somatostatina è estremamente breve: circa 1 minuto e ciò rende problematico l'ipotetico uso terapeutico di questo ormone.

Con particolari tecniche di infusione è stato possibile stabilire che le più importanti sedi di catabolismo della somatostatina sono il rene e il fegato.

La inattivazione avviene ad opera di enzimi peptidasici.



## Polipeptide pancreatico

### Struttura e metabolismo del polipeptide pancreatico (PP)

Il polipeptide pancreatico (PP) fu scoperto per la prima volta nel 1968 nel pancreas di pollo.

Questo ormone, un polipeptide del peso molecolare di 4200, è costituito da 36 aminoacidi (fig. 38) ed è stato localizzato con tecniche immunostochimiche nelle cellule delle isole pancreatiche denominate cellule PP che differiscono da quelle che contengono glucagone, insulina e somatostatina.

Ala-Pro-Leu-Flu-Pro-Val-Tr-Pro-Gly-Asp-Ala-Thr-Pro-Glu-Gln-Met-Ala Gln-Try-Ala-Ala-Asp-Leu-Arg-Arg-Tyr-Ile-Asn-Met-Leu-Thr-Arg-Pro-Arg- Tyr-NH <sub>2</sub>
---

**Figura 38. Struttura lineare del Polipeptide Pancreatico.**

Queste cellule sono verosimilmente l'unica origine del PP circolante e questo è confermato dal fatto che dopo asportazione del pancreas il PP diventa indosabile e non si verifica il caratteristico aumento postprandiale mentre se la perdita del tessuto pancreatico non è completa (come nella pancreatite) l'incremento postprandiale è ridotto rispetto al normale.

Una volta sintetizzato il PP viene secreto in risposta a vari stimoli. Le concentrazioni plasmatiche più elevate si trovano (come per l'insulina e il glucagone) nel circolo portale. La emivita di questo ormone è di circa 6 minuti e il rene è una importante sede di metabolizzazione come confermato dall'incremento dei livelli circolanti del PP nell'insufficienza renale cronica.

### Regolazione della secrezione del PP

L'età ha un importante ruolo nella regolazione della secrezione del PP. I livelli basali del PP aumentano progressivamente con l'età forse per l'aumento del tono vagale (sistema nervoso autonomo parasimpatico). Anche il digiuno prolungato fa aumentare i livelli del PP circolante.

Tuttavia il più importante stimolo per la secrezione del PP è rappresentato dalla ingestione di proteine: la risposta compare al terzo minuto, è bifasica, è strettamente correlata con l'entità dello stimolo e persiste molte ore.

La rapidità con la quale aumenta il PP dopo l'ingestione di cibo fa ritenere che il tubo digerente sia importante nel mediare la stimolazione dell'ormone.

Lo studio dell'effetto delle sostanze nutritive somministrate per via endovenosa ha dimostrato che la secrezione del PP non è il diretto risultato dell'azione di questi substrati.

Infatti la somministrazione endovenosa di aminoacidi, singolarmente o in pool, di grassi o di glucosio non è capace di indurre quelle modificazioni caratteristiche della somministrazione orale. Si ritiene infatti che lo stimolo per la secrezione del PP, indotto dall'introduzione di cibo per via orale, sia mediato dalla stimolazione vagale.

In effetti la interruzione del nervo vago è seguito dalla riduzione della risposta del PP al cibo. Inoltre l'atropina, che blocca il sistema parasimpatico, se somministrata subito dopo l'ingestione di un pasto annulla il caratteristico aumento del PP. D'altra parte il fatto che la vagotomia non abolisca completamente l'incremento del PP fa ritenere che siano operanti anche altre vie colinergiche extravagali.

Anche gli ormoni influenzano la secrezione del PP. La secretina stimola la secrezione del PP, azione che viene bloccata dalla somministrazione di atropina ma non dalla resezione del nervo vago. Tuttavia non è certo che questo meccanismo sia operante in condizioni fisiologiche.

Gli effetti della iniezione di gastrina o della infusione di bombesina sono modesti come anche quelli della colecistochinina.

E possibile che uno o più ormoni gastrointestinali (che vengono secreti in risposta all'introduzione del cibo) possano stimolare le cellule pancreatiche PP insieme alla via neurale.

Tra gli altri ormoni dell'isola pancreatica, sia l'insulina che il glucagone si sono dimostrati inefficaci dopo somministrazione endovenosa nel modificare i livelli plasmatici del PP.

