

Omeostasi glicemica

Una funzione svolta esclusivamente dal fegato è l'omeostasi glicemica, cioè il mantenimento di un livello costante di glicemia (i valori normali sono 95/100 mg/dl). I livelli glicemici devono essere costanti, deve esserci sempre disponibilità di glucosio in circolo, perché il tessuto nervoso, che è carente di tutti gli enzimi della beta-ossidazione degli acidi grassi, non può trarre energia da altri carburanti, come per esempio gli acidi grassi stessi. Il cervello quindi richiede un continuo apporto di glucosio in misura di 80mg/min, pari a 120 g/die, che rappresenta il 35-50% del consumo totale di glucosio.

I globuli rossi che non hanno nucleo e mitocondri e quindi sono dipendenti dalla glicolisi anaerobica per l'approvvigionamento di ATP necessitano di 25 mg/min di glucosio, per un totale di 35 g/die, pari al 12-15% del consumo totale.

Anche la midollare del rene e del surrene sono strettamente dipendenti dal glucosio (tutte le cellule povere di mitocondri richiedono molto glucosio).

Il miocardio, invece, ricopre il fabbisogno energetico per oltre il 90% con gli acidi grassi.

Sia il miocardio che il cervello sono in grado di usare i corpi chetonici in caso di deficit di glucosio (per esempio nel digiuno prolungato), per le esigenze energetiche.

Perché i carboidrati sono nutrienti essenziali dal momento che l'energia può essere ricavata anche dalle proteine e dagli acidi grassi?

Una dieta carente in carboidrati genera chetosi, perché l'acido ossalacetico (un intermedio del catabolismo del glucosio) che consente l'ulteriore ossidazione dell'acetil CoA che proviene dal piruvato, quindi dalla glicolisi anaerobica, non c'è. In mancanza di questo intermedio non c'è il ciclo di Krebs e quindi l'acetil CoA si accumula generando i corpi chetonici. Inoltre una dieta con scarso quantitativo di zuccheri porterebbe ad una diminuzione delle riserve di glicogeno e non permetterebbe un'attività muscolare intensa.

Una dieta carente in carboidrati è associata anche con un aumento delle HDL (che derivano dalle LDL), una riduzione della mineralizzazione ossea e con il rischio di urolitiasi, cioè presenza di calcoli di urato che derivano dal catabolismo degli scheletri degli amminoacidi.

Il quantitativo base di glucosio per prevenire la chetosi e la deplezione del glicogeno muscolare è di circa 100 g/die: un quantitativo corrispondente al 20% delle kcal totali.

Nei paesi occidentali, la dieta mediterranea è costituita per il 40-45% di carboidrati, il che è ottimale.

Superare i valori di oltre l'80% del fabbisogno energetico rende pressoché impossibile all'organismo lo smaltimento energetico e quindi potrebbe portare ad un aumentato rischio di patologie croniche come il diabete, l'obesità e patologie cardiovascolari.

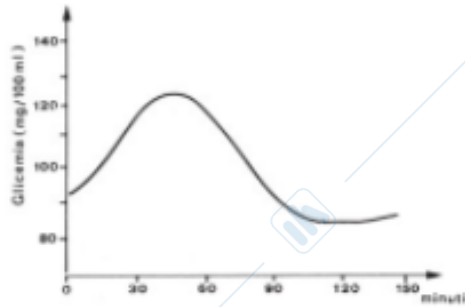


Figura 12.4
Variazioni della glicemia dopo un pasto glucidico.

Risposta agli zuccheri:

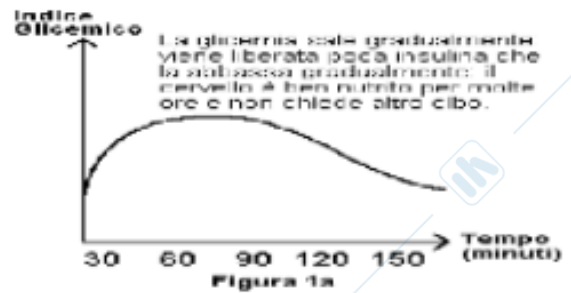
In seguito ad un pasto il glucosio ematico raggiunge circa 130 mg/100ml per poi ridiscendere entro massimo una o due ore a circa 70-100 mg/100ml come rappresentato in questa curva fisiologica.

