

**FISIOPATOLOGIA**

# IL RECETTORE INSULINICO: TRASDUZIONE DEL SEGNALE E VIE METABOLICHE

## Insulin receptor: signaling and metabolic pathways

**MARCO PRASTARO**

*Distretto Sanitario Tirreno (ASP CS), Cure Primarie*

### SUMMARY

Understanding glyco-lipo-metabolic homeostasis implies the knowledge of the physiology of the endocrine pancreas. Glycemic metabolism (and not only) relies primarily on the interaction between insulin and its receptor. The impairment of insulin receptor signaling defines the pathogenesis of insulin resistance. The aim of this work is to illustrate the pathways mediated by interaction between the insulin receptor and its downstream effectors.

**Keywords:** *Insulin; signaling; metabolism; homeostasis; diabetes mellitus.*

### Il pancreas endocrino

Organo altresì preposto alla sintesi e secrezione insulinemica, il pancreas è una ghiandola anficrina, retroperitoneale, tra i 14 e i 23 cm di lunghezza per 100 grammi di peso medio (1).

È possibile segmentare il pancreas in quattro aree: testa, collo, corpo e coda.

Il pancreas endocrino occupa solo il 2% circa dell'intero volume (1).

Le cellule esocrine sono ammassate in acini – strutturati in lobuli – tra loro sepimentati da tessuto connettivo e raccordati ad un condotto, che confluisce poi nel dotto pancreatico.

Le cellule acinose sono caratterizzate da un reticolo endoplasmatico rugoso particolarmente espresso.

Incastonati tra gli acini sono piccoli gruppi di cellule endocrine: le isole pancreatiche o di Langerhans.

Esistono differenti tipologie di cellule endocrine (1), che foggiano le isole di Langerhans:

- le cellule  $\alpha$ , che secernono glucagone;
- le cellule  $\beta$ , che secernono insulina ed amilina;
- le cellule  $\gamma$ , che secernono il peptide pancreatico;
- le cellule  $\delta$ , che secernono somatostatina;
- le cellule  $\epsilon$ , che secernono grelina.

*Indirizzo per la corrispondenza*

Marco Prastaro

[marco.prastaro@gmail.com](mailto:marco.prastaro@gmail.com)

Il pancreas di un individuo adulto consta di circa un milione di isole pancreatiche (1), più densamente concentrate nella coda.

L'apparato insulare, assieme ad altre ghiandole endocrine (adenoipofisi, corteccia surrenale, midollare surrenale e tiroide) interviene in misura incisiva nella regolazione del metabolismo degli idrati di carbonio.

L'apparato insulare non appartiene agli organi governati dall'adenoipofisi per via glandotropica, essendo la sua attività secretoria regolata direttamente dal glucosio e da numerose altre biomolecole.

In questo lavoro tenteremo di enunciare i principi che plasmano l'omeostasi glico-metabolica (e non solo), attraverso un'analisi incentrata sulle vie di trasduzione del segnale innescato dall'interazione insulina/recettore. Porremo, infine, alcune note sulla patobiologia del diabete mellito di tipo 2, in quanto archetipo delle condizioni dismetaboliche secondarie ad insulino-resistenza.

## L'insulina

L'insulina è un ormone peptidico costituito di 51 aminoacidi (2).

Il precursore è un peptide di 110 aminoacidi: la pre-pro-insulina; quest'ultima accoglie un residuo di 24 aminoacidi (*signal peptide*), che guida la molecola nel reticolo endoplasmatico; qui, il clivaggio del *signal peptide* genera la pro-insulina (2, 12).

La pro-insulina è formata di una catena B, amino-terminale, di 21 aminoacidi; di una catena A, carbossi-terminale, di 30 aminoacidi; e di un peptide di connessione (peptide C), di 31 aminoacidi, posto nel mezzo (2, 12). Il peptide C permette il *fold* della molecola e la realizzazione di legami disolfuro tra le catene A e B. Nel reticolo endoplasmatico delle cellule  $\beta$ , la rimozione del peptide C, ad opera di endopeptidasi specifiche, determina la formazione di insulina (2, 12).

L'insulina e il peptide C sono stoccati in gra-

nuli secretori nell'apparato di Golgi e rilasciati nella circolazione portale per esocitosi. Nei granuli, l'insulina si accumula in esameri, costituiti di dimeri di trimeri, stabilizzati da due atomi di  $Zn^{2+}$  (2, 12).

