

Insulino-resistenza (IR)

Nel cane sono descritti due tipi di IR:

- Inadeguata funzione dell'insulina endogena
- L'insulina esogena somministrata non ha gli effetti attesi



La seconda forma è riferita a cani clinicamente diabetici sotto trattamento insulinico

- La seconda forma è sospettata quando permanga iperglicemia anche in presenza di una somministrazione di insulina di 1,0 – 1,5 U/kg ed oltre.
- NON si può basare su una singola determinazione della glicemia, ma servono prelievi seriati a 2h di distanza per 10-12h.

Cane diabetico NON insulino resistente

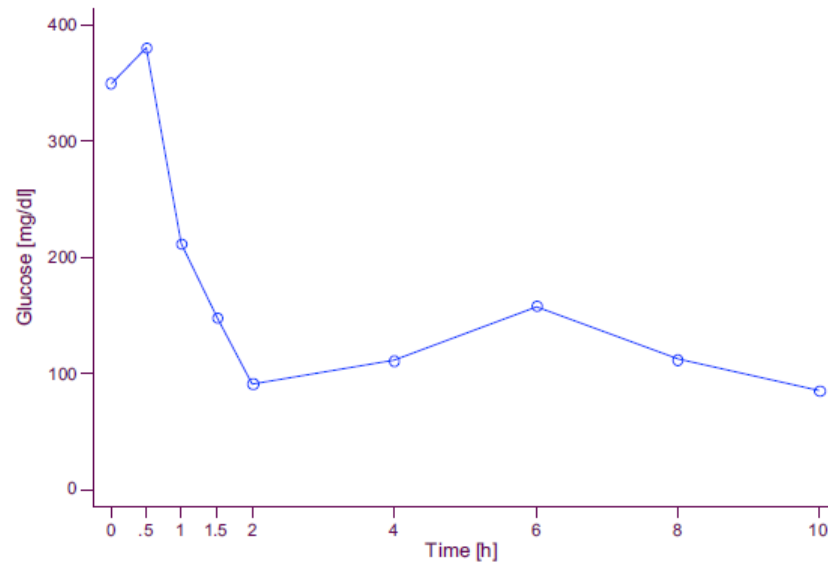


Fig. 1. Serial blood glucose measurements plotted against time. The dog received insulin (<1.0 U/kg per injection) and was fed at time zero. This dog is not insulin resistant even though initial blood glucose concentrations are high.

