

Effetti extraglicemici dell'insulina

Paolo Tessari, Alessandra Cosma, Lucia Puricelli, Renato Millions, Antonio Tiengo

Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Padova

Fin dall'inizio della scoperta dei suoi effetti glicemici, l'insulina ha rivelato, via via, uno spettro di attività sia metaboliche sia extrametaboliche che sono ancora in via di definizione e di scoperta e che appaiono sempre più ampie. La molteplicità degli effetti dell'ormone viene schematicamente riportata nella Tabella 1. Data la complessità dell'argomento, nella presente rassegna verranno discussi solamente alcuni di tali effetti. In particolare, verrà trattata concisamente l'azione dell'insulina sul metabolismo lipidico (soprattutto di inibizione della lipolisi e di stimolazione della lipogenesi), sul metabolismo proteico (inibizione della proteolisi, sia nell'organismo *in toto* sia a livello dei singoli tessuti e stimolazione della sintesi di alcune proteine), sull'equilibrio elettrolitico di sodio e potassio, sul metabolismo dell'acido urico, e sulla stimolazione della termogenesi.

Tutti gli effetti dell'insulina, soprattutto metabolici ma anche extrametabolici, passano attraverso una complessa cascata di segnali intracellulari, illustrata nella Figura 1. Brevemente, il legame dell'insulina con il recettore porta alla fosforilazione sia del recettore insulinico sia dell'IRS-1 (*insulin responsive substrate*), con fosforilazione in tirosina che porta poi alla formazione e attivazione della PI3-chinasi e alla produzione di PI3-P (fosfoinositolo trifosfato) (1). Il PI3-P è quindi il mediatore intracellulare centrale dell'effetto dell'ormone. Più a valle, gli effetti metabolici dell'insulina avvengono attraverso la stimolazione di AKT, mentre gli effetti sulla crescita cellulare e sull'espressione genica passano attraverso la stimolazione della MAPK chinasi. Esistono dei *cross-talk* tra queste due principali vie di segnale intracellulare, che esulano dagli scopi di questa breve rassegna.

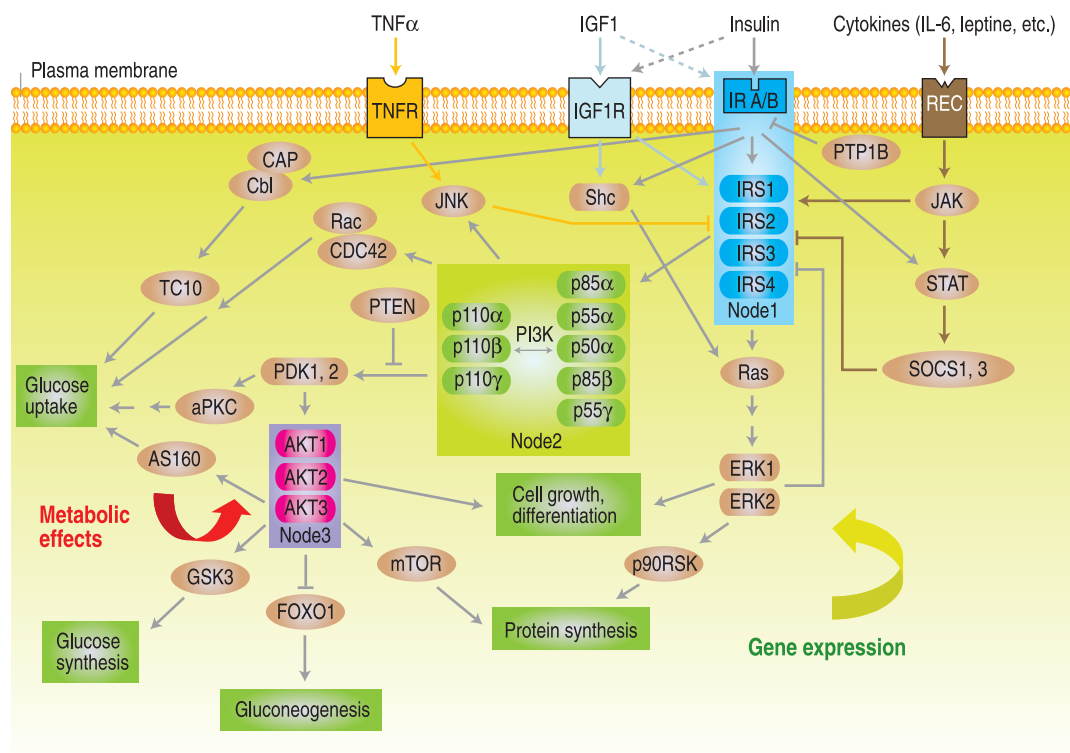
Tabella 1 **Effetti extraglicemici dell'insulina**