Il *release* insulinemico è modulato da sostanze nutritive (glucosio e aminoacidi), ormoni (GLP-1, somatostatina, insulina e adrenalina) e neurotrasmettitori (acetilcolina, adrenalina). Le cellule  $\beta$  sono particolarmente sensibili alle concentrazioni di glucosio ematico (2, 12).

Il glucosio entra nelle cellule  $\beta$  tramite un trasportatore di membrana (GLUT2); quivi è fosforilato dalla glucochinasi, che dà *incipit* alla glicolisi, preludio della respirazione cellulare. L'incremento di ATP intracellulare serra e inibisce i canali del  $K^+$  sensibili all'ATP, donde la depolarizzazione di membrana, cui segue l'apertura e attivazione dei canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti. L'afflusso di  $Ca^{2+}$  intracellulare stimola l'esocitosi insulinemica (2, 12). Il rilascio di insulina può essere amplificato dalla colecistochinina, dall'acetilcolina, dal GIP, dal GLP-1 e dal glucagone (2,3).

Il glucosio somministrato per via orale stimola una risposta insulinemica maggiore rispetto ad una quantità equivalente di glucosio somministrato per via endovenosa; tale condizione dipende dal rilascio di ormoni di natura enterica (soprattutto: GLP-1, GIP), in grado di potenziare la secrezione di insulina. Questo fenomeno è noto come "effetto incretinico", una scoperta che ha favorito lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche per il controllo del DMT2 (3).

Il pancreas sintetizza circa 40  $\mu\text{g/h}$  di insulina (circa 1U di insulina). 1U di insulina è la quantità richiesta per ridurre, nel coniglio, la glicemia a digiuno a 45 mg/dL (4).

Nel fegato, l'insulina, previa internalizzazione mediata da recettore, subisce la degradazione ad opera di IDE, una metalloproteinasi (5).

L'insulina, iniettata farmacologicamente, bypassando il circolo portale, entra in contatto con l'organo endoteliale, ove non è attivo il meccanismo di degradazione; quindi, mediante

transcitosi endoteliale, raggiunge i tessuti bersaglio.

## Il recettore insulinico

Il target dell'insulina è un recettore transmembrana eterotetramerico, con uno spiccato pleiotropismo di azione (6).

Esistono due isoforme di recettore insulinico: la forma A (fetale/neonatale) esercita un'attività a preminente trazione proteo-metabolica; la forma B (adulta) ha una prevalente azione glico-metabolica. La predilezione della forma A nelle prime fasi di vita permette di polarizzare l'azione insulinica verso una funzione mitotica e trofica (7).

Il recettore insulinico è costituito di due subunità  $\alpha$  extracellulari e due subunità  $\beta$  transmembrana, unite da ponti disolfuro (7, 12).

Le subunità  $\beta$  sono tirosin-chinasi (TyrK); normalmente, questa attività è inibita dalla subunità  $\alpha$ , allostericamente (7). Il legame dell'insulina alle subunità  $\alpha$  innesca l'azione delle TyrK, che avviano un processo di autofosforilazione reciproca. Parimenti, i residui di Ser-Thr possono essere suscettibili di fosforilazione; tuttavia, la fosforilazione in questa sede inibisce il recettore (meccanismo coinvolto nella patogenesi del DMT2).

Allorché fosforilate in Tyr, le subunità  $\beta$  attraggono in questa sede (*docking-site*) proteine con domini  $-SH_2$  (7). Tra esse, degne di menzione sono le IRS (8). Le più importanti sono: IRS-1 e IRS-2 (ubiquitarie). Il recettore insulinico attivato fosforila in Tyr le IRS, che agiscono, a loro volta, da *docking-site* per numerose molecole (8).

Quali, dunque, i substrati attratti dalle IRS, appena fosforilate? Alcuni substrati sono proteine tirosin-fosfatasi, ricche in domini  $-SH_2$ , che esercitano un'azione di spegnimento, atta a modulare il segnale del recettore insulinico, attraverso un meccanismo a *feedback* negativo (9). Un altro enzima attratto dalle IRS è la PLC $\gamma$ , la cui azione produce IP $_3$ , mobilizzando quindi il Ca $^{2+}$  intracellulare; contemporanea-

mente, forma DAG, che contribuisce ad attivare la PKC (9).

La *figura 1* mostra i principali *signaling pathways* dell'insulina.

Probabilmente, il substrato più importante delle IRS è p85, una proteina che funge da subunità regolatoria di un enzima composito: PI3K, che consta di un'altra subunità, ad azione catalitica: p110 (9).