Al contrario la somministrazione di somatostatina ha un effetto inibitorio sulla secrezione del PP sia in condizioni basali che dopo somministrazione di un pasto.

Infine sembra che anche il sistema adrenergico intervenga nella stimolazione della secrezione del PP che si registra durante l'attività fisica e che pare sia mediato dai recettori beta.

### **Effetti fisiologici del PP**

Il PP bovino somministrato per via endovenosa nell'uomo inibisce la secrezione basale di tripsina e quella stimolata dalla secretina; inoltre inibisce la secrezione basale e stimolata di bilirubina nel duodeno.

L'infusione del PP inibisce i livelli plasmatici di motilina ma non modifica i livelli di insulina, glucagone, secretina, pepsina, gastrina e la secrezione acida gastrica.

In dosi farmacologiche il PP stimola la secrezione gastrica acida, aumenta la motilità intestinale e lo svuotamento gastrico, determina il rilascio dello sfintere ileocecale, pilorico e della cistifellea.

Il significato funzionale di questi dati richiede quindi ulteriori indagini.

## Bibliografia

- Adrian T.E., Besterman H. S., e al.: Mechanism of pancreatic polypeptide release in man. *Lancet* 1: 161, 1977.
- Bottazzo G.F., Florin-Christensen A. e al.: Islets celi antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2: 1279, 1974.
- Brown J.C. e Otte S.C.: Gastrointestinal hormones and the control of insulin secretion. *Diabetes* 27: 782, 1978.
- Buffa R., Capella C., e al.: Vasoactive intestinal peptide (VIP) cells in the pancreas and gastrointestinal mucosa: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Histochemistry* 50: 217, 1977.
- Chideckel E.M., Palmer J., e al.: Somatostatin blockade of acute and chronic stimuli of the endocrine pancreas and the consequences of this blockade on glucose homeostasis. *J. Clin. Invest* 55: 754, 1975.
- Creutzfeldt W., Fuerle G. e al.: Effect of gastrointestinal hormones on insulin and glucagon secretion. *N. Engl. J. Med.* 282: 1139, 1970.
- Cudworth A.G., White G.B.B. e al.: Aetiology of juvenile-onset diabetes. *Lancet*. 1: 385, 1977.
- De Meyts P., Bianco A.R. e al.: Site-site interactions among insulin receptors: characterization of the negative cooperativity. *J. Biol. Chem.* 251: 1877, 1976.
- Fajans S.S., Floyd J.C. Jr. e al.: Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man. *Recent progr. horm. res.* 23: 617, 1975.
- Felig P., Wahren J. e al.: Insulin, glucagon and somatostatin in normal physiology and diabetes mellitus. *Diabetes* 25: 1091, 1976.
- Frohman L.A. e Bernardis L.L.: Effect of hypothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. *Amer. J. Physiol.* 221: 1596, 1971.
- Gamble D.R., Taylor K.W. e al.: Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 4: 260, 1973.
- Ganda O., Weir G., e al.: Somatostatinoma: a somatostatin containing tumor of the endocrine pancreas. *N. Engl. J. Med.* 296: 963, 1977.

- Gerich J.E.: Somatostatin. *Arch. Intern. Med.* 137: 659, 1977.
- Gerich J.E., Charles M.A. e al.: Regulation of pancreatic insulin and glucagon secretion. *Annu. Rev. Physiol.* 38: 353, 1976.
- Gerich J.E., Karam J.H. e al.: Stimulation of glucagon secretion by epinephrine in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 479, 1973.
- Gerich J.E. e Lorenzi M.: The role of autonomic nervous system and somatostatin in the control of insulin and glucagon secretion. In *Frontiers in neuroendocrinology*, voi. 5. Ganong W., e Martini L. (eds), New York, Raven Press, 1977.
- Greco A.V., Ghirlanda G.: *Il diabete mellito. Fisiopatologia e clin.* Verducci Editore, Roma, 1983.
- Gregolin O., Ursini F., e Ferri L.: *L'insulina. Proprietà molecolari, meccanismo di azione.* Piccin Editore. Padova, 1979.
- Guillemin R. e Gerich J.E.: Somatostatin: Physiological and clinical significance. *Ann. Rev. Med.* 27: 379, 1976.
- Howell S.L. e Tyhurst M.: Microtubules, microfilaments and insulin secretion. *Diabetologia* 22: 301, 1982.
- Impaired glucose tolerance and diabetes - WHO criteria. *Br. Med. J.* 281: 1512, 1980.
- King A.C. e Cuatrecasas P.: Peptide hormone-induced receptor mobility, aggregation and internalization. *N. Engl. J. Med.* 305: 77, 1981.
- Kitabchi A.E.: Proinsulin and O peptide: a review. *Metabolism* 26: 547, 1977.
- Kolterman O.G., Greenfield M. e al.: Effect of a high carbohydrate diet on insulin binding to adipocytes and on insulin action in vivo in man. *Diabetes* 28: 731, 1979.
- Kuku S.F., Jaspan J.B. e al.: Heterogeneity of plasma glucagon. *J. Clin. Invest.* 58: 742, 1976.
- Liljenquist J.E., Mueller G.L. e al.: Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. *J. Clin. Invest.* 59: 369, 1977.