Inibizione della lipolisi
Stimolazione della lipogenesi
Inibizione della proteolisi
Stimolazione della sintesi proteica
Antinatriuresi, ipopotassiemia, antiuricosuria
Termogenesi ($\uparrow$ Ox CHO, $\downarrow$ Ox Lipidi & Proteine)
Iperpolarizzazione
Vasodilatazione
Perossidazione (stimolazione dell'ossidasi NADPH-dipendente e produzione di H_2O_2)
Antiaggregazione piastrinica
Antifibrinolisi
Emoconcentrazione
Effetti sul sistema nervoso centrale e autonomico
Crescita cellulare

Effetti dell'insulina sul metabolismo lipidico

L'insulina, somministrata *in vivo*, ha un effetto di riduzione della trigliceridemia, di *up-regulation* dei recettori epatici per l'LDL e di riduzione del catabolismo dell'HDL (2-4). Ciò comporta un aumentato trasferimento di LDL-colesterolo dalla periferia al fegato. L'insulina, inoltre, riduce la lipolisi, come dimostrato dalla riduzione della concentrazione degli acidi grassi liberi (FFA). Tale effetto rappresenta il risultato finale dell'inibizione esercitata dall'ormone a livello della lipoprotein-lipasi epatica e delle lipasi ormono-sensibili del tessuto adiposo, che comporta quindi una riduzione dell'immissione in circolo degli FFA (2-4). L'insulina d'altra parte ha un effetto di stimolazione della lipoprotein-lipasi vascolare, e ciò determina un'idrolisi di chilomicroni e di LDL circolanti con rila-

Figura 1 Rappresentazione schematica dei mediatori intracellulari della trasmissione del segnale insulinico



Viene in particolare evidenziata la via che porta agli effetti metabolici dell'insulina (attraverso la stimolazione della PI3-K) e quella che porta agli effetti prevalenti sull'espressione genica e la crescita cellulare (attraverso la stimolazione della MAPK).
(Mod. da Ref 1: Taniguchi CM, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006 Feb;7:85-96).

scio di FFA che, a loro volta, rientrano nel pool degli FFA e (in parte) vengono riesterificati con alfa-glicerolfosfato nella sintesi tissutale dei trigliceridi. Il risultato finale netto di tali complessi effetti *in vivo* si traduce in una riduzione degli FFA.

L'effetto anti-lipolitico dell'ormone passa attraverso l'attivazione della PI3-chinasi, con stimolazione della fosfodiesterasi che porta al catabolismo dell'AMP-ciclico e quindi alla mancata attivazione tramite proteinchinasi-A (PKA) delle lipasi ormono-sensibili del tessuto adiposo. Nella Figura 2 vengono riportati schematicamente gli effetti dell'ormone sulla secrezione delle lipoproteine a livello epatico (a sinistra) e, a destra, vengono indicate le tappe della lipogenesi stimulate dall'insulina.