Cane diabetico insulino resistente

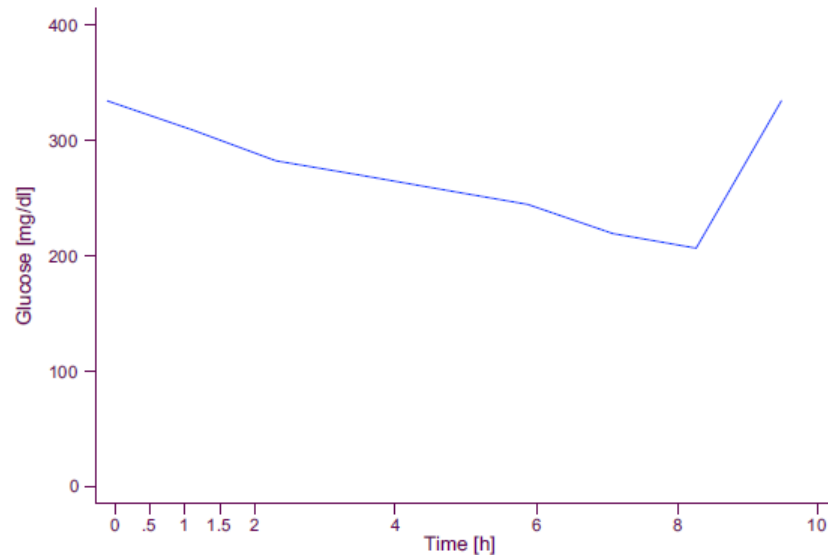
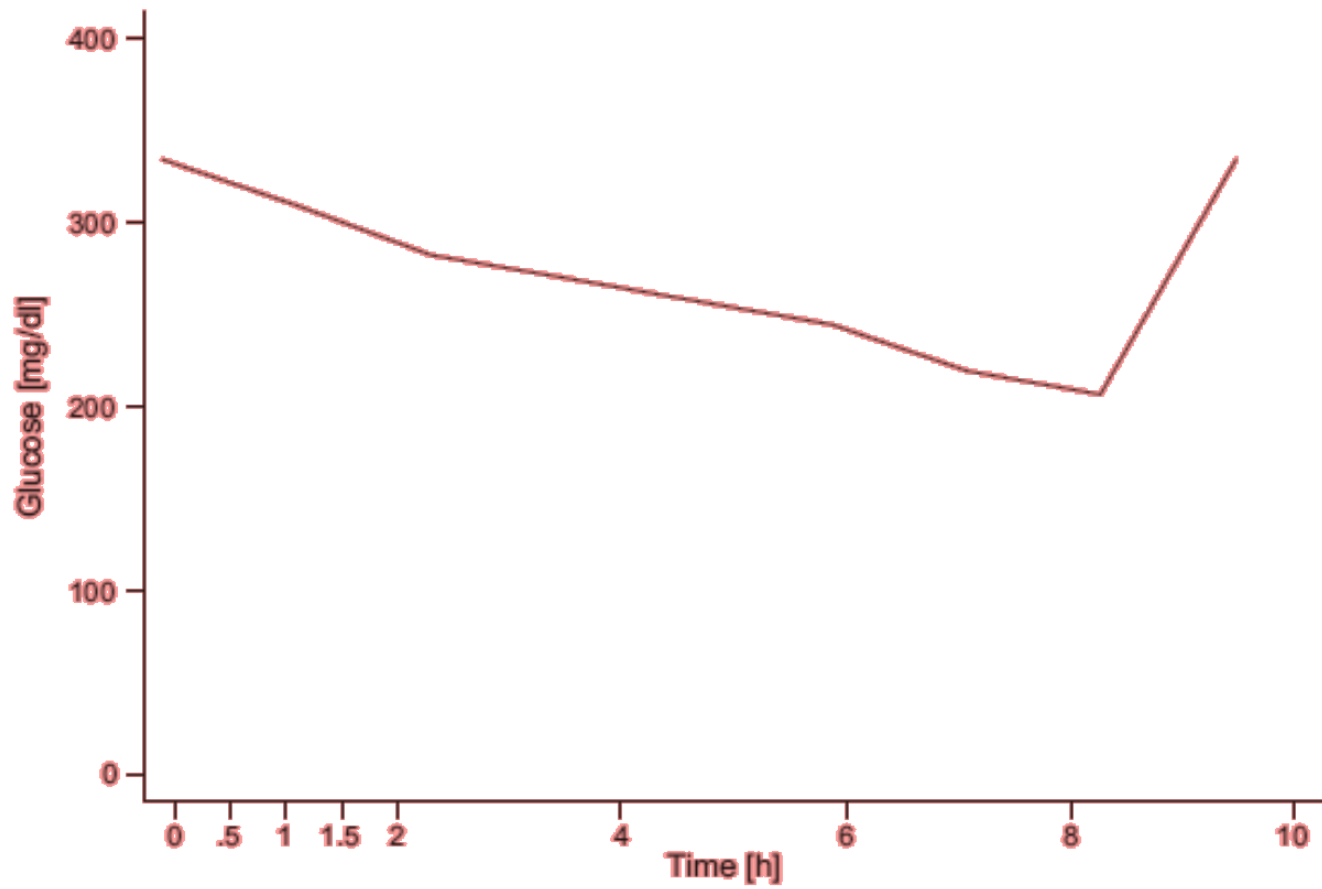


Fig. 2. Serial blood glucose measurements plotted against time. The dog received insulin (1.0 U/kg per injection) and was fed at time zero. This dog has insulin resistance because it has serially elevated blood glucose concentrations.