Questa curva rappresenta anche l'espressione di un altro parametro: l'indice glicemico. L'indice glicemico (IG) rappresenta la capacità dei carboidrati ingeriti con la dieta di innalzare la glicemia. Non tutti i carboidrati sono uguali: alcuni rilasciano il glucosio più lentamente cioè

hanno un **IG basso** (situazione positiva), altri vengono assorbiti velocemente e determinano un aumento rapido della glicemia **IG alto** (situazione negativa).

Per esempio i carboidrati contenuti nella frutta hanno un basso IG e determinano un graduale incremento della glicemia, quindi anche la risposta insulinica è graduale. Fig. 1a

Viceversa, un pasto ricco di zuccheri estrinseci determina un'elevazione repentina della glicemia e, di conseguenza, una rapida risposta insulinica che abbassa velocemente i livelli di glucosio, generando una sensazione di fame. Fig. 1b



Carboidrati non amidacei

Un tempo si credeva che i carboidrati non amidacei, cioè quelli contenuti nella verdura, fossero inutili e, per questo motivo, non venivano considerati molto nell'alimentazione. In seguito, invece, grazie a vari studi sono state rivalutate molto, in quanto sono state evidenziate le loro benefici.

L'indice glicemico di un alimento dipende da molti fattori come per esempio:

- la digestione (un alimento facilmente digeribile fa innalzare velocemente la glicemia)
- La natura dei mono e disaccaridi
- La quantità di amilopectina e di amilosio
- La preparazione e cottura, che influenzano la distruzione o meno della parte cellulare della verdura e la formazione di gelatine dell'amido.

L'alimentazione con i polisaccaridi non amidacei, cioè le fibre di grano e tutti gli alimenti integrali ha bisogno di un grande lavoro di digestione e nel metabolismo intestinale. Molti di questi polisaccaridi inoltre non vengono assorbiti e diventano substrato della flora batterica intestinale, che dalla demolizione di questi polisaccaridi complessi produce acidi grassi a basso peso molecolare (acetato, butirato, propionato) dei quali sono state dimostrate le proprietà anticancerogene. Per esempio il butirato avrebbe un'azione pro-apoptica e differenziale

delle cellule della mucosa intestinale, quindi favorisce il ricambio delle cellule e favorisce anche la morte di quelle cellule che hanno subito un processo di trasformazione cancerosa. Il propionato, invece, una volta assorbito ha degli effetti sul metabolismo lipidico, perché riduce la sintesi del colesterolo quindi è importante nelle dislipidemie e nel diabete.

Destino del glucosio dopo un pasto

Il glucosio ematico dopo un pasto viene captato per il 55- 60% dal fegato, una parte è utilizzata dai tessuti insulino dipendenti (soprattutto muscolo e tessuto adiposo), e il rimanente dai tessuti insulino indipendenti (eritrociti e cervello).

Come fa il fegato a captare la maggior parte del glucosio?

Perché:

1. Il sangue portale arriva prima al fegato
2. Il fegato ha la glucochinasi che converte rapidamente il glucosio in glucosio 6-P, siccome le membrane di tutte le cellule dell'organismo e quindi anche quelle degli epatociti non sono permeabili agli esteri fosforici, il glucosio fosforilato viene sequestrato nel fegato.

N.B La glucochinasi la ritroviamo solo nel fegato, nel rene e nell'intestino.

