tilazione. La deacetilazione di PGC-1 rappresenta così un meccanismo chiave attraverso cui AMPK stimola l'attività di PGC-1 in cellule muscolari in coltura e nel muscolo scheletrico. È stato dimostrato che SIRT1 è il mediatore principale, anche se non l'unico, della capacità di AMPK di stimolare l'attivazione di PGC-1 e questo si traduce nella regolazione dei livelli di espressione dei geni del metabolismo mitocondriale, del metabolismo lipidico, nonché del consumo di O_2. Le azioni acute di AMPK sull'ossidazione lipidica alterano il bilancio tra NAD^+ cellulare e NADH e questo agisce come messaggero in grado di attivare SIRT1.
Questo studio rappresenta un passo in avanti nella comprensione dei meccanismi attraverso cui AMPK regola, a livello trascrizionale, la spesa energetica. L'implicazione di SIRT1 nella regolazione dell'attività trascrizionale di AMPK fornisce una possibile spiegazione per la sovrapposizione degli effetti metabolici degli attivatori di SIRT1 e di AMPK. L'interazione tra SIRT1 e AMPK potrebbe essere reciproca: gli agonisti specifici di SIRT1 (es. il resveratrolo) promuovono l'ossidazione degli acidi grassi e, indirettamente, attivano AMPK attraverso adattamenti metabolici. Pertanto, la regolazione interdipendente di SIRT1 e AMPK fornisce un meccanismo di amplificazione ottimizzato per l'omeostasi energetica in condizioni di bassa disponibilità di nutrienti. Nel complesso, questi risultati dimostrano, per la prima volta, che la relazione esistente tra AMPK e SIRT1 media l'effetto benefico della restrizione calorica sull'omeostasi metabolica e sulla sopravvivenza cellulare.

Articolo n. 2/il Diabete n. 2/Giugno 2009

Insulin signaling in alpha-cells modulates glucagon secretion in vivo.
Il segnale insulinico nelle cellule alfa-pancreatiche modula la secrezione del glucagone in vivo.

Cell Metab, 2009 Apr; 9(4): 350–361.

Kawamori D, Kurpad AJ, Hu J, Liew CW, Shih JL, Ford EL, Herrera PL, Polonsky KS, McGuinness OP, Kulkarni RN.

Riassunto
Il glucagone svolge un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi glucidica regolando la produzione epatica di glucosio sia in condizioni di normoglicemia sia di ipoglicemia. In questo studio è stato creato e caratterizzato un modello di topi geneticamente modificati privi del recettore insulinico nelle cellule alfa-pancreatiche (topi alfaIRKO), utile per chiarire direttamente il ruolo dell'insulina nella regolazione della secrezione del glucagone in vivo. *Topi maschi adulti alfaIRKO mostravano una leggera intolleranza ai carboidrati, iperglicemia e iperglucagonemia in fase post-prandiale e presentavano, in risposta alla stimolazione da parte della L-arginina, un incremento della secrezione del glucagone. Studi di clamp ipoglicemico iperinsulinemico hanno evidenziato una esaltata risposta del glucagone e una alterata risposta della noradrenalina allo stimolo ipoglicemico. I topi alfaIRKO mostravano anche un incremento della massa beta-cellulare età-dipendente. Inoltre, il silenziamento genico del recettore dell'insulina, ottenuto mediante l'utilizzo dell'siRNA in cellule InR1G che secernono glucagone, produceva un incremento della secrezione del glucagone, a complemento dei risultati* in vivo. *Nel complesso, questi risultati dimostrano il ruolo fondamentale del segnale insulinico all'interno dell'isola pancreatica nella regolazione della funzione delle cellule alfa sia in condizioni di normoglicemia sia di ipoglicemia.*