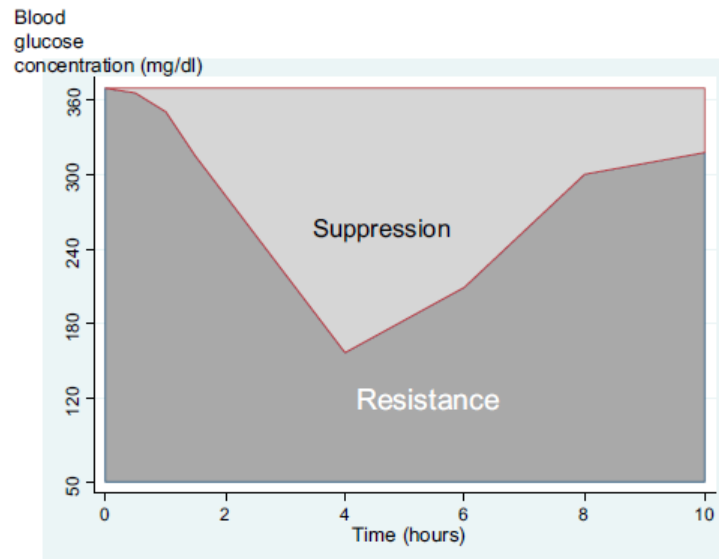
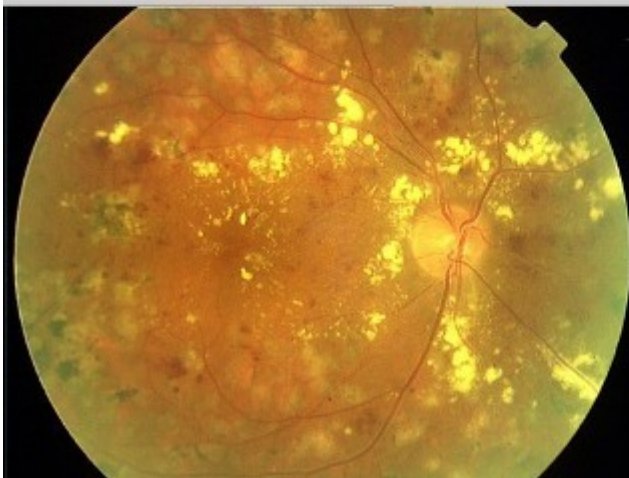
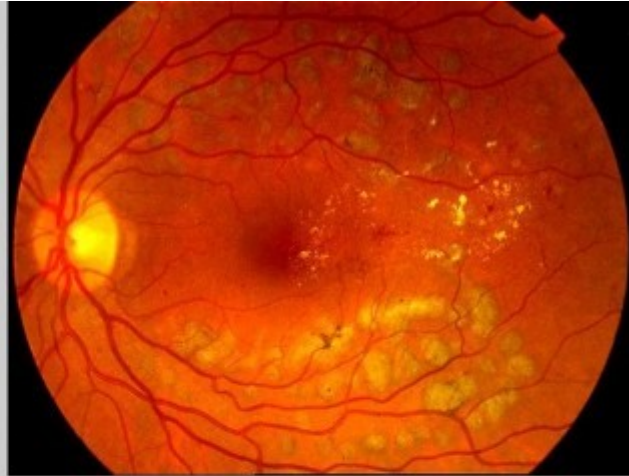
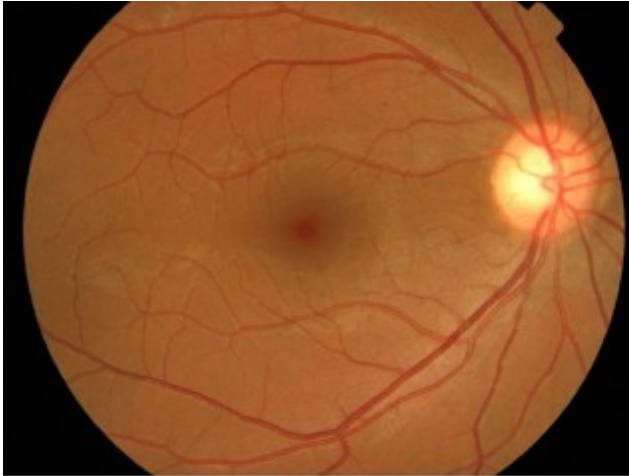


Fig. 3. A blood glucose curve plotted for each dog. The area of interest is defined as the rectangular region between two parallel lines drawn through the value of a blood glucose concentration of 50 mg/dL and through the point of maximal blood glucose concentration (just above 360 mg/dL for this dog). The vertical lines of each rectangle are drawn through time zero (the time of insulin administration and feeding) and 10 hours later. The area above the blood glucose curve (light gray), divided by the entire area of the rectangle is defined as the insulin-induced percent suppression of blood glucose concentration.