La glucochinasi trasforma il glucosio in glucosio 6-P a spesa di una molecola di ATP; è una reazione fortemente esoergonica ed irreversibile, perché il legame ad alta energia dell'ATP viene convertito in un legame estereo ad energia più bassa, quindi con dissipazione di energia. La glucochinasi ha come cofattore lo ione Mg che scherma la carica negativa del gruppo fosforico favorendo l'attacco nucleofilo al gruppo ossidrilico del glucosio.

Digestione

La prima digestione dei polisaccaridi avviene nella bocca ad opera dell'amilasi salivare, che è un α -1-4 glicosidasi, cioè scinde il legame α -1-4 glicosidico. Questa amilasi però fa abbastanza poco, in quanto il cibo viene ingerito velocemente e a livello dello stomaco, il pH acido (intorno a 3) non favorisce l'azione dell'amilasi salivare; quindi, a questo livello, agisce direttamente l'amilasi pancreatica, che funziona molto bene a pH gastrico.

Le amilasi agiscono sul legame alfa 1,4; mentre, come sappiamo, nelle amidacee ci sono anche i legami α 1,6, che sono quelli di ramificazione. Quindi le amilasi non scindono completamente le molecole ma le riducono a molecole più piccole (le destrine limite), che sono poi ulteriormente degradate dalle maltasi e dalle isomaltasi. Alla fine abbiamo degli zuccheri semplici: glucosio, fruttosio e galattosio. Il fruttosio ha un proprio carrier, mentre glucosio e galattosio entrano attraverso il GLUT-2. Il GLUT-2 ha una bassa affinità, però ha un'elevata capacità legante e funziona soprattutto in gradiente, cioè funziona quando la concentrazione di glucosio e galattosio è molto elevata.

Quando la concentrazione non è troppo alta funziona l'SGLT 1 che anche in condizioni di assenza di gradiente trasporta una molecola di glucosio o galattosio sfruttando il gradiente del sodio.

Come sappiamo, nel lato basale dell'enterocita c'è una pompa sodio/potassio ATP dipendente, che genera il gradiente di sodio: cioè espelle sodio in maniera tale da impoverire l'enterocita e favorire l'entrata di sodio attraverso l'SGLUT, che a sua volta si porta dietro anche lo zucchero.

Caratteristiche dei trasportatori degli zuccheri semplici

Trasportatore	Localizzazione	Caratteristiche
SGLUT 1	Mucosa intestinale, tubuli renali	Ingresso del glucosio nella cellula Cotrasporta una molecola di glucosio o galattosio (ma non fruttosio) e uno ione Na^+ all'interno delle cellule della mucosa intestinale
GLUT-1	Cervello, globulo rosso, cellule endoteliali, tessuti fetali	Trasporta glucosio con elevata affinità; galattosio, ma non fruttosio.
GLUT-2	Fegato, cellule beta del pancreas, intestino tenue e rene	Trasporta glucosio, galattosio e fruttosio. È un trasportatore a bassa affinità, ma con una grande capacità di trasporto. Funziona da "sensore di glucosio" per le cellule beta del pancreas. Oltre una certa concentrazione di glucosio il pancreas risponde con la secrezione di insulina.
GLUT-3	Cervello, placenta e testicoli	Trasporta glucosio con elevata affinità; galattosio, ma non fruttosio. È il trasportatore principale dei neuroni.
GLUT-4	Muscolo scheletrico e cardiaco, adipociti	È il trasportatore di glucosio ad elevata affinità <u>sensibile all'insulina</u> .
GLUT-5	Intestino tenue, cellule spermatiche, ma anche cervello, rene, adipociti e muscolo.	Trasporta fruttosio, ma non glucosio e galattosio.

