

INSULINA

Negli ultimi anni l'insulina ha assunto un ruolo chiave nel doping, tanto da essere inserita dal CIO nella classe E della lista delle sostanze vietate e dei metodi proibiti, riguardante gli Ormoni peptidici, le sostanze ad azione mimetica ed analoghi (Fig. 1).

L'insulina è un ormone proteico formato da 51 aminoacidi ordinati in 2 catene A e B, unite da ponti disolfuro. Viene secreta dalle cellule β delle isole del Langerhans, situate nel pancreas, in risposta a vari stimoli fisiologici.

L'insulina gioca un ruolo chiave nell'omeostasi del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine, insieme al glucagone, altro importante ormone secreto dalle cellule α del Langerhans (Fig. 2).

Una volta sintetizzata nelle cellule β del pancreas, l'insulina viene immagazzinata all'interno di granuli intracellulari, dove forma un complesso insolubile con lo zinco.

In risposta ad uno stimolo appropriato, i granuli adiacenti alla membrana si fondono con essa, rilasciando nel circolo ematico l'insulina contenuta.

Il più importante stimolo per la secrezione di insulina è il glucosio ematico, che viene trasportato nelle cellule β del pancreas attraverso uno specifico carrier chiamato GLUT-2,

All'interno della cellula pancreatica il glucosio viene metabolizzato attraverso il processo della glicolisi che alla fine produrrà molecole di ATP.

L'aumentato livello intracellulare di ATP determina la chiusura dei canali per l'uscita degli ioni potassio, la cui concentrazione aumentata determina una depolarizzazione della membrana delle cellule beta e conseguente apertura dei canali per l'ingresso di calcio ioni.

L'aumento del calcio intracellulare dà inizio alla secrezione di insulina.

La secrezione dell'insulina può essere modulata da numerosi altri fattori, come

- Uno importante è la modulazione da parte dei recettori beta2 per le catecolamine adrenalina e noradrenalina, presenti sulle membrane delle cellule β del Langerhans.

Infatti, i recettori beta2 attivati aumentano, attraverso la proteina Gs stimolano la

produzione di AMP ciclico che fosforilando la protein kinasi A determina un aumento della concentrazione di calcio intracellulare, dunque il rilascio dell'insulina.

Per questo sia un aumentato tono dell'attività del sistema nervoso simpatico, il cui neurotrasmettitore è la noradrenalina, che un'aumentata attività del surrenalica come accade in condizioni di stress, con forte rilascio di adrenalina, favoriscono la secrezione di questo ormone dal pancreas. Inoltre i farmaci beta 2 stimolanti selettivi come il salbutamolo o l'isoprenalina, possono essere utilizzati, fra l'altro, anche per favorire la produzione di insulina.

Altri importanti fattori stimolanti la produzione di insulina sono il glucagone, e gli ormoni gastrointestinali, come la gastrina e la colecistochinina, rilasciati nel sangue durante la digestione, per ridurre i livelli ematici di glucosio soprattutto dopo un pranzo (Fig. 3).

Il meccanismo d'azione dell'insulina è legato alla sua interazione con specifici recettori di tipo tirosinchinasico, posti sulla membrana della maggior parte dei tessuti, anche se gli effetti biologici determinati da questi complessi insulina - recettore sono stati individuati solo in pochi tessuti bersaglio come fegato, muscolo e le cellule adipose.

Il recettore completo per l'insulina è costituito di due dimeri. L'insulina si lega alla subunità extracellulare del recettore, e questo legame determina l'attivazione, cioè l'autofosforilazione, di quella intracellulare contenente una tirosinchinasi. L'autofosforilazione di essa favorisce l'aggregazione dell'altro dimero del recettore con una maggiore stabilizzazione del suo stato attivato. Inoltre, la forma tetramerica lega con un'affinità molto più alta l'ormone.

La tirosinchinasi attivata fosforila a sua volta delle proteine effettrici, in particolare l'IRS-1 (insulin receptor substrate) che determina la traslocazione di certe proteine, come il trasportatore del glucosio GLUT-4, da siti di riserva all'interno della cellula, alla membrana cellulare incrementando così la captazione del glucosio dal circolo ematico agli adipociti, ai muscoli ed alle cellule epatiche e quindi la sua concentrazione in questi tessuti.

Inoltre, l'attivazione del recettore tirosinchinasico determina un'induzione dell'espressione genica per la sintesi degli enzimi coinvolti nel metabolismo cellulare (Fig. 4).

Effetti dell'insulina

L'insulina promuove il deposito di glucosio e di grasso, entrambi fonti di energia, all'interno di cellule bersaglio specializzate ed influenza la crescita cellulare e le funzioni metaboliche di molti tessuti.

Nel fegato, l'insulina

- aumenta l'accumulo di glucosio sotto forma di glicogeno
- e inibisce i processi catabolici associati all'assorbimento del cibo, come la glicogenolisi, la chetogenesi e la trasformazione degli aminoacidi in glucosio, portando così la cellula in uno stato di anabolismo.
- Inoltre, l'insulina riduce il catabolismo proteico,
- la produzione di AMP ciclico,
- promuove la sintesi di trigliceridi.