Sintomi diabete



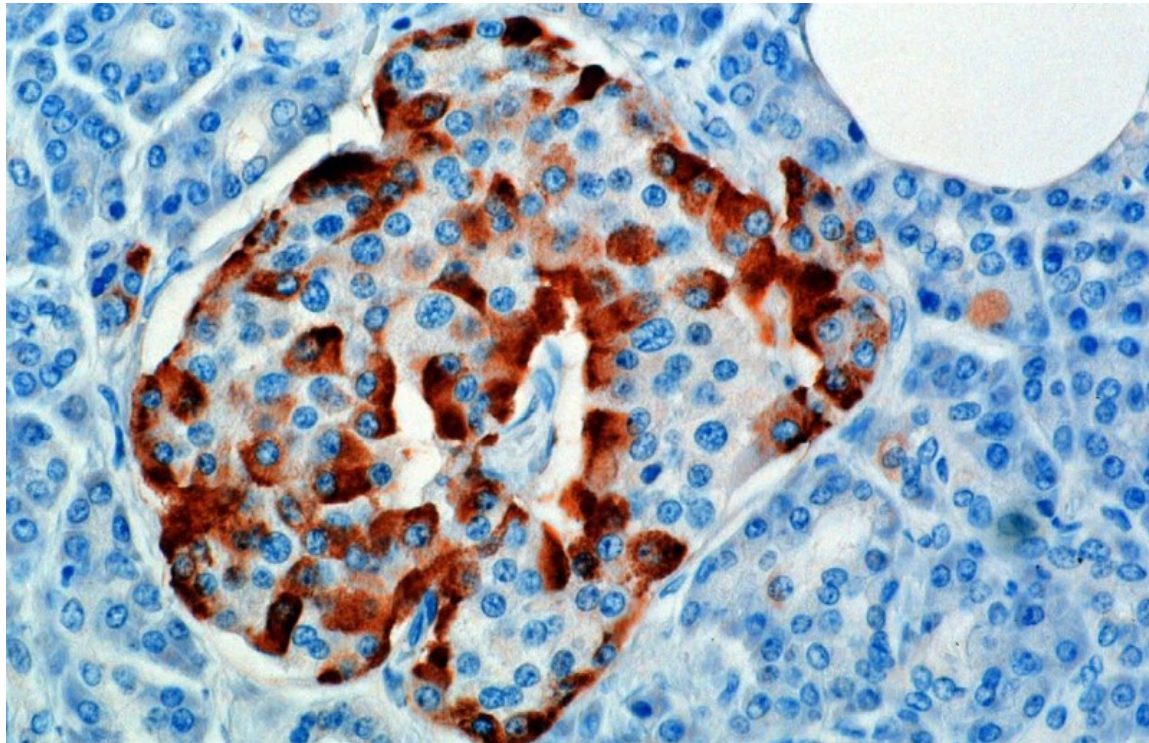




glucagone

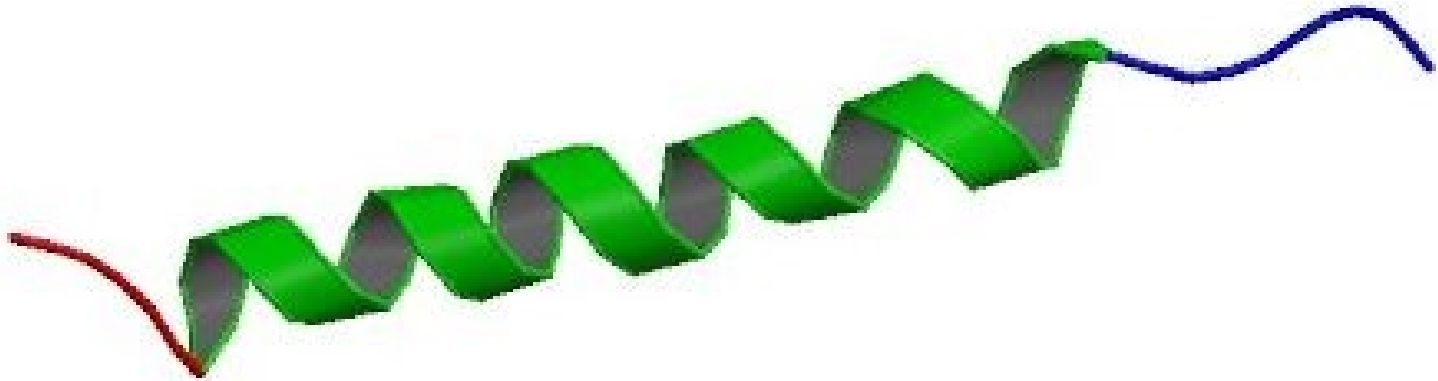
Secreto dalle cellule α delle isole pancreatiche