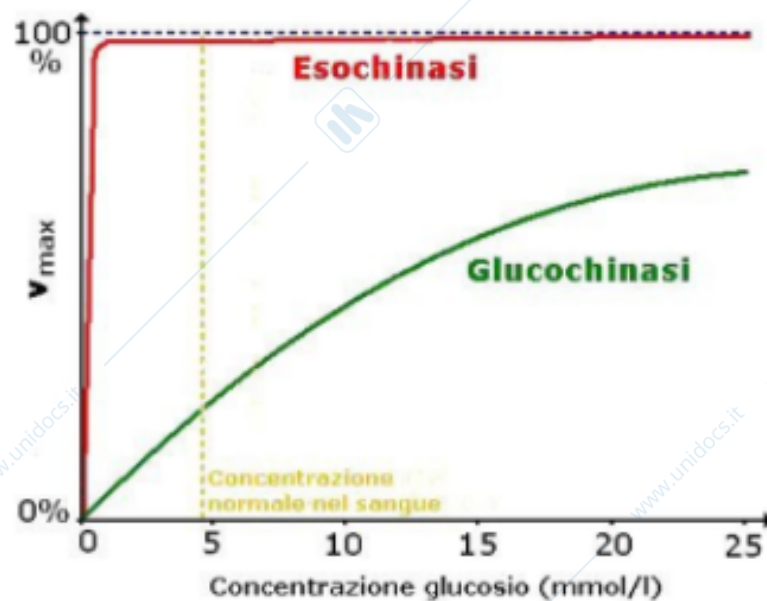
Esistono degli agenti naturali in natura per ridurre l'assorbimento degli zuccheri come ad esempio la **FLORIZINA**: glicoside contenuto nella corteccia e nella radice del melo, che inibisce il legame del monosaccaride al suo carrier.

Poi abbiamo la **OUABAINA** o **STROFANTINA**: glicoside cardioattivo, utilizzato anche nell'insufficienza cardiaca, che blocca la pompa sodio/potassio riducendo il lavoro del cuore ed inibendo l'assorbimento del glucosio, che utilizza il gradiente di sodio.

Immerso nel circolo portale, il glucosio ed altri monosaccaridi vengono portati al fegato, dove, indipendentemente dallo stato nutrizionale e dalle esigenze dell'organismo, vengono metabolizzati e il glucosio viene in parte depositato sotto forma di trigliceridi (dopo conversione in acidi grassi), in parte immesso direttamente nel circolo generale.

Il glucosio entra nel fegato dalla vena porta attraverso il trasportatore GLUT2 e la glucocinasi (o esochinasi IV) lo trasforma in glucosio 6-P, mantenendo così favorevole il gradiente di entrata.

La glucocinasi ha una K_m elevata (10mM) e non è inibita dal prodotto (glucosio 6-P). La sua



localizzazione è infatti principalmente epatica, anche se viene sintetizzata anche nel pancreas, nell'ipotalamo, nell'intestino tenue ed in alcune cellule neuroendocrine.

La glucocinasi è regolata da una proteina regolatrice della GKR localizzata nel nucleo. In assenza di glucosio, la glucocinasi è sequestrata nel nucleo con GKR, in presenza di glucosio il complesso si dissocia e l'enzima diviene attivo.

Anche il GLUT2 ha un'elevata K_m (10mM), cioè l'ingresso del glucosio nella cellula avviene

solo quando la concentrazione supera questo valore.

La concentrazione epatica è di 5mM basalmente e raggiunge valori tra 10 e 40 mM nella vena epatica dopo pranzo.

Da cui si deduce che la captazione epatica di glucosio è attiva solo in epoca postprandiale.

Questa è una curva di velocità enzimatica che ci dice che l'esochinasi per esempio del cervello raggiunge rapidamente la velocità massima e a concentrazioni di substrato bassissime, mentre la curva della glucocinasi ha un andamento molto più lento.

LA QUANTITÀ DI GLUCOCHINASI (GK) NEL FEGATO È DIPENDENTE DALL'ETÀ, DALLA DIETA E DALL'INSULINA.

La GK si forma nel fegato alla nascita e raggiunge la concentrazione di 3mg/g nella seconda settimana di vita.

La dieta glucidica e l'insulina aumentano la sintesi dell'enzima.

Grazie all'attività combinata della glucocinasi e della glucosio-6-fosfatasi il fegato funge da glucostato, immagazzina glucosio quando la glicemia è alta e lo rilascia a digiuno.