PI3K è un enzima che esercita funzioni metaboliche generali. La principale reazione catalizzata da PI3K è la trasformazione del fosfatidilinositolo 4,5 bisfosfato in fosfatidilinositolo 3,4,5 trifosfato; quest'ultimo è in grado di attivare una serie di enzimi effettori; di essi, il più importante è PDK1, una serina-treonina-chinasi. PDK1 fosforila ed attiva altri substrati, attraverso un evidente meccanismo a cascata. In particolare: PDK1 fosforila ed attiva Akt (in letteratura Akt è anche nota come PKB); inoltre, PDK1 fosforila ed attiva PKC $\zeta$  e PKC $\lambda$ , due proteine chinasi atipiche (9). Queste operano esattamente come Cbl, aumentando la disponibilità di GLUT4 nella membrana del muscolo scheletrico e nella membrana della cellula adiposa. L'insulina stimola, quindi, l'utilizzazione periferica del glucosio.

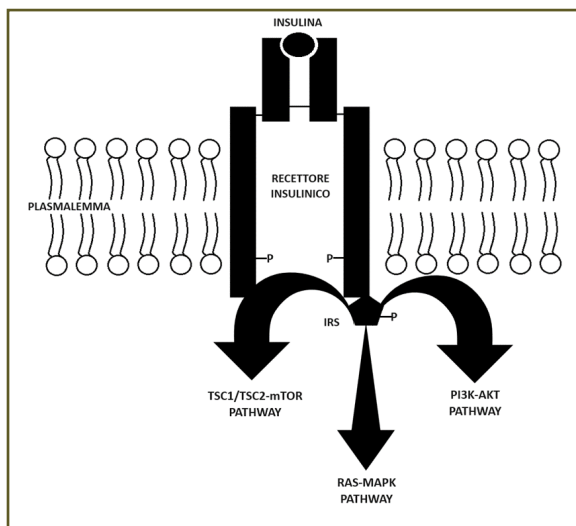


Figura 1 - Insulina e signaling pathways.

Quando attiva, quali meccanismi pone in essere Akt per l'economia della trasduzione del segnale mediato dal recettore insulinico? Prima di rispondere al quesito, occorre operare una premessa di carattere metodologico: tutto quello che Akt produce è frutto di un'inibizione mirata. Quindi: Akt è una chinasi di natura inibitoria.

In natura esiste un enzima che, se fosforilato, non è attivo: è la glicogeno-sintasi. GSK3 $\beta$  è il nome dell'enzima che, fosforilando la glicogeno-sintasi, la colloca in quiescenza. Akt fosforila GSK3 $\beta$  in un particolare residuo di serina; e, così facendo, blocca l'attività di GSK3 $\beta$ . Se GSK3 $\beta$  è esclusa funzionalmente, la glicogeno-sintasi non sarà fosforilata e, attivandosi, determinerà la sintesi del glicogeno (10). Quindi: l'insulina stimola la sintesi di glicogeno attraverso l'inibizione di GSK3 $\beta$ , previa fosforilazione in Ser mediata da Akt.

C'è una seconda reazione biochimica promossa da Akt e degna di menzione. Akt, quando attivata, inibisce AS160, una proteina capace di inibire Rab, previa idrolisi del GTP (11). Poiché Akt inibisce AS160, attiverà di riflesso Rab; che, interagendo con i filamenti di actina del citoscheletro, aumenterà l'espressione di GLUT4 nel muscolo scheletrico e nel tessuto adiposo (11).

Appare ora evidente come su GLUT4 convergano almeno tre *pathways* biochimici distinti. Un primo meccanismo è mediato da Cbl; un secondo meccanismo concerne le PKC atipiche, cioè: PKC $\lambda$  e PKC $\zeta$ ; un terzo meccanismo, infine, dipende da Akt, attraverso la fosforilazione di AS160 (12).

Quindi, in *nuce*: Akt adempie ad almeno due mansioni, ugualmente importanti: stimola la produzione di glicogeno, perché inibisce GSK3 $\beta$ ; contestualmente: aumenta l'espressione di GLUT4 nel plasmalemma di miociti e adipociti, favorendo l'*intake* del glucosio ematico.

Akt entra in giuoco anche nella via che limita alcuni fattori di trascrizione (FOX). Questi appartengono alla categoria dei cosiddetti fat-

tori di trascrizione "*fork head*". In particolare: Akt fosforila e inibisce FOXO1, che normalmente agisce promuovendo la gluconeogenesi (18).