Ha un effetto IPERGLICEMIZZANTE



struttura

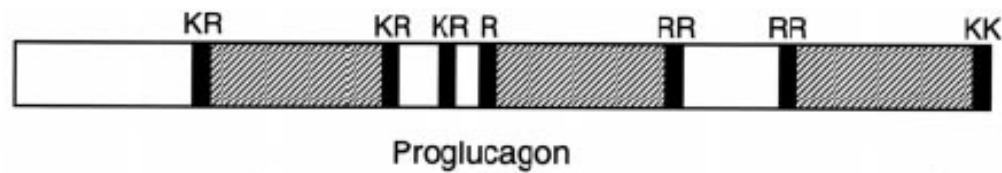
- È un polipeptide costituito da 29 aa, per un peso molecolare di 3.485 Da



- Prodotto come pro-glucagone (a partire dal gene *GCG*)

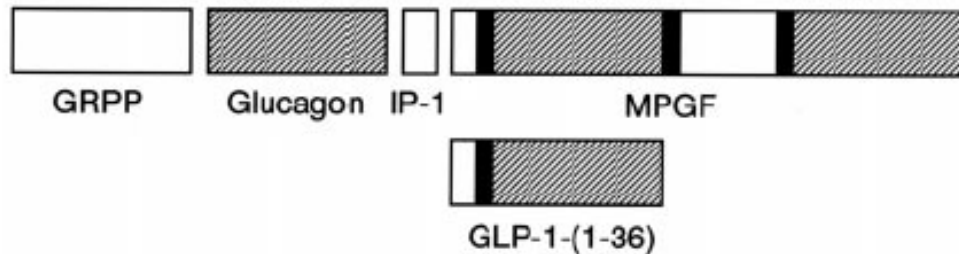
Pro-glucagone

- Il pro-glucagone viene prodotto anche dalle cellule L presenti nel tratto distale dell'ileo e nel colon.
- Il suo clivaggio porta alla produzione anche di:
 - a) Glicetina
 - b) Glicetin-related pancreatic polypeptide (GRPP)
 - c) Oxyntomodulin (OXM)
 - d) Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)
 - e) Glucagon-like peptide 2 (GLP-2)



A

α -Cell (Islets)



B

L-Cell (Intestine)

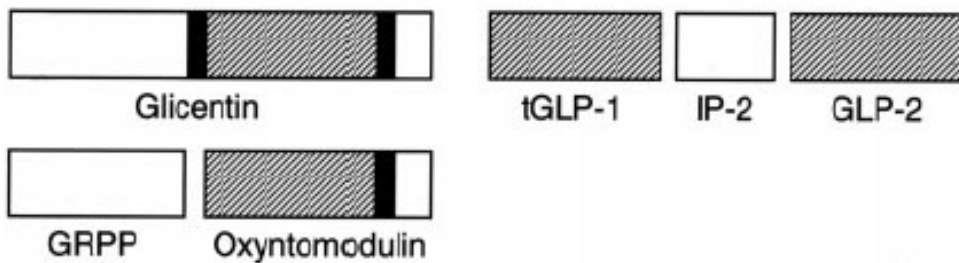


FIG. 1. Schematic representation of the structure and processing of proglucagon. *Panel A* shows the processing pattern in the pancreatic α -cell. The peptides shown are GRPP (proglucagon 1–30), glucagon (proglucagon 33–61), IP-1 (proglucagon 64–69), and MPGF (proglucagon 72–158). MPGF is only partially processed to GLP-1 (proglucagon 72–107). *Panel B* shows the peptide processing in the intestinal L-cell to generate glicentin (proglucagon 1–69), truncated GLP-1 (*tGLP-1*, proglucagon 78–107), IP-2 (proglucagon 111–122), and GLP-2 (proglucagon 126–158). Glicentin is partially processed to GRPP and oxyntomodulin (proglucagon 33–69).