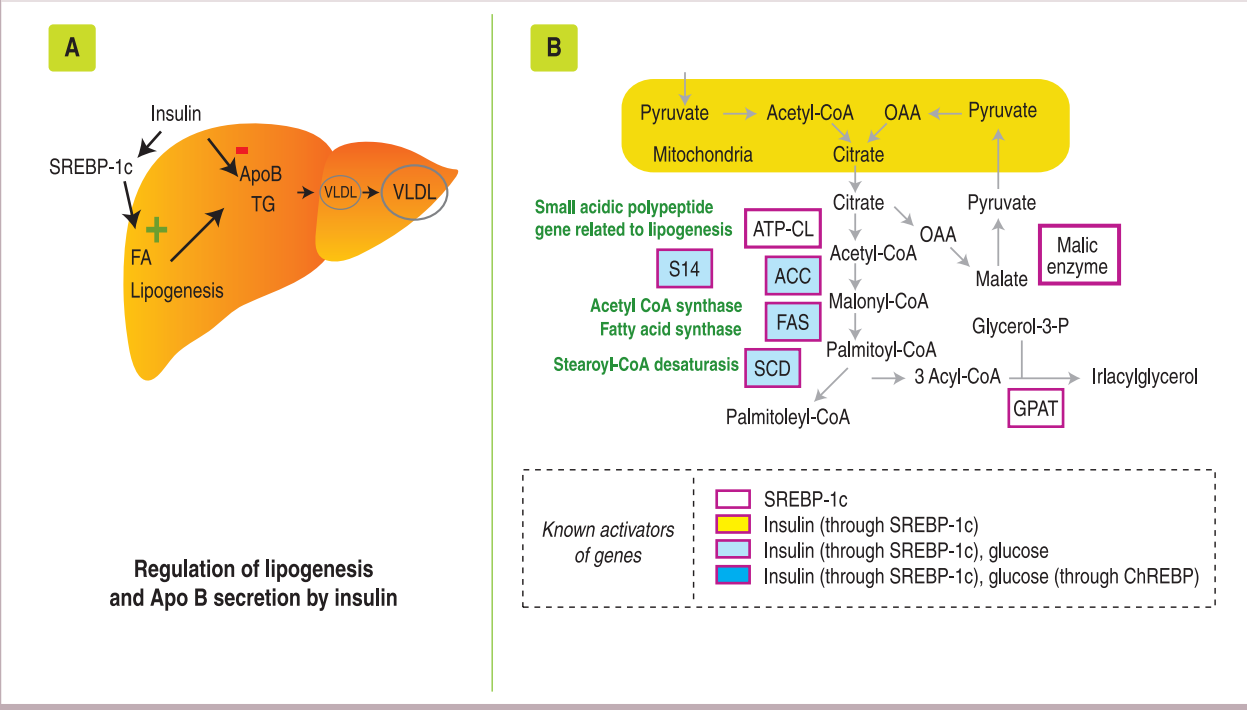
Va innanzitutto ricordato che gli effetti dell'ormone di stimolazione su alcuni enzimi importanti per la lipogenesi passano attraverso l'attivazione di un recettore intracellulare che determina un aumento della attività di alcuni enzimi-chiave della lipogenesi. Tale recettore è costituito dalla SREBP (*sterol responsive element binding protein*) e la sua attivazione porta alla stimolazio-

ne della acetil CoA carbossilasi, della *fatty acid synthase* (FAS) e del gene di un nuovo polipeptide acido a basso peso molecolare (S14), correlato alla lipogenesi. Va inoltre sottolineato che, nel fegato, la piruvico-deidrogenasi lavora quasi esclusivamente a favore della lipogenesi. Il prodotto finale di tali tappe metaboliche è appunto la produzione di grassi a lunga catena.

A livello della produzione di lipoproteine, l'insulina da un lato aumenta la sintesi della componente lipidica delle lipoproteine come ricordato sopra, mentre dall'altro esercita un effetto, abbastanza inaspettato, sulla sintesi di apolipoproteina B (Apo B) (4), inducendone il catabolismo a livello intraepatico e riducendo quindi direttamente la secrezione in circolo di Apo B.

Un altro importante sito di regolazione è rappresentato dalla stimolazione della sintesi del malonil coenzima A (per stimolazione dell'acetil CoA carbossilasi) che determina a sua volta un'inibizione della carnitina palmitoil transferasi-1 e conseguente riduzione del flusso di acidi grassi all'interno dei mitocondri e inibizione della chetogenesi (2, 3).

Figura 2 (A) Stimolazione da parte dell'insulina sulla lipogenesi (tramite attivazione della SREBP-1c) e di inibizione della secrezione di Apo B. (B) Le principali tappe della lipogenesi stimulate dall'ormone (a destra, riquadri in azzurro)



(Mod. da Ref. 3 & 4: Foulfelle F, Ferre P. *Biochem J.* 2002;366(Pt 2):377-91; Ginsberg HN, et al. *Arch Med Res* 2005;36:232-40).