Sebbene le riserve di glicogeno sono più abbondanti nel muscolo che nel fegato, il muscolo non contribuisce al contenuto di glucosio nel sangue perché manca della glucosio 6-fosfatasi che idrolizza il glucosio 6P in glucosio.

Intestino, rene e fegato sono gli unici organi che hanno la glucosio-6-fosfatasi.

Le cellule dei tubuli renali riassorbono il glucosio che è filtrato a livello glomerulare con un meccanismo di trasporto attivo, reimmendolo in circolo.

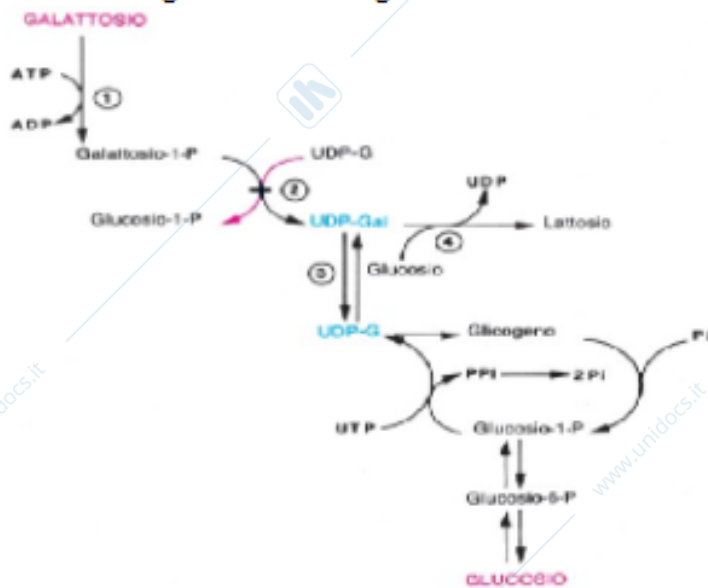
INTERCONVERSIONE DEGLI ESOSI

Il fegato può convertire gli zuccheri l'uno nell'altro. Poiché alla glicolisi partecipa il glucosio, se si vuole utilizzare l'energia contenuta in fruttosio e galattosio bisogna utilizzare l'interconversione degli zuccheri.

La conversione del galattosio in glucosio implica l'azione di un'enzima: la **galattocinasi**

La galattocinasi è presente in quantità ridotta nel fegato fetale ed in quantità sempre crescente dopo la nascita essendo indotta dall'apporto di latte.

La conversione del D galattosio inizia con la sua fosforilazione e successiva reazione con UDP-glucosio con formazione di UDPgalattosio ad opera della **galattosio 1P uridintransferasi**, segue poi una reazione di epimerizzazione che da luogo ad UDP glucosio, che può essere convertito in glucosio 1P e seguire la via della glicolisi.

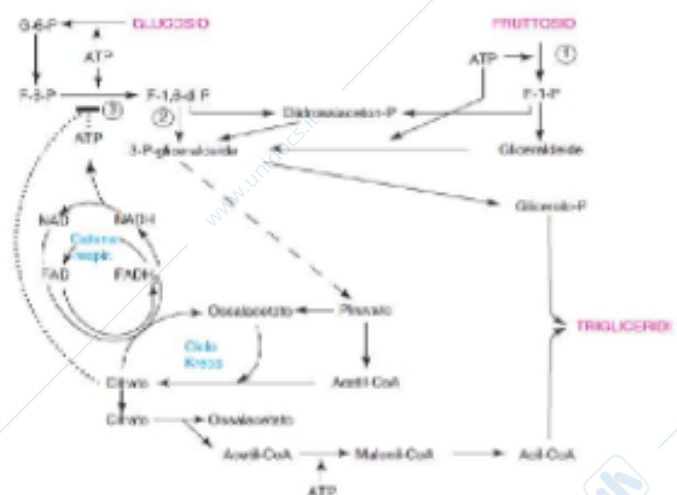


Nel caso del fruttosio, la sua u lizzazione epa ca prevede l'impiego di due vie metaboliche, una che lo ricollega direttamente alla via glicolica, attraverso la conversione in fruttosio 6-P ad opera di una **esochinasi**, l'altra più specifica che porta alla formazione di fruttosio 1-P per l'intervento di una **fru'ochinasi**, che presenta una elevata attività nel fegato dopo la nascita. Il fruttosio 1P è poi direttamente scisso