Regolazione della secrezione

- Stimolazione:
 - IPOGLICEMIA
 - Adrenalina
 - Arginina
 - Alanina
 - Ach
 - CCK

Regolazione della secrezione

- Inibizione:
 - Somatostatina
 - Insulina (via GABA receptors)
 - Acidi grassi liberi nel sangue
 - Acidi chetonici nel sangue
 - urea

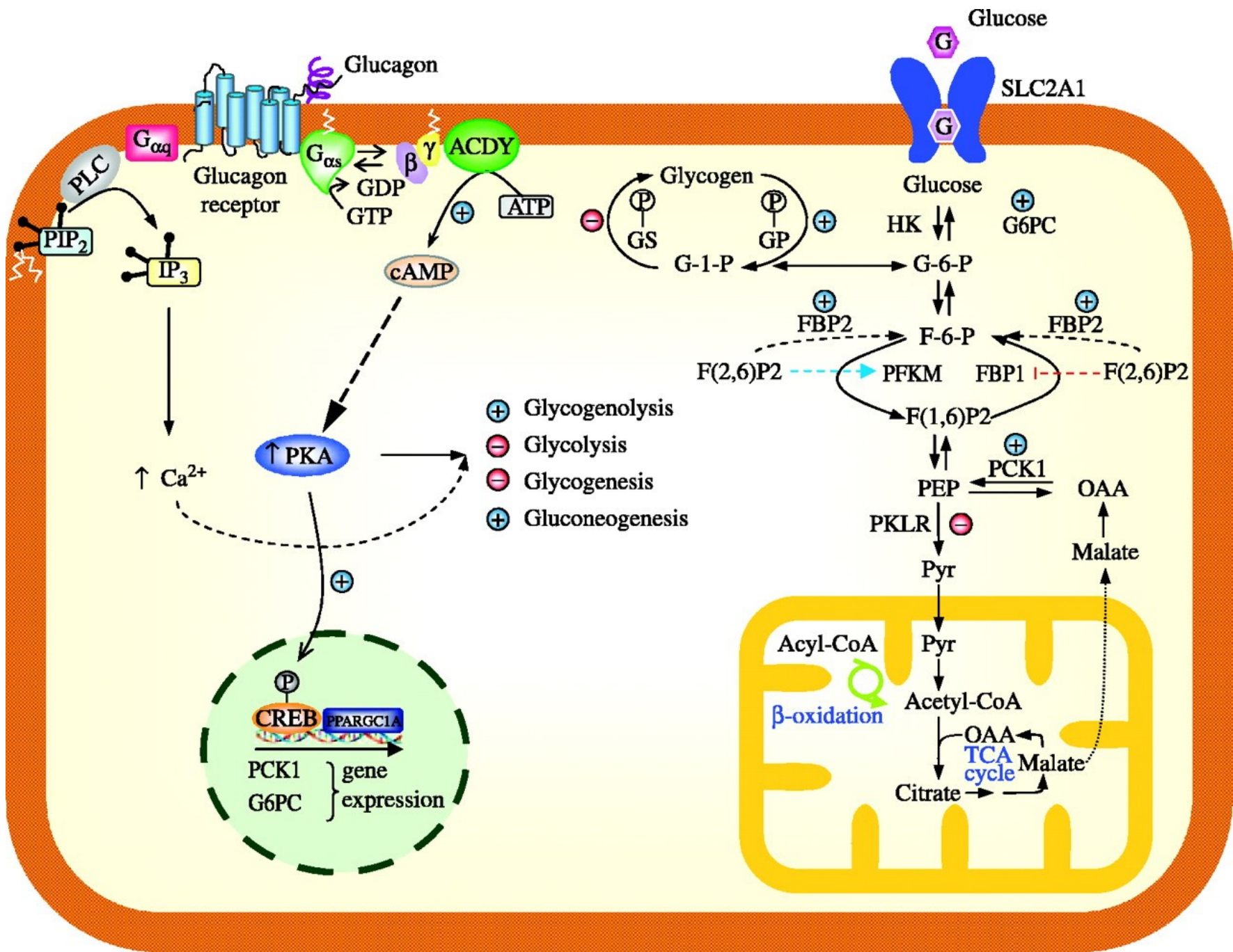
Meccanismo di azione

- Si lega ad uno specifico recettore (glucagon receptor)
- Il glucagon receptor è associato alle proteine G, la cui attivazione comporta un aumento del livello intracellulare di cAMP
- Il cAMP attiva la PKA che, a sua volta, modula l'azione degli enzimi target

Azioni metaboliche

- Provoca l'innalzamento della glicemia promuovendo:
 - A) GLUCONEOGENESI
 - B) GLICOGENOLISI