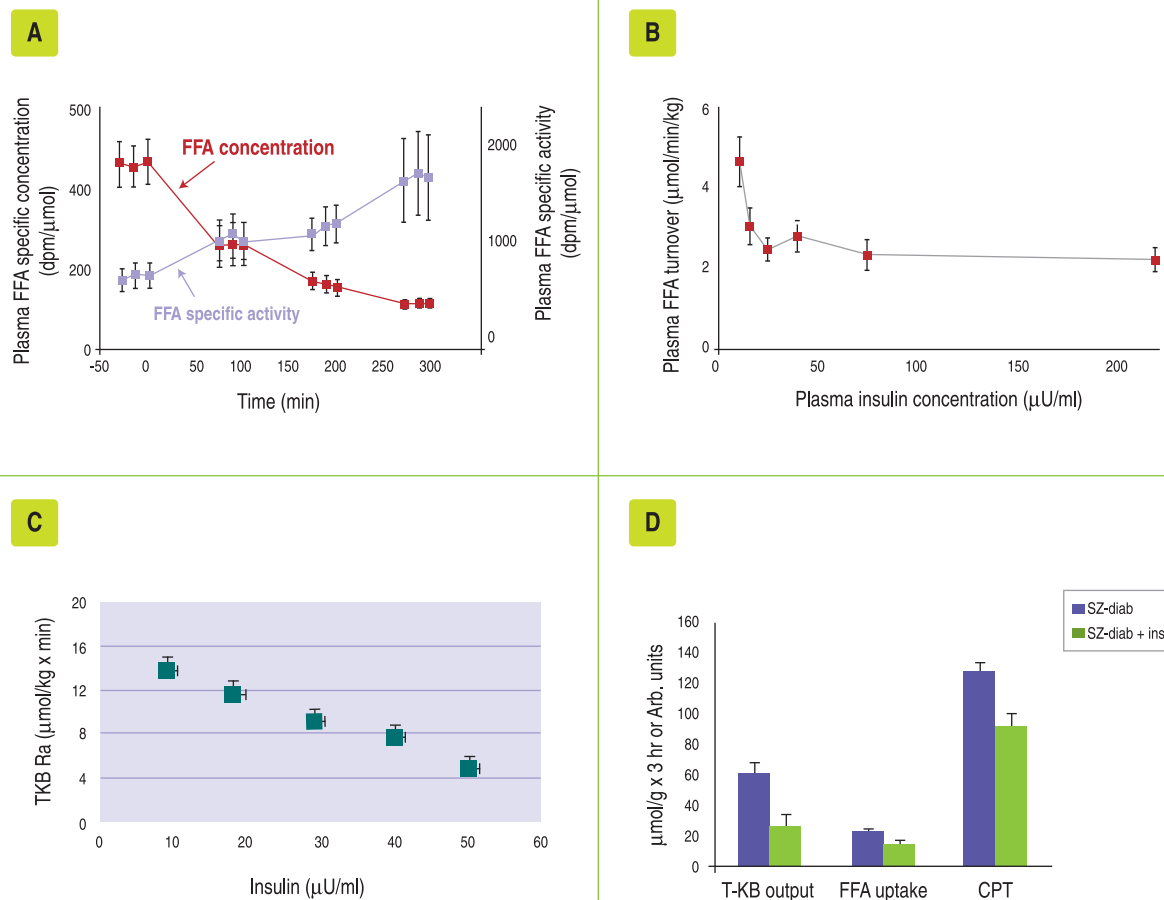
Questi effetti dimostrati *in vitro* hanno una loro importante ricaduta sugli effetti dimostrabili dall'ormone *in vivo*. L'insulina induce una soppressione dose-dipendente della concentrazione e del rilascio in circolo di FFA (5) (Figura 3A e 3B). Anche sulla chetogenesi è stata dimostrata la dose-dipendenza della soppressione della produzione di corpi chetonici totali (Figura 3C) (6). L'inibizione della chetogenesi da parte dell'insulina non è solamente dovuta all'inibizione della lipolisi, e quindi alla riduzione della disponibilità di FFA, ma anche a un "condizionamento" a livello epatico indotto dal trattamento *in vivo* con l'ormone. Infatti, il fegato isolato e perfuso di ratti diabetici trattati con insulina dimostrava una ridotta produzione di corpi chetonici e una ridotta attività della carnitina-palmitoil-transferasi (CPT) nei confronti del fegato perfuso di ratti diabetici non trattati (Figura 3D) (7).