dall'**aldolasi** in diidrossiacetonfosfato e gliceraldeide3P.

Questa seconda via di u lizzazione del fruttosio è più importante ed è insulina-indipendente. Tuttavia al di sopra di certi limiti di assunzione, il fruttosio esogeno è indirizzato verso la formazione di fruttosio 6P, riallacciandosi al catabolismo del glucosio e diviene solo controllo insulinico.

La glicolisi nel fegato dopo pranzo è molto limitata: infatti la maggior parte del glucosio va alla glicogeno sintesi. Il 50% del glucosio viene invece catabolizzato sulla via dei pentosi fosfa , importante per la sintesi del NADPH, enzima riducente, importante per la sintesi di acidi grassi a livello del fegato e del tessuto adiposo. In3ne, una piccola parte di glucosio seguirà il destino del piruvato; e quindi trasformata in anidride carbonica e acqua a livello del ciclo di krebs. Quindi, abbiamo detto che la maggior parte del glucosio postprandiale è immagazzinata dal fegato, solo forma di glicogeno. Nell' intervallo tra i pasti, il livello ematico di glucosio è mantenuto a spese del glicogeno epatico.



AZIONE INSULINA

Il recettore dell' insulina è un recettore tirosin- chinasi: ciò significa che ha la capacità di fosforilare in tirosina i substrati. Quindi, a seguito del legame dell' insulina al suo

riceptore, si attiva il substrato dell'insulina, il cosiddetto IRS -1, che a sua volta attiva l'enzima PI3K; perché questo enzima determina la fosforilazione del fosfoinositolo, formando i fosfoinositolo 3-P, che sono degli attivatori di un altro enzima che si chiama proteina chinasi B, che, come dice il nome, è un enzima che fosforila la glicogenosintasi chinasi 3.

La fosforilazione della glicogenosintasi chinasi la rende inattiva; di conseguenza la glicogeno sintasi non viene più fosforilata e, siccome è attiva defosforilata, nella sua piena attività, inizierà a fare glicogeno.

Quindi ricorda:

LA GLICOGENO SINTASI È ATTIVA NELLA FORMA DEFOSFORILATA

Nel fegato la glicogeno sintasi fosforilata può essere resa attiva da un eccesso di glucosio-6-P che agisce da attivatore allosterico (meccanismo insulina indipendente).

La glicogeno sintasi defosforilata è insensibile a questa modulazione allosterica.

La glicogeno sintasi epatica è quindi modulabile sia per modificazione covalente che per modulazione allosterica. Questo consente all'enzima epatico di essere modulabile sia da sollecitazioni ormonali che dalla ricchezza di glucosio nel fegato.

Nel muscolo l'attività della glicogeno sintasi non risente come quella del fegato, dell'azione allosterica del G-6-P presente nel muscolo sempre a basse concentrazioni, risente invece di un meccanismo di inibizione a feedback dei livelli di glicogeno (quando la riserva di glicogeno è elevata non ne viene prodotto altro).

Il muscolo, inoltre possiede tre glicogeno sintasi chinasi (GSK) che producono forme diverse di enzima fosforilato. La GSK1 ad esempio è regolata da cAMP (adrenalina) mentre la GSK2 da Ca^{++} . Si comprende così come mai sia l'adrenalina che la contrazione muscolare inducano una inibizione della glicogenosintesi nel muscolo.