Commento
La regolazione della secrezione del glucagone coinvolge differenti fattori, tra cui il glucosio, la secrezione di sostanze ad azione paracrina prodotte dalle stesse isole del Langerhans e una complessa regolazione nervosa che si realizza attraverso il coinvolgimento del cervello e del sistema nervoso autonomico. È stato ipotizzato che l'insulina, secreta dalle cellule beta-pancreatiche, regoli, mediante un'azione paracrina sulle isole, la secrezione del glucagone da parte delle vicine cellule alfa-pancreatiche. Sebbene numerosi approcci *in vivo* e *in vitro* siano stati utilizza-

ti per comprendere il ruolo dell'azione paracrina dell'insulina secreta dalle cellule beta-pancreatiche, questi studi non mimano la situazione *in vivo*, in cui la direzione del flusso sanguigno dalle beta-cellule potrebbe influenzare la funzione delle alfa-cellule. Il modello murino alfaIRKO supera questi limiti e fornisce direttamente *in vivo* l'evidenza che lo spegnimento del segnale insulinico nelle cellule alfa-pancreatiche conduce a una condizione di iperglucagonemia e di intolleranza ai carboidrati.

L'insulina intra-insulare è stata implicata nella risposta controregolatoria necessaria per prevenire l'ipoglicemia. Per verificare direttamente il ruolo dell'insulina secreta dalle cellule beta-pancreatiche nel modello murino alfaIRKO, è stato utilizzato un modello sperimentale di ipoglicemia in cui veniva realizzato il clamp ipoglicemico iperinsulinemico. In presenza di ipoglicemia è stata evidenziata una riduzione significativa del rilascio di glucagone nei topi di controllo rispetto ai topi alfaIRKO, suggerendo che l'aumento dei livelli insulinemici in corso di clamp comporta la soppressione della secrezione di glucagone da parte delle alfa-cellule nei topi di controllo, ma non nei topi alfaIRKO. La mancata soppressione che si osserva in questi ultimi è probabilmente dovuta all'assenza del segnale insulinico nelle alfa-cellule che, a sua volta, determina una maggiore secrezione del glucagone in risposta all'ipoglicemia nonostante la contemporanea riduzione del tono simpatico (noradrenalina). La minore risposta noradrenergica nei topi alfaIRKO suggerisce che l'attivazione del segnale insulinico nelle alfa-cellule potrebbe essere collegata al cervello in modo che il sistema nervoso simpatico venga attivato per partecipare alla risposta all'ipoglicemia. Il topo alfaIRKO rappresenta quindi un utile modello animale per valutare se ulteriori segnali nervosi possono contribuire alla risposta controregolatoria del glucagone.

Infine, è stato osservato un incremento della massa beta-cellulare e una riduzione nella massa alfa-cellulare nei topi alfaIRKO. Dato il potenziale ruolo del glucagone nello sviluppo beta-cellulare, è convincente pensare che l'alterata funzione alfa-cellulare nei topi alfaIRKO direttamente o indirettamente influenzi la proliferazione beta-cellulare. D'altra parte, la riduzione delle alfa-cellule nei topi alfaIRKO più "anziani" potrebbe essere secondaria all'attenuazione del segnale insulinico che ha un effetto anti-apoptotico, conducendo a incremento della morte cellulare. Alternativamente, la transdifferenziazione da alfa- a beta-cellula, che coinvolge fattori trascrizionali specifici, potrebbe indurre un incremento della massa beta-cellulare a scapito delle alfa-cellule.

In conclusione, questo lavoro fornisce una evidenza diretta del ruolo del segnale insulinico nella regolazione della funzione alfa-cellulare *in vivo*. È stato proposto che l'insulino-resistenza nelle alfa-cellule possa contribuire alla disregolazione della secrezione del glucagone nei soggetti diabetici. Questi risultati forniscono una base per lo sviluppo di approcci terapeutici che hanno l'obiettivo di modulare la crescita e la funzione alfa-cellulare per il miglioramento dell'omeostasi glucidica nei pazienti con diabete tipo 1 o tipo 2.