La differente sensibilità all'effetto lipogenetico dell'insulina dei depositi adiposi dell'organismo è di rilevanza nella patogenesi delle alterazioni metaboliche e cliniche della sindrome metabolica. Recentemente è stata dimostrata la diversa sensibilità all'insulina *in vitro* di due differenti depositi adiposi: il grasso sotto-

cutaneo e il grasso omentale (8). Il grasso omentale ha dimostrato un'aumentata induzione da parte dell'insulina degli IRS-1 e degli IRS-2, associata a un'aumentata espressione del p85, una subunità catalitica del PI3-chinasi, una aumentata fosforilazione di AKT in due siti di fosforilazione, rispetto alle risposte evidenziate nel grasso sottocutaneo. Ciò indica che il grasso omentale presenta una maggiore e più rapida risposta all'insulina rispetto al grasso sottocutaneo. È chiaro che questi dati hanno una importante ricaduta su tutto ciò che riguarda la sindrome metabolica e l'associazione tra insulino-resistenza e accumulo di grasso omentale.

D'altra parte, come forse si è potuto già intuire, l'insulino-resistenza ha degli effetti molto complessi e indesiderati sul metabolismo lipidico. In un recente lavoro (9) è stato dimostrato che, in pazienti con diabete di tipo 2, un'infusione di insulina a diversi livelli con la finalità di portare i pazienti in normoglicemia, determina un aumento del contenuto lipidico intracellulare sia a livello del muscolo scheletrico (soleo) sia nel fegato. Inoltre, l'indice di insulino-sensibilità di questi pazienti era inversamente correlato con l'accumulo intramuscolare di lipidi sia nel muscolo tibiale

Figura 3 (A) Inibizione della concentrazione degli FFA in funzione di differenti dosi di insulina, infuse nel corso di clamp euglicemico-iperinsulinemico a dosi successive scalari. (B) Inibizione dose-dipendente del turnover di FFA. (C) Inibizione dose-dipendente della produzione di corpi chetonici totali (3-idrossibutirrato e acetoacetato). (D) Effetto del trattamento in vivo con insulina (istogrammi verdi) di ratti resi diabetici con streptozotocina, rispetto ad animali diabetici non trattati con insulina (istogrammi blu), su output di corpi chetonici totali (T-KB), dell'uptake di FFA e sull'attività della CPT mitocondriale



(A, B) (Mod. da Ref. 5: Bonadonna RC, et al. *Am J Physiol.* 1990;259(5 Pt 1):E736-50). (C) (Mod. da Ref. 6: Nosadini R, et al. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5:299-319). (D) (Mod. da Ref 7: Tessari P, et al. *Horm Metab Res.* 1985;17:271-4).

anteriore sia nel soleo, ed esisteva anche una correlazione diretta tra fabbisogno insulinico e accumulo intraepatico di lipidi. Tali osservazioni, quindi, suggeriscono che la resistenza insulinica del diabete tipo 2, che porta quindi a una relativa iperinsulinemia, determina come effetto indesiderato un accumulo intratissutale di trigliceridi.

L'effetto dell'insulina sul metabolismo delle lipoproteine è pure di grande rilevanza e complessità. Il trattamento insulinico riduce la produzione di VLDL, in particolare quella di VLDL1 (4, 10). D'altra parte è anche noto che in pazienti con diabete tipo 2, soprat-

tutto marcatamente iperlipemici, si osserva un'aumentata produzione di lipoproteine (11). Tale dato, tuttavia, appare in contrasto con l'ipotesi presentata qui sopra, cioè quella secondo la quale l'insulina inibisce la produzione di Apo B nel fegato. Ciò si dovrebbe tradurre, infatti, in una ridotta produzione di lipoproteine nel diabete tipo 2 con iperinsulinemia. Tuttavia, l'effetto inibitorio dell'insulina su Apo B viene a essere annullato dalla presenza di ipertrigliceridemia (3, 4). Un altro dato che complica un po' il quadro è che in pazienti non diabetici con steatoepatite non-alcolica (12), la produzione di Apo B100 misurata isotopicamente risulta marcata-

mente ridotta rispetto ai controlli. Ciò suggerisce come la steatosi epatica in tali pazienti sia la conseguenza di una aumentata sintesi di trigliceridi a livello del fegato associata tuttavia a una mancata secrezione di lipoproteine nel circolo e quindi a un accumulo intraepatico.