Akt inibisce anche TSC2 o tuberina, una proteina isolata nella sclerosi tuberosa, una patologia neuroectodermica. Quale ruolo assolve la tuberina nell'economia del recettore insulinico? TSC2 interagisce con un'altra proteina: TSC1 o amartina. Questo particolare complesso, quando non soggetto a restrizioni biochimiche, blocca un enzima cellulare, che ha nome mTOR; mTOR normalmente presiede alla sintesi proteica, agendo a livello dei ribosomi. Quindi: il complesso TSC2+TSC1 impedisce a mTOR di attivare la sintesi proteica. Ma l'intervento di Akt inibisce TSC2, previa fosforilazione; il complesso TSC2+TSC1 si scinde e mTOR, di riflesso, preme sulla sintesi proteica (19). Così l'insulina aumenta la sintesi proteica. Questo è un passaggio cruciale ai fini della fisiologia cellulare (e non solo); perché l'insulina è in primo luogo un ormone anabolizzante.

In Akt convergono, da ultimo, tutti i meccanismi d'azione del recettore insulinico.

Altra importante molecola attivata da IRS è Grb2. Grb2 interagisce con SOS. SOS è uno scambiatore di nucleotidi, deputato all'attivazione della proteina Ras. Ras è una proteina trasformante; cioè: facilita la proliferazione e la sopravvivenza cellulare. Ras è coinvolta nella patogenesi di molte neoplasie. Appena attivata da SOS, Ras innesca Raf1, altrimenti detta MAPKKK. Raf1 fosforila ed attiva la MAPKK o MEK, che fosforila ed attiva la MAPK e, in particolare, ERK1 e ERK2. Quindi: scatta un meccanismo di segnalazione a cascata, detto via della MAP-chinasi (18), che promuove l'attivazione di alcuni fattori di trascrizione, pigiando l'acceleratore della proliferazione cellulare. Ecco quindi spiegata l'azione mitogena dell'insulina.

I bambini nati da madri diabetiche sono caratteristicamente macrosomatici. Questo avviene perché il feto risponde all'iperglicemia materna con un massivo incremento insulinemico.

Vediamo ora, nel dettaglio, come l'insulina presieda alla modulazione glico-metabolica, nella sua piena complessità.

Il fegato partecipa strategicamente all'omeostasi glico-metabolica. Il glucosio entra nel fegato attraverso il GLUT2, un trasportatore svincolato dall'insulina (12). GLUT2 è presente anche sulle cellule  $\beta$  del pancreas (12).

Allorché il glucosio penetra nell'epatocita è trasformato in glucosio-6-fosfato. Questa è la prima tappa della glicolisi. L'enzima preposto a questa prima trasformazione è l'esochinasi (13).

Esistono molteplici isoforme di esochinasi, le più importanti delle quali sono: l'esochinasi 2 e l'esochinasi 4 ovvero glucochinasi (13). La glucochinasi è coinvolta nell'eziopatogenesi del MODY, una forma rara di diabete non insulino-dipendente trasmessa con modalità autosomica dominante (14).

Sia l'esochinasi 2, sia la glucochinasi sono attivate dall'insulina (13). Quindi: l'insulina non facilita il trasporto di glucosio nel fegato, bensì intrappola il glucosio all'interno dell'epatocita, in quanto facilita la sua conversione in G6P.

Nell'epatocita, il G6P può andare incontro a diversi destini. Può, infatti, essere impiegato per produrre glicogeno. Come? Da G6P diventa G1P per opera della fosfo-gluco-isomerasi; poi diventa UDP-glucosio e, quindi, forma glicogeno. L'insulina stimola enormemente la sintesi del glicogeno (12). Riesce in questa impresa perché Akt blocca GSK3 $\beta$ , attivando l'enzima glicogeno-sintasi (10).

L'insulina stimola altresì la glicolisi anaerobia. Come? La regolazione della glicolisi è il crocevia del metabolismo glucidico. Nel fegato esistono due vie che operano in direzione opposta: la glicolisi, i cui prodotti terminali entrano nel ciclo di Krebs; la gluconeogenesi, atta a produrre nuove molecole di glucosio a partire da amminoacidi e glicerolo.

Quale la tappa che sancisce il destino del glucosio? È il passaggio da fruttosio-6-fosfato a fruttosio-1-6-difosfato, indotto dall'enzima FFK, la cui azione permette il decollo della glicolisi e,

in presenza di ossigeno, l'avvio del ciclo di Krebs (13).

Quale l'elemento che indirizza il metabolismo del glucosio verso la glicolisi e, da ultimo, verso il ciclo di Krebs? Quale il modulatore positivo della FFK? È il F2,6P, che media la conversione del F6P in F1,6P (13).

