

In conclusione, questi dati indicano che il DMT1 indotto nei topi mediante iniezione di STZ può essere convertito in un disordine asintomatico, benigno e non catabolico mediante l'eliminazione dell'azione del glucagone. Questi studi supportano l'utilità clinica dello sviluppo di potenti antagonisti del recettore del glucagone o di soppressori del glucagone capaci di eliminare la componente letale del DMT1 dipendente dal glucagone.

Articolo n. 2

Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *L'insulina cerebrale controlla la lipolisi e la lipogenesi del tessuto adiposo.*

Cell Metabolism 13: 183–194, 2011.

Scherer T, O'Hare J, Diggs-Andrews K, Schweiger M, Cheng B, Lindtner C, Zielinski E, Vempati P, Su K, Dighe S, Milsom T, Puchowicz M, Scheja L, Zechner R, Fisher SJ, Previs SF, Buettner C.

Riassunto

La disfunzione del tessuto adiposo bianco (WAT) gioca un ruolo chiave nella patogenesi del diabete mellito tipo 2 (DMT2). La lipolisi non controllata del WAT causa un incremento del rilascio degli acidi grassi che conduce a insulino-resistenza e lipotossicità, mentre l'alterazione della lipogenesi de novo nel WAT riduce la sintesi di alcuni tipi di acidi grassi ad azione insulino-sensibilizzante, come il palmitoleato. In questo lavoro i ricercatori hanno dimostrato che l'insulina infusa nell'ipotalamo mediobasale (MBH) di ratti Sprague-Dawley induce un aumento dell'espressione di proteine lipogeniche del WAT, inattiva la lipasi ormono-sensibile (HSL) e sopprime la lipolisi. Al contrario, i topi che mancano del recettore insulinico a livello di questi neuroni presentano una lipolisi non controllata e una ridotta lipogenesi de novo nel WAT. Così, l'azione dell'insulina a livello cerebrale - e in particolare a livello ipotalamico - gioca un ruolo centrale nella funzionalità del WAT.

Commento

Il WAT è un organo importante per l'omeostasi glucidica e lipidica dell'intero organismo. Ha il compito di ridurre e depositare i lipidi circolanti, proteggendo così gli altri organi dall'accumulo ectopico di lipidi. Inoltre, rappresenta un'importante fonte di adipochine (come la leptina e l'adiponectina) e di mediatori dell'infiammazione (come il TNF- α e l'IL-6) che, circolando, possono alterare il segnale insulinico in organi a distanza, incluso l'ipotalamo. Durante il digiuno il WAT è la fonte principale di acidi grassi non esterificati, substrati energetici per il muscolo e per il fegato. La lipolisi non controllata durante lo stato assorbitivo induce lipotossicità e un basso grado di infiammazione che, comunemente, si associano all'obesità e al diabete. Infine, la lipogenesi *de novo* nel WAT produce alcuni tipi di acidi grassi ad azione insulino-sensibilizzante come il palmitoleato.

Questo studio dimostra che l'azione insulinica a livello cerebrale, in particolare a livello ipotalamico, è un regolatore critico del metabolismo del WAT. I ricercatori hanno dimostrato, infatti, che l'insulina a livello cerebrale è in grado di frenare la lipolisi e di favorire la lipogenesi *de novo* del tessuto adiposo. Al contrario, l'alterazione del segnale insulinico cerebrale e ipotalamico incrementa il flusso lipolitico e riduce la lipogenesi *de novo*, ostacolando la produzione del palmitoleato e determinando uno stato di insulino-resistenza.

Diversi studi condotti sia nell'uomo sia nell'animale hanno mostrato che la capacità lipogenica del tessuto adiposo è alterata in presenza di obesità e diabete. Questa alterata regolazione della lipogenesi del WAT potrebbe essere in parte collegata all'insulino-resistenza cerebrale. Inoltre, i risultati di questo lavoro suggeriscono che l'insulina svolge a livello cerebrale un'importante azione anabolica nel mantenimento del WAT, azione che risulta essere indipendente, seppur complementare, agli effetti diretti dell'ormone sugli adipociti. A supporto di questo concetto, uno studio recente ha mostrato che la presenza del recettore insulinico a livello cerebrale è estremamente importante per prevenire la lipodistrofia nei topi. Lo stesso studio ha evidenziato che l'infusione cronica intracerebro-

ventricolare di insulina conduce a un incremento della massa grassa e alla ipertrofia degli adipociti, probabilmente grazie all'aumento della lipogenesi. È possibile che anche la regolazione della lipolisi del WAT si realizzi attraverso il segnale insulinico cerebrale. Questa conclusione è sostenuta da risultati di esperimenti in cui la denervazione del WAT non causa alcun cambiamento dell'espressione proteica lipogenica, ma annulla completamente l'attivazione della HSL, conducendo a un incremento del tessuto adiposo di deposito.

Tuttavia, questo studio solleva diversi quesiti. Uno di questi è quale sottotipo neuronale del SNC e dell'ipotalamo media gli effetti dell'insulina sulla regolazione del metabolismo del WAT. Sono stati generati diversi modelli sperimentali di neuroni privi del recettore insulinico. Dai risultati ottenuti da questi vari modelli sperimentali sembrerebbe che gli effetti dell'insulina cerebrale non sono spiegati da una singola popolazione neuronale, ma piuttosto da un intricato e correntemente poco chiarito circuito neuronale in cui, in alcuni casi, il segnale insulinico in un tipo neuronale può anche antagonizzare gli effetti del segnale insulinico in un'altra popolazione neuronale. Infine, è da stabilire se condizioni in cui il segnale insulinico è compromesso, come quando vi sia una alimentazione ricca di grassi saturi, nelle patologie infiammatorie croniche o nell'obesità, possano modificare il controllo della lipolisi e della lipogenesi *de novo* nel WAT per una alterata azione insulinica a livello ipotalamico.