Tentando un'ipotesi interpretativa globale che dia un razionale a questi complessi effetti dell'ormone sulla produzione di VLDL, dai dati di letteratura potremmo ricavare le seguenti conclusioni.

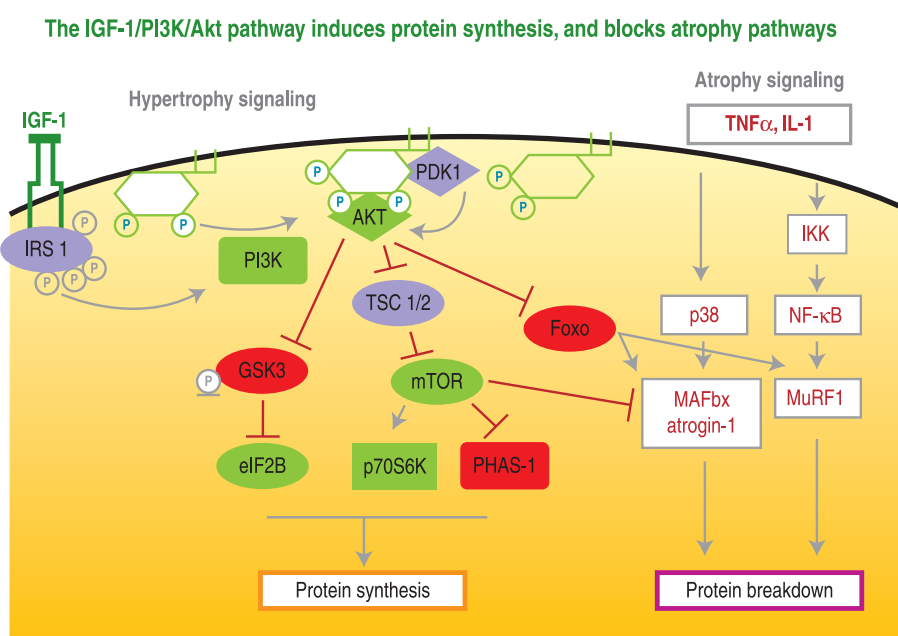
1. L'insulina inibisce la produzione epatica di VLDL1 indipendentemente dai livelli di FFA.
2. Tuttavia, l'accumulo intraepatico di trigliceridi inibisce il catabolismo di Apo B indotto dall'insulina, e quindi favorisce la sintesi di Apo B e la secrezione della particella completa di VLDL. Ciò si verifica in condizioni di normale sensibilità insulinica.
3. In condizioni di marcata resistenza insulinica, tuttavia, è possibile che l'effetto di inibizione indotto dall'insulina sul catabolismo di Apo B venga a mancare, determinando quindi un'aumentata produzione globale di VLDL a livello epatico.
4. Se l'insulino-resistenza è moderata, oppure se vi sono altri difetti di tipo metabolico che riguardano il meccanismo di secrezione, non ancora conosciuti

(come ad esempio potrebbe verificarsi nella steatoepatite non-alcolica) è possibile che il fegato risponda ancora all'effetto dell'insulina soprattutto come aumentata degradazione e quindi come mancata produzione di Apo B, determinando quindi come effetto finale un accumulo intraepatico di trigliceridi e la mancata secrezione della lipoproteina, favorendone quindi l'accumulo intra-epatico.

Effetti dell'insulina sul metabolismo proteico

È incontestabile che l'insulina possieda chiari effetti anabolici. Gli effetti principali dell'ormone sul metabolismo delle proteine e degli aminoacidi si possono riassumere nell'inibizione della proteolisi e nella stimolazione della sintesi proteica. Le relative tappe del segnale insulinico a livello intracellulare sono indicate nella Figura 4 (13, 14). Tali effetti, isolati o variamente combinati, si traducono in un bilancio azotato "netto" positivo. L'inibizione della proteolisi avrebbe come effetto principale l'inibizione del sistema ubiquitino-proteasoma dipendente. Infatti, in condizione di carenza o di

Figura 4 **Tappe metaboliche intracellulari della stimolazione da parte dell'insulina della sintesi proteica e dell'inibizione della proteolisi**



(Mod. da Ref. 13: Glass DJ. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:1974-84).

resistenza insulinica, è stato riscontrato un aumento delle attività di tale sistema degradativo, associato tuttavia a un aumento anche dell'attività proteolitica della caspasi (14). A livello molecolare la stimolazione della sintesi proteica passa attraverso l'attivazione della p70S6 chinasi (13).