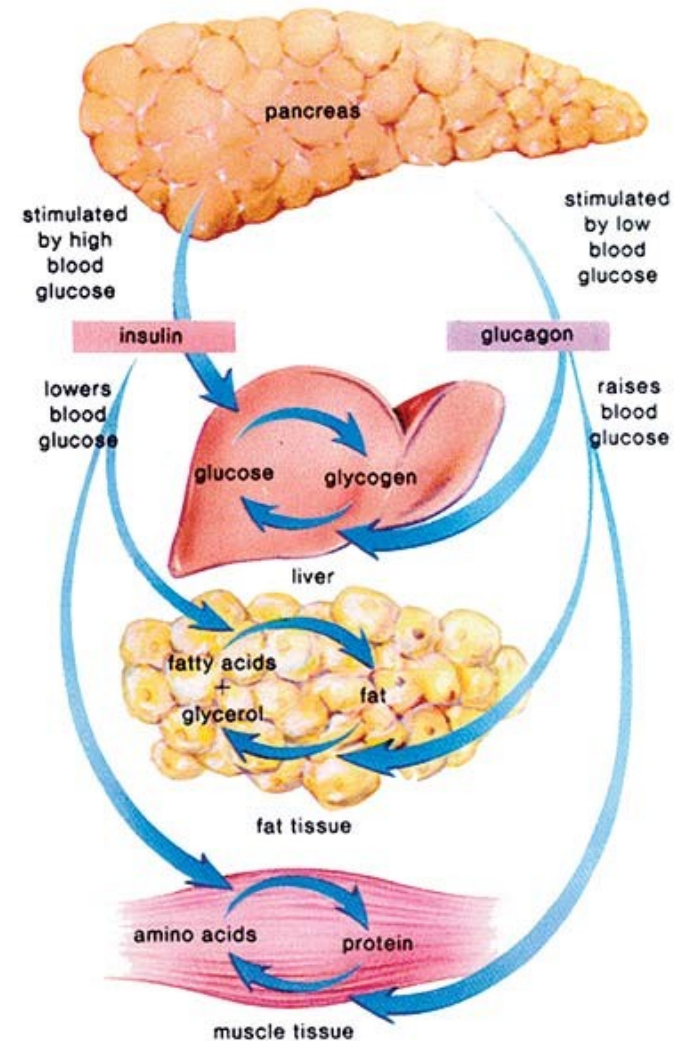
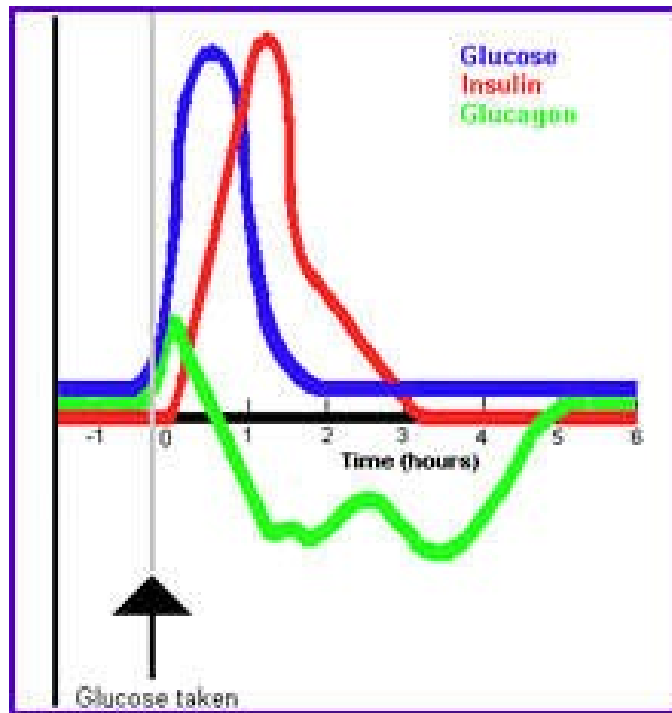
A livello epatico