Nel muscolo, l'insulina

- aumenta la sintesi proteica, perché incrementa il trasporto di aminoacidi, che sono così disponibili per essere assemblati a formare le proteine strutturali importanti per la struttura del muscolo.

Questa azione anabolizzante dell'insulina sul metabolismo proteico, è effettuata in sinergismo con l'ormone della crescita, GH, secreto dall'ipotalamo in risposta a stimoli ipoglicemici.

- Inoltre, aumenta la sintesi di glicogeno, perché incrementa il trasporto di glucosio nelle cellule,
- ed induce la glicogeno - sintetasi.

In definitiva, tutti questi processi cooperano per ridurre i livelli ematici di glucosio ed incrementare i suoi depositi nella cellula epatica e muscolare sotto forma di glicogeno, polimero di riserva energetica fondamentale per l'organismo.

Nel tessuto adiposo, l'insulina

- aumenta il deposito di trigliceridi

L'insulina ha infatti notevoli effetti sul metabolismo lipidico. E' un potente agente antilipolitico, inibisce l'idrolisi e promuove la sintesi degli acidi grassi liberi, sia negli adipociti che nel fegato (Fig. 5).

Una delle fonti più preziose di energia per il muscolo è rappresentata dal glucosio.

Il glucosio può essere presente nella cellule, sia entrando direttamente dal sangue dove circola pronto per l'uso, che derivando dalla scissione del glicogeno già immagazzinato nella stessa cellula muscolare.

Infatti, durante la prestazione sportiva, il glucosio libero viene rapidamente utilizzato dalla cellula per fornire molecole energetiche, sotto forma di ATP. Parallelamente altre molecole di glucosio vengono, in parte, fornite direttamente dalle riserve di glicogeno della cellula muscolare, in parte, immesse nel circolo ematico in seguito all'idrolisi del glicogeno epatico.

Il glicogeno muscolare rappresenta, quindi, il fattore limitante per il compimento dello sforzo fisico, e pertanto la sua deplezione è direttamente responsabile dell'insorgenza della fatica.

E' quindi importante reintegrare rapidamente le scorte di glicogeno, nelle fasi successive ad un intenso sforzo fisico, per avere una riserva di energia sempre elevata.

Per questo motivo, l'alimentazione, in particolare l'apporto glucidico, sia nel periodo precedente la gara che in quello successivo, rappresenta un fattore importante nella performance dell'atleta.

Nei giorni precedenti e nel periodo successivo la prestazione atletica, si dovrebbero preferire alimenti ad alto contenuto di zuccheri complessi, come l'amido, sia perché in grado di fornire discrete quote di glucosio, sia perché in grado di reintegrare le riserve di glicogeno consumato. Invece, nei momenti precedenti lo sforzo fisico, così come in quelli immediatamente successivi, sono più indicati gli zuccheri semplici, come le maltodestrine, il fruttosio ed il glucosio. Essi possono essere utilizzati più prontamente dalla cellula muscolare per produrre ATP, necessario per la contrazione muscolare (Fig. 6).

L'insulina viene assunta dagli atleti per favorire l'utilizzo dei carboidrati, introdotti con una dieta opportuna, nelle fasi precedenti e successive la prestazione sportiva.

Inoltre, aumentando la captazione degli aminoacidi nel muscolo, essa favorisce la sintesi delle proteine, ripristinando la struttura delle fibre muscolari usurate durante lo sforzo fisico.

Su questi presupposti si basa l'uso dell'insulina nel doping, pratica che in questi ultimi anni si sta diffondendo largamente nel mondo sportivo.

L'insulina viene somministrata per via sottocutanea o intramuscolare; essendo infatti un ormone polipeptidico, in seguito a somministrazione orale, subirebbe una rapida inattivazione da parte degli enzimi proteolitici, presenti nel tratto gastro-intestinale.

In base alla durata d'azione le insuline in commercio sono classificate in tre categorie: preparazioni rapide, lente ed ultralente.

Un'alternativa all'uso della insulina esogena è rappresentata dalla possibilità di stimolare fortemente la produzione di insulina endogena, attraverso vari modi:

- un forte allenamento fisico associato ad una dieta ricca di carboidrati,
- l'assunzione dell'ormone della crescita che rappresenta un forte stimolo alla produzione di insulina dal pancreas, potenziandone così l'effetto anabolizzante (Fig. 7)

Effetti tossici

L'uso indiscriminato di insulina può però favorire la comparsa di numerosi effetti tossici: il pericolo più frequente per l'atleta è rappresentato dalla comparsa di crisi ipoglicemiche, provocate da dosi troppo alte di ormone, sforzi fisici troppo intensi o insufficiente apporto di carboidrati. Le crisi sono caratterizzate da irrequietezza, vomito, sudorazione, fino a coma e morte.

In seguito all'uso prolungato, l'insulina può causare effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare, come ipertrofia ed aritmie cardiache, ipertensione arteriosa, edemi tissutali. I danni epatici e quelli encefalici rappresentano però le complicazioni più gravi. Infine si possono manifestare reazioni di ipersensibilità e lipodistrofia. Quest'ultima può comparire nella sede di iniezione, per atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo (Fig. 8).