Tali fondamentali meccanismi, dimostrati *in vitro*, hanno avuto una larga anche se non univoca dimostrazione *in vivo* che è stato possibile attuare, tuttavia, solo negli ultimi anni mediante sofisticate tecniche isotopiche che hanno permesso di evidenziare in dettaglio i meccanismi e i singoli effetti dell'ormone sul metabolismo aminoacidico e proteico.

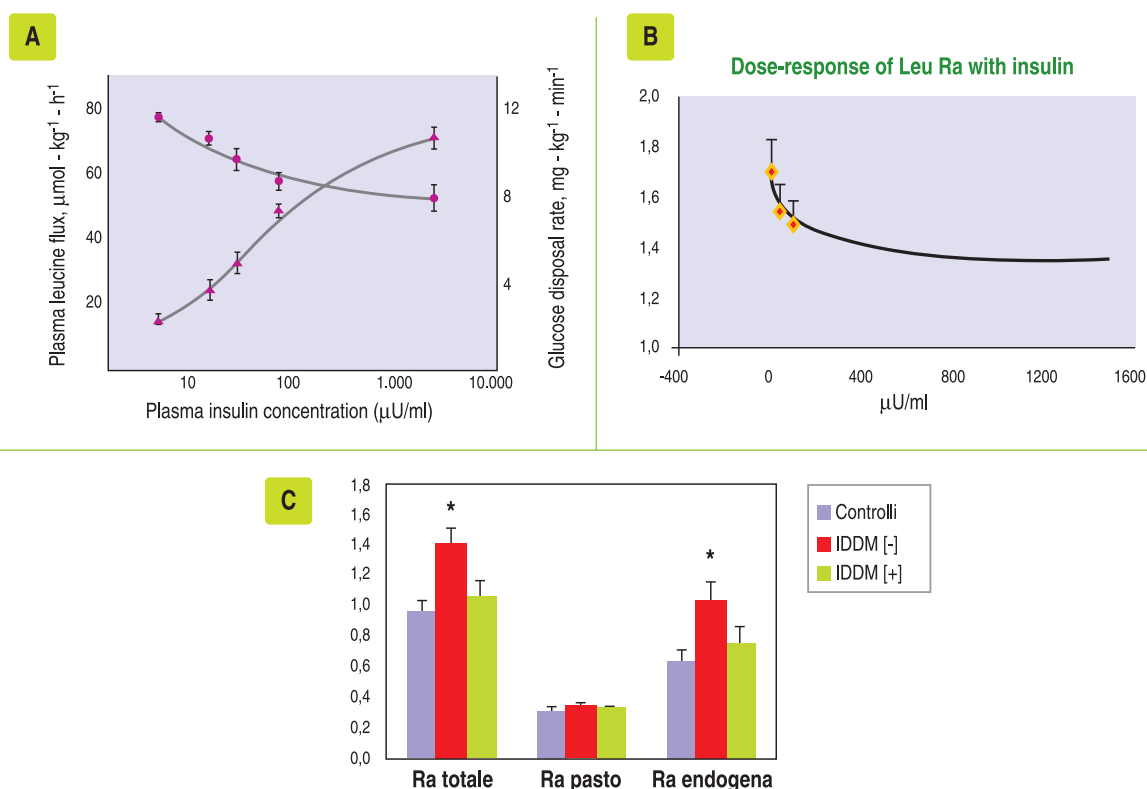
Nell'uomo è stato possibile dimostrare, in una molteplice serie di studi, l'effetto inibitore dell'insulina sulla degradazione proteica endogena. Utilizzando come marker isotopi della leucina, è stato dimostrato che aumen-

tate concentrazioni di insulina determinano la riduzione dose-dipendente del turnover della leucina (Figura 5A e 5B) (15, 16), indicando quindi un effetto importante di inibizione della proteolisi. Tale effetto inibitorio si osserva anche nella fase post-prandiale (Figura 5C) (17). L'insulina è in grado di ridurre il rilascio endogeno di molti altri aminoacidi, come ad esempio la valina, la fenilalanina (18), la metionina (19) e l'arginina.