RALLENTAMENTO DELLA GLICOLISI

La glicolisi viene rallentata per effetto di inibizione da elevata carica energetica, infatti la fosfofruttochinasi viene inibita allostericamente da parte di citrato, ATP e NADH. Inoltre vi è un'inibizione a feedback sulla piruvato deidrogenasi da parte dell'Acetil CoA.

Con il rientro di valori glicemici al livello basale, che si instaura a circa 1-2 ore dal pasto, il quadro metabolico tende ad avviarsi verso l'innescamento della degradazione del glicogeno ad opera della glicogeno fosforilasi.

La glicogeno fosforilasi scinde il **legame alfa-1,4 glicosidico** con l'intervento del fosfato inorganico (Pi), producendo una molecola di glicogeno accorciata di un residuo di glucosio e glucosio 1-fosfato.

La glicogeno fosforilasi catalizza la rimozione sequenziale di residui glicosidici a partire dalle estremità non riducenti, ma non è in grado di scindere il **legame alfa-1,6 glicosidico**.

Si tratta di una reazione di fosforolisi, energeticamente vantaggiosa perché parte dell'energia del legame glicosidico viene conservata nella molecola di glucosio 1-fosfato e non si deve consumare altro ATP per attivare il glucosio.

LA GLICOGENOFOSFORILASI È ATTIVA FOSFORILATA

Bassi livelli di glucosio stimolano la secrezione del glucagone, che ha un meccanismo di azione simile a quello dell'adrenalina come trasduzione del segnale, e diverso da quello dell'insulina.

Il recettore del glucagone attiva l'adenilato ciclasi, che converte l'AMP in cAMP, che a sua volta attiva una proteina-chinasi cAMP dipendente, che fosforila la fosforilasi chinasi attivandola e questa a sua volta fosforila la glicogeno fosforilasi (che inattiva si chiama B) e l'attiva (diventa A) e, di conseguenza, attiva la demolizione del glicogeno.

La fosforilasi del muscolo, che è la più studiata, è un dimero costituito da due subunità identiche. Ciascuna contiene due residui di serina che possono essere fosforilati ed un residuo di lisina (cui si lega il piridossalfosfato importante per mantenere l'enzima allo stato attivo). La fosforilasi epatica invece è un tetramero.

La fosforilasi chinasi del muscolo può essere attivata anche dagli ioni Ca^{++} che si legano alla calmodulina che è parte dell'enzima muscolare.

Questa modalità di attivazione è fisiologicamente importante perché l'aumento del Ca^{++} è il segnale che l'impulso nervoso dà per la contrazione muscolare.

La **fosforilasi b** può essere resa attiva anche per effetto dell'AMP (attivatore allosterico positivo), mentre l'ATP è attivatore allosterico negativo). La fosforilasi a è invece sempre attiva ed insensibile a questi modulatori allosterici. Quindi al pari della glicogenosintasi, la glicogeno fosforilasi subisce una modulazione covalente ormonale dipendente e allosterica (rapporto ATP/AMP) che ridefinisce lo stato energetico.

La diversa regolazione della fosforilasi del muscolo e del fegato ridefinisce il significato fisiologico del glicogeno nei due organi. Il glicogeno muscolare serve solo a scopo energetico con ossidazione del glucosio per via glicolitica, per cui è logico che la fosforilasi sia regolata da Ca^{++} , stato energetico e adrenalina. Il glicogeno epatico serve per immettere glucosio in circolo e quindi è logico il processo glicolitico sia regolato dal solo glucagone.

L'arresto del processo di degradazione del glicogeno avviene per effetto della fosforilasi fosfatasi (attivata dall'insulina) che defosforila la *fosforilasi a* e dalla fosfodiesterasi che scinde l'AMP ciclico in AMP, e nel muscolo anche per la riduzione di Ca^{++} .

La stessa fosforilasi fosfatasi defosforila la glicogeno sintasi attivandola.