L'insulina come agisce nel promuovere questi eventi? Evidentemente: mediante innalzamento dei livelli di F2,6P, affinché sia favorita la glicolisi e non la gluconeogenesi (13).

La molecola che forma F2,6P (incentivando la glicolisi) ha nome di enzima bifunzionale (13), in quanto lo stesso enzima può formare F2,6P a partire dal F6P ma può anche formare F6P a partire dal F2,6P.

In presenza di insulina, l'enzima bifunzionale opera verso la sintesi di F2,6P. In presenza di glucagone o adrenalina, l'enzima bifunzionale opera verso il F6P, onde incentivare la gluconeogenesi (13). Quando fosforilato dalla PKA, attivata da cAMP, l'enzima bifunzionale lavora in questa direzione, cioè promuove l'incremento di F6P; infatti, cAMP è stimolato sia dal glucagone, sia dall'adrenalina.

Se defosforilato (ed è quanto avviene in presenza di insulina; quest'ultima, infatti, attiva le fosfodiesterasi, enzimi che degradano cAMP) l'enzima bifunzionale trasforma il F6P in F2,6P; il F2,6P stimola la FFK; la FFK converte il F6P in F1,6P; dunque: l'insulina promuove l'utilizzazione del glucosio (13).

La FFK rappresenta quindi il punto nodale del metabolismo degli zuccheri.

L'enzima bifunzionale è il sensore dell'attività dell'insulina, da una parte; e del glucagone e degli altri ormoni controinsulari, dall'altra.

Infine, l'insulina attiva anche la glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, enzima fondamentale nella via dello *shunt* dei pentoso fosfati, preposta al rifornimento cellulare di NADPH (13).

L'insulina esercita, inoltre, un'azione lipometabolica non secondaria. Di seguito, i meccanismi biochimici che sovrintendono a questa delicata funzione.



L'insulina esplica un'azione insieme antilipolitica e lipogenica. Come? L'insulina induce la lipoproteinlipasi (15), un enzima prodotto dall'endotelio che normalmente degrada le VLDL e i chilomicroni. Quindi, in assenza di insulina, si registrerà un aumento del colesterolo non-HDL e un aumento dei trigliceridi. Questo aspetto è di cruciale importanza, poiché giustifica la patobiologia insita nelle complicanze vascolari tipiche del diabete mellito.

L'insulina, somministrata *in vivo*, ha un effetto di riduzione della trigliceridemia, di *up-regulation* dei recettori epatici per l'LDL e di riduzione del catabolismo dell'HDL (15).

L'insulina, inoltre, riduce la lipolisi, previa azione sulle lipasi ormono-sensibili del tessuto adiposo (15).

L'insulina, infine, agisce anche sul metabolismo delle lipoproteine (16). Attraverso la via di PI3K, infatti, l'insulina promuove la degradazione dell'apoproteina-B (apoB), così modulando assemblaggio e secrezione delle VLDL epatiche. In presenza di insulino-resistenza, tuttavia, questo meccanismo è inficiato, donde un'iperproduzione di VLDL, ricche di trigliceridi.

La proteina CEPT favorisce il trasferimento dei trigliceridi dalle VLDL alle LDL e HDL (16), aumentando il contenuto di trigliceridi in queste particelle. Le LDL e le HDL ricche di trigliceridi diventano substrato della lipasi epatica, che promuove la rimozione dei trigliceridi da queste lipoproteine, in modo da convertire le LDL in sdLDL. Questo profilo lipidico è spiccatamente aterogeno (15), poiché le sdLDL penetrano nella parete vascolare con maggiore facilità, hanno un'emivita più lunga, sono maggiormente ossidabili e hanno una minore affinità per LDLR.

L'insulina, previa modulazione della via lipometabolica, è in grado di influenzare, inoltre, la genesi dei corpi chetonici. Vediamo come.

Gli acidi grassi che affluiscono nel fegato sono trasformati in acetil-CoA, previo intervento della  $\beta$ -ossidazione. La  $\beta$ -ossidazione avviene

all'interno del mitocondrio. Affinché gli acidi grassi siano utilizzati in sede mitocondriale devono essere trasportati dall'enzima CPT1; è noto, infatti, che fornendo alla cellula carnitina si facilita il passaggio degli acidi grassi nel mitocondrio. CPT1 è inibito dal malonil-CoA (che deriva dall'acetil-CoA), attraverso un processo di carbossilazione (13).