Il massimo effetto di riduzione si ha con livelli di ormone relativamente bassi, inferiori a quelli necessari per la soppressione semimassimale della produzione endogena di glucosio, di leucina e di corpi chetonici (Figura 6).

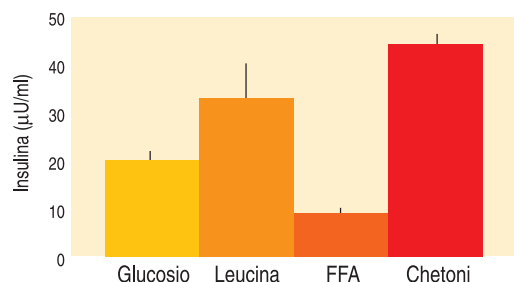
L'insulina ha un effetto di inibizione dose-dipendente della degradazione proteica anche a livello distrettuale. Utilizzando tecniche di cateterismo *in vivo* della gamba, in soggetti volontari sani, è stato dimostrato

Figura 5 (A, B) Dose-dipendenza, in funzione di diverse concentrazioni di insulina, del rilascio di leucina endogena, indice di proteolisi, in soggetti normali. (C) Mancata inibizione della proteolisi endogena nella fase post-prandiale in pazienti con diabete di tipo 1 in condizione di insulino-deficienza (istogrammi rossi), e riduzione a valori normali (istogrammi viola) della proteolisi in corso di trattamento insulinico negli stessi soggetti diabetici (istogrammi verdi)



(A, B) (Mod. da Ref. 15 & 16: Fukagawa NK, et al. *J Clin Invest.* 1985;76:2306-1; e da: Tessari P, et al. *Am J Physiol.* 1986;251(3 Pt 1):E334-42).
(C) (Mod. da Ref. 17: Tessari P, et al. *Diabetes.* 1988;37:512-9).

Figura 6 Concentrazioni di insulina che determinano la soppressione semimassimale della produzione endogena di glucosio, di leucina, di FFA e di corpi chetonici in soggetti normali



come, incrementando la dose di insulina, si osserva una riduzione della degradazione proteica dell'arto, quindi prevalentemente muscolare (20).

La dimostrazione della stimolazione della sintesi proteica da parte dell'insulina, sia nell'organismo *in toto* sia a livello muscolare, è argomento controverso. Tale effetto appare sicuro nell'organismo in accrescimento (21). Tuttavia, nell'organismo adulto i dati sperimentali sono variabili. Utilizzando la tecnica del clamp euglicemico-iperinsulinemico, l'insulina da sola non aumenta la sintesi proteica totale, valutata mediante l'utilizzazione non ossidativa della leucina (22, 23) anzi, paradossalmente, la riduce (Figura 7A e 7B). Anche quando l'ipoaminoacidemia insulino-indotta viene prevenuta da una simultanea infusione di aminoacidi tale da mantenerne i livelli al valore basale pre-insulina, non si osserva una chiara stimolazione della proteosintesi (Figura 7B e 7C) (23, 24). Al contrario, l'infusione di aminoacidi, con o senza insulina, determina un marcato aumento della sintesi proteica che è verosimilmente dovuto alla semplice iperaminoacidemia (Figura 7A e 7B) (22, 23). Ciò indica che è più importante la disponibilità di substrati anabolici per quanto riguarda la stimolazione della sintesi proteica *in vivo*, piuttosto che l'aumento dei livelli di ormone. Il dato recente di un gruppo canadese (25), che dimostrerebbe un modesto aumento della sintesi proteica in corso di iperinsulinemia e un mantenimento dell'euaminoacidemia (Figura 7D), in realtà rimane controverso, in quanto gli autori non hanno ottenuto il perfetto "clamp" delle concentrazioni di aminoacidi, che invece sono aumentate (in particolare quelle della leucina), hanno utilizzato una miscela aminoacidica particolarmente ricca di ramificati, e hanno dovuto introdurre