- Mallison C.N., Bloom S.R. e al.: A glucagonoma syndrome. *Lancet* 2: 1, 1974.
- Marliss E.B., Girardier L. e al.: Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog. *J. Clin. Invest.* 52: 1246, 1973.
- Newholme E.A.: Carbohydrate metabolism in vivo: regulation of the blood glucose level. *Clin. Endocrinol. Metab.* 5: 543, 1976.
- Orci L.: The microanatomy of the islets of Langerhans. *Metabolism.* 25 (suppl. 1): 1303, 1976.
- Orci L., Baetens D., e al.: Pancreatic polypeptide and glucagon: non random distribution in pancreatic islets. *Life Sci.*; 19: 1811, 1976.
- Ostlund RE. Jr.: Contractile proteins and pancreatic beta-cells secretion. *Diabetes*, 26: 245, 1977.
- Porte D. Jr. e Pupo A.A.: Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man. *J. Clin. Invest.*, 48: 2309, 1969.
- Pyken DA. (ed): Diabetes and related disorders. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1: 599, 1972.
- Saunders D.J.: A new interpretation of structure-function relationships in insulin-receptor interactions. *Diabetologia* 23: 386, 1982.
- Steiner D.F.: Insulin today. *Diabetes.* 26: 322, 1977.
- Steiner D.F., Kemmler W., e al.: Proteolytic processing in the biosynthesis of insulin and other proteins. *Fed. Proc.* 33: 2105, 1974.
- Tattersall R.B. (ed): Diabetes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 6: 283 - 522, 1977.
- Unger H.U. e Orci M.D.: Glucagon and the A cells. *N. Engl. J. Med.* 304: 1518, 1981.
- Unger R.J. e Orci L.: Physiology and Pathophysiology of glucagon. *Physiol. Rev.* 56: 778, 1976.
- Williamson J.R., Vogler N.J. e al.: Microvascular disease in diabetes. *Med. Clin. North Am.* 55: 847, 1971.
- Williams R.H.: Textbook of endocrinology. W.B. Saunders Company. Philadelphia - London - Toronto, 1981.

## **Indice**

EDITORIALE  
RINGRAZIAMENTO  
ANATOMIA MACROSCOPICA DEL PANCREAS  
ANATOMIA MICROSCOPICA DEL PANCREAS

INSULINA  
Struttura  
Secrezione  
Regolazione della secrezione  
Meccanismo di azione  
Effetti fisiologici  
Metabolismo

GLUCAGONE  
Struttura  
Regolazione della secrezione  
Effetti fisiologici  
Metabolismo

SOMATOSTATINA  
Struttura  
Regolazione della secrezione  
Meccanismo di azione  
Effetti fisiologici  
Metabolismo

POLYPEPTIDE PANCREATICO  
Struttura e metabolismo  
Regolazione della secrezione  
Effetti fisiologici

BIBLIOGRAFIA

# Caleidoscopio

*Italiano*

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84



**Caleidoscopio**  
**Rivista mensile di Medicina**  
anno 2, numero 5

**Direttore Responsabile**

Sergio Rasso  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel.-Fax 079 270464  
Tel. mobile 0338 2202502  
E-mail: rasso@ssnet.it

**Responsabile Commerciale**

Alessandra Pater

**EDITORE**

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed  
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Giovanna Nieddu

**Servizio Abbonamenti**

Fina Grandeppieno  
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40

16165 Genova (Italy)

Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);

Telefax (010) 803498- 809070.

Internet URL:<http://medicalsistemas.editoria.com> e <http://www.medicalsistemas.it>

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay,  
Guida Pratica Immulite<sup>®</sup>, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora,  
Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

**Stampa**

Tipolitografia ATA

16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.

Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984

Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Terza ristampa: Giugno 1984

Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e  
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento  
professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:

"L'ECO DELLA STAMPA"

Via Compagnoni, 28 - Milano