L'insulina determina un incremento in seno alla concentrazione di malonil-CoA (13). Quindi: blocca la  $\beta$ -ossidazione; nella fattispecie: l'insulina, attivando l'enzima acetil-CoA-carbossilasi, inficia l'attività di CPT1.

Al destino dell'acetil-CoA è vincolato quello inerente alla produzione di corpi chetonici. Normalmente, l'acetil-CoA può perseguire diversi sentieri metabolici. Può, ad esempio, entrare nel ciclo di Krebs, previo legame con ossaloacetato. L'ossaloacetato può derivare dal ciclo di Krebs; ma può anche derivare, previa carbossilazione, dal piruvato, per azione della piruvato carbossilasi.

L'assenza/riduzione di insulina comporta un decremento dei livelli di piruvato e, quindi, di ossaloacetato. La quantità di acetil-CoA destinata al ciclo di Krebs sarà dunque limitata.

Seconda possibilità: l'acetil-CoA è usato per produrre acidi grassi. Tuttavia: questo avviene quando l'acetil-CoA può diventare malonil-CoA, che è la prima tappa metabolica verso la sintesi degli acidi grassi. Ma la produzione di malonil-CoA dipende dall'insulina. O meglio: dall'acetil-CoA-carbossilasi, che però è attivata dall'insulina. Quindi, se l'insulina è deficitaria, la lipogenesi sarà ridotta, perché non sarà possibile innescare la prima tappa della sintesi degli acidi grassi. L'esubero di acetil-CoA dovrà ripiegare altrove.

L'acetil-CoA in quali altri *pathways* è implicato? Nella biosintesi del colesterolo. Tuttavia: la sintesi del colesterolo richiede NADPH, il cui rifornimento metabolico è assicurato dallo *shunt* dei pentoso fosfati, via che risulta evidentemente compromessa in assenza di insulina; infatti: l'insulina stimola la G6P-deidrogenasi.

L'esubero di acetyl-CoA dovrà quindi ripiegare altrove.

Rimane la sintesi dei corpi chetonici: acetone, acido aceto-acetico e  $\beta$ -idrossi-butirrico. In caso di deplezione insulinemica (condizione tipica in corso di DMT1), la chetonemia aumenta vertiginosamente, potendo da ultimo determinare lo stato chetoacidotico, tipico dell'emergenza iperglicemica (17).

### Modulazione recettoriale

Trattiamo ora della regolazione negativa del recettore insulinico attivato. Che cosa spegne il segnale innescato dal recettore insulinico?

Il primo meccanismo atto allo spegnimento del *signaling* insulinico prevede l'endocitosi recettoriale; infatti, la degradazione del recettore implica parimenti la degradazione dell'insulina, inficiando la sua azione biologica (18).

Il secondo meccanismo concerne l'azione delle fosfatasi delle fosfotirosine; in particolare: PTP1b. Esistono, cioè, enzimi che intervengono sulle fosfotirosine, rimuovendo il gruppo fosforico, sì da impedire la cascata del segnale insulinico (18).

Terzo meccanismo coinvolto la fosforilazione su residui di serina e treonina: (18); mentre, infatti, la fosforilazione della tirosina è essenziale perché il recettore dell'insulina sia attivato, se il recettore dell'insulina, – ovvero i suoi substrati endocellulari – sono fosforilati su serina e treonina, la cascata del *signaling* è interrotta (inibizione del *signaling* da fosforilazione). Quale enzima è preposto a tale fosforilazione inibente? IKK, una chinasi coinvolta nel segnale dell' $\text{NF}\kappa\beta$ . È noto che  $\text{NF}\kappa\beta$  si lega all'I $\kappa$ B, che rappresenta la sua subunità inibitoria. IKK è la chinasi che, previa fosforilazione di I $\kappa$ B, promuove il suo distacco da  $\text{NF}\kappa\beta$ , finalmente attivo (18). Anche la MAPK e numerose altre chinasi possono spegnere il recettore insulinico.

È interessante notare che tutti i meccanismi di spegnimento, di cui abbiamo discusso, sono

pure in relazione con l'insulino-resistenza, tipica del DMT2.

Da cosa dipende l'insulino-resistenza del DMT2? Numerose sono le cause che concorrono alla sua insorgenza (20). La più rilevante delle quali, probabilmente, è correlata all'accumulo patologico di adiposità viscerale. Ed infatti: il DMT2 è – sostanzialmente – un “diabete grasso”.