Patologie della secrezione

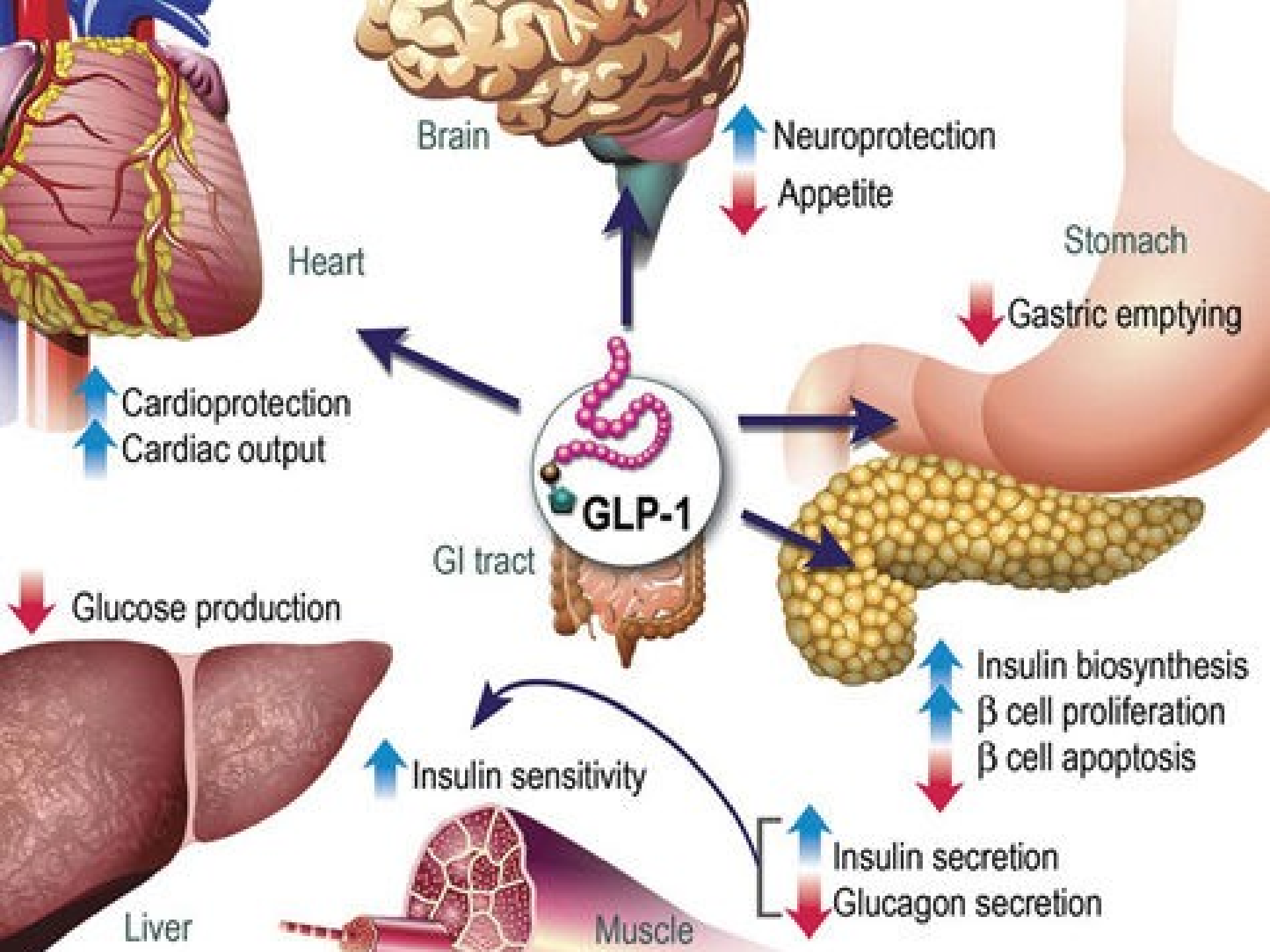
- glucagonomi

Integrazione nel controllo della glicemia



GLP-1

- aumenta la secrezione di insulina dal pancreas in modo glucosio-dipendente.
- diminuisce la secrezione di glucagone dal pancreas mediante impegno di una specifica proteina G.
- aumenta la sensibilità insulinica nelle cellule alfa e beta
aumenta l'espressione genica delle cellule beta di massa e l'insulina, l'elaborazione post-traslazionale e la secrezione.
- inibisce la secrezione di acido e lo svuotamento gastrico.
- diminuisce l'assunzione di cibo, dando senso di sazietà
- promuove la sensibilità all'insulina.



Brain

Neuroprotection
Appetite

Stomach

Gastric emptying

Heart

Cardioprotection
Cardiac output

GLP-1

GI tract

Insulin biosynthesis
 β cell proliferation
 β cell apoptosis

Glucose production

Insulin sensitivity

Insulin secretion
Glucagon secretion

Liver

Muscle