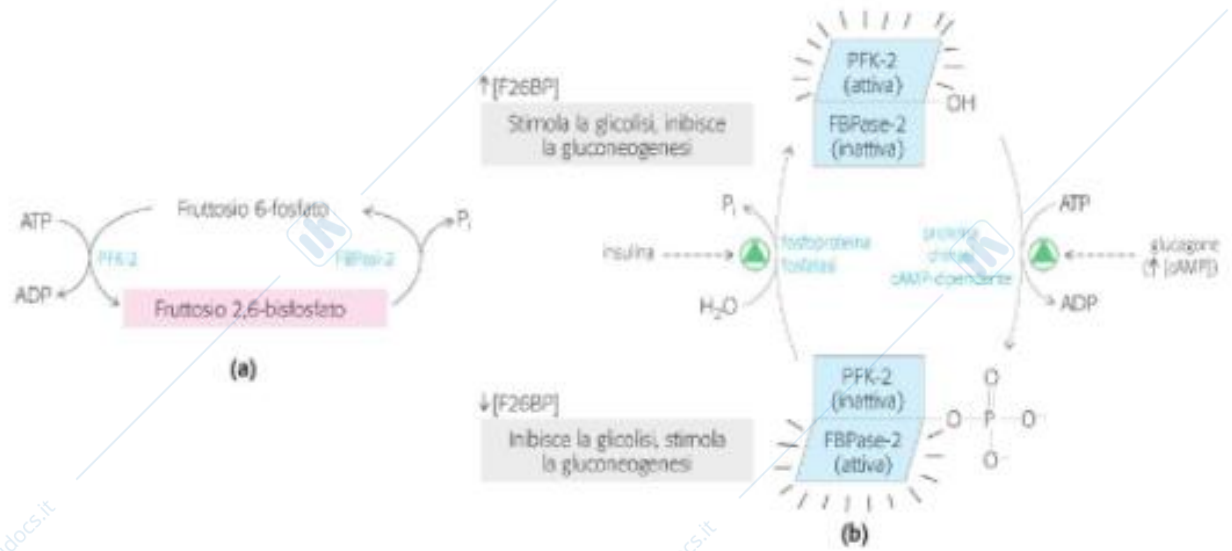
Finite le riserve di glicogeno epatico, dopo circa 4 ore dal pasto si attiva la gluconeogenesi.

Il fruttosio 2-6 bisfosfato (F2,6BP) è un regolatore della glicolisi e della gluconeogenesi.

Quindi, dai livelli di questo mediatore, si determina il destino del glucosio: cioè se deve andare verso acido piruvico o verso glucosio. Ciò significa che: quando i livelli di questo substrato sono elevati, si ha una modulazione allosterica della PFK-1, e quindi una modulazione della glicolisi; quando i valori sono bassi, deve iniziare la gluconeogenesi.

Il glucagone attraverso il cAMP e la proteina chinasi, fosforila le unità dell'enzima bifunzionale rendendo attiva la funzione fosfatasi e inibendo quella chinasi, con conseguente caduta dei livelli di fruttosio 2-6 bisfosfato e attivazione della gluconeogenesi.

Invece, l'insulina, per la sua capacità di attivare le fosfatasi, defosforila la PFK-2 (che è attiva defosforilata), e porta alla produzione di F26BP e attivazione allosterica della PFK-1 e, quindi, attività glicolica esaltata.



Altro punto chiave è la piruvato chinasi, che è l'enzima che trasforma il fosfoenolpiruvato in piruvato.

La presenza di glucagone determina la fosforilazione di questo enzima, rendendolo inattivo. Quindi, è un altro meccanismo che promuove la gluconeogenesi. Questo avviene nel fegato; mentre il muscolo subisce una regolazione allosterica, che dipende dalla presenza o meno di carica energetica, che può dipendere anche da altri substrati come gli acidi grassi. Quindi, nel muscolo, la piruvato chinasi viene inibita quando c'è molto acido Co-A; oppure quando ci sono molti acidi grassi a catena lunga, o anche se c'è alanina derivante dalla degradazione del piruvato.