In condizioni normali, l'insulina fa lipogenesi; però, se la massa adiposa è particolarmente estesa, l'insulina non riesce a sopperire alle istanze lipometaboliche. Quindi: alcune cellule adipose “sfuggono” al controllo dell'insulina e immettono in circolo ingenti quantità di acidi grassi liberi, i quali raggiungono il fegato (epatosteatosi), il muscolo (miosteatosi) e il tessuto adiposo (20).

A livello epatico, gli acidi grassi liberi presenziano all'attivazione di alcune chinasi (PKC, IKK). Queste chinasi fosforilano su serina e treonina il recettore insulinico e i suoi substrati endocellulari, spegnendo il *signaling* recettoriale. Quindi: uno dei meccanismi che giustifica l'insulino-resistenza nel DMT2 implica la fosforilazione del recettore insulinico, indotta dagli acidi grassi liberi (20).

Il quarto meccanismo coinvolge le cosiddette SOCS. Quando le citochine raggiungono il parenchima epatico, inducono l'espressione di SOCS, che, in aggiunta, concorrono allo spegnimento del *signaling* insulinico (20).

### Conclusioni

Il recettore insulinico presiede, contemporaneamente, all'omeostasi di glucidi, protidi e lipidi, svolgendo un'azione precipuamente anabolica e anti-catabolica.

Alterazioni che inficiano il *signaling* insulinico, pertanto, impattano negativamente sul metabolismo, *in toto*.

Il DMT2 incarna l'archetipo delle principali manifestazioni metaboliche secondarie a compromissione del *signaling* insulinico, le quali possono essere riassunte in: iperglicemia; ridu-

zione della sintesi proteica, con deplezione delle masse muscolari nobili; propensione alla lipolisi, con steatosi viscerale; infine: incremento della concentrazione di lipoproteine aterogene circolanti, con incremento del rischio cardiovascolare.

## Bibliografia

1. Anatomy and Histology of the Pancreas Daniel S. Longnecker January 18th, 2021 DOI: 10.3998/panc.2021.01.
2. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG.

## Glossario

<b>GIP:</b> Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	phosphate
<b>GLP-1:</b> Glucagon-like peptide 1	<b>PKA:</b> Proteina chinasi A
<b>IDE:</b> Insulin degrading enzyme	<b>cAMP:</b> Amp ciclico
<b>TyrK:</b> Tirosina-chinasi	<b>VLDL:</b> Very low-density lipoprotein
<b>PKC:</b> Proteina Chinasi C	<b>LDL:</b> Low-density lipoprotein
<b>IRS:</b> Insulin receptor substrate	<b>LDLR:</b> Recettore di LDL
<b>PLC<math>\gamma</math>:</b> Fosfolipasi C - gamma	<b>sdLDL:</b> Small dense low-density lipoprotein
<b>IP3:</b> Inositolo trifosfato	<b>HDL:</b> High-density lipoprotein
<b>DAG:</b> Diacilglicerolo	<b>CEPT:</b> Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo
<b>PI3K:</b> Fosfatidil-inositolo-3-chinasi	<b>CPT1:</b> Carnitina-palmitoil transferasi 1A
<b>PDK1:</b> 3-phosphoinositide-dependent protein kinase	<b>DMT2:</b> Diabete mellito tipo 2
<b>Akt:</b> Ak strain transforming	<b>DMT1:</b> Diabete mellito tipo 2
<b>PKB:</b> Proteina chinasi B	<b>TSC2:</b> Tuberous sclerosis 2
<b>GluT:</b> Trasportatori del glucosio	<b>TSC1:</b> Tuberous sclerosis 1
<b>GSK3<math>\beta</math>:</b> Glicogeno-sintasi-chinasi 3 $\beta$	<b>mTOR:</b> Mammalian target intracellulare della rapamicina
<b>AS160:</b> Akt substrate of 160 kDa	<b>Grb2:</b> Growth factor receptor bound protein
<b>Rab:</b> Ras-associated binding proteins	<b>SOS:</b> Son of sevenless
<b>MODY:</b> Maturity Onset Diabetes of the Young	<b>Raf1:</b> Rapidly accelerated fibrosarcoma
<b>G6P:</b> Glucosio 6 Fosfato	<b>MAPK:</b> Mitogen-activated proteins kinases
<b>G1P:</b> Glucosio 1 Fosfato	<b>ERK:</b> Extracellular signal-regulated kinase
<b>FFK:</b> Fosfruttochinasi	<b>IKK:</b> I $\kappa$ B kinase
<b>F2,6P:</b> Fruttosio 2,6 bifosfato	<b>NF<math>\kappa</math><math>\beta</math>:</b> Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
<b>F1,6P:</b> Fruttosio 1,6 bifosfato	<b>SOCS:</b> Soppressori del segnale delle citochine
<b>F6P:</b> Fruttosio 6 fosfato	
<b>NADPH:</b> Nicotinamide adenine dinucleotide	

## RIASSUNTO

La conoscenza dei meccanismi fini attraverso cui è preservata l'omeostasi glico-lipo-metabolica implica la comprensione della fisiologia del pancreas endocrino e dei suoi primi attori: l'insulina, prodotta dalle cellule  $\beta$ ; il glucagone, prodotto dalle cellule  $\alpha$ ; la somatostatina, prodotta dalle cellule  $\delta$ .

Nondimeno: le dinamiche che sorreggono il metabolismo glicemico (e non solo) poggiano precipuamente sull'interazione periferica tra insulina e recettore, la cui disfunzione plasma l'eziopatogenesi del DMT2.

Scopo di questo lavoro è illustrare, sinotticamente, le vie che, attraverso l'interazione ligando/recettore, mediano l'azione fisiologica dell'insulina, archetipo degli ormoni ad azione anabolizzante.

**Parole chiave:** *Insulina; signaling; metabolismo; omeostasi; diabete mellito.*



- Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15; 22 (12): 6403. doi: 10.3390/ijms22126403. PMID: 34203830; PMCID: PMC8232639.
3. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb; 20 Suppl. 1: 5-21. doi: 10.1111/dom.13129. PMID: 29364588.
  4. Lacey AH. The unit of insulin. *Diabetes.* 1967 Mar; 16 (3): 198-200. doi: 10.2337/diab.16.3.198. PMID: 5335537.
  5. Merino B, Fernández-Díaz CM, Parrado-Fernández C et al (2020) Hepatic insulin-degrading enzyme regulates glucose and insulin homeostasis in diet-induced obese mice. *Metabolism.* 113: 154352. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154352>.
  6. Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol.* 1994 Feb; 266 (2 Pt 1): C319-C334. doi: 10.1152/ajpcell.1994.266.2.C319. PMID: 8141246.
  7. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Jan; 19 (1): 31-44. doi: 10.1038/nrm.2017.89. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28974775; PMCID: PMC5894887.
  8. Chen Y, Huang L, Qi X, Chen C. Insulin Receptor Trafficking: Consequences for Insulin Sensitivity and Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10; 20 (20): 5007. doi: 10.3390/ijms20205007. PMID: 31658625; PMCID: PMC6834171.
  9. Pessin J, Saltiel AR: Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *JCI*, 106 (2): 165-169.
  10. Landis J, Shaw LM. Insulin receptor substrate 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase signaling selectively inhibits glycogen synthase kinase  $\beta$  to regulate aerobic glycolysis. *J Biol Chem.* 2014 Jun 27; 289 (26): 18603-18613. doi: 10.1074/jbc.M114.564070. Epub 2014 May 8. PMID: 24811175; PMCID: PMC4140254.
  11. Sakamoto K, Holman GD. Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jul; 295 (1): E29-37. doi: 10.1152/ajpendo.90331.2008. Epub 2008 May 13. PMID: 18477703; PMCID: PMC2493596.
  12. Litwack, G. (2018). *Insulin and Sugars.* *Human Biochemistry*, 131-160. doi:10.1016/b978-0-12-383864-3.00006-5.
  13. *Lehninger Principles of Biochemistry : International Edition - Nelson - Cox - Lehninger - Hoskins.* 2021 .
  14. Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1; 106 (1): 237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647.
  15. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Sep 1; 25 (9): 771-782. doi: 10.5551/jat.RV17023. Epub 2018 Jul 12. PMID: 29998913; PMCID: PMC6143775.
  16. *Clinical Lipidology - A Companion to Braunwald' s Heart Disease - Ballantyne.* 2023.
  17. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond).* 2019 Sep; 19 (5): 396-398. doi: 10.7861/clinmed.2019-0284. PMID: 31530688; PMCID: PMC6771342.
  18. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan 1; 6 (1): a009191. doi: 10.1101/cshperspect.a009191. PMID: 24384568; PMCID: PMC3941218.
  19. Bartolomé A, Guillén C, Benito M. Role of the TSC1-TSC2 complex in the integration of insulin and glucose signaling involved in pancreatic beta-cell proliferation. *Endocrinology.* 2010 Jul; 151 (7): 3084-3094. doi: 10.1210/en.2010-0048. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427478.
  20. Youngren JF: Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 873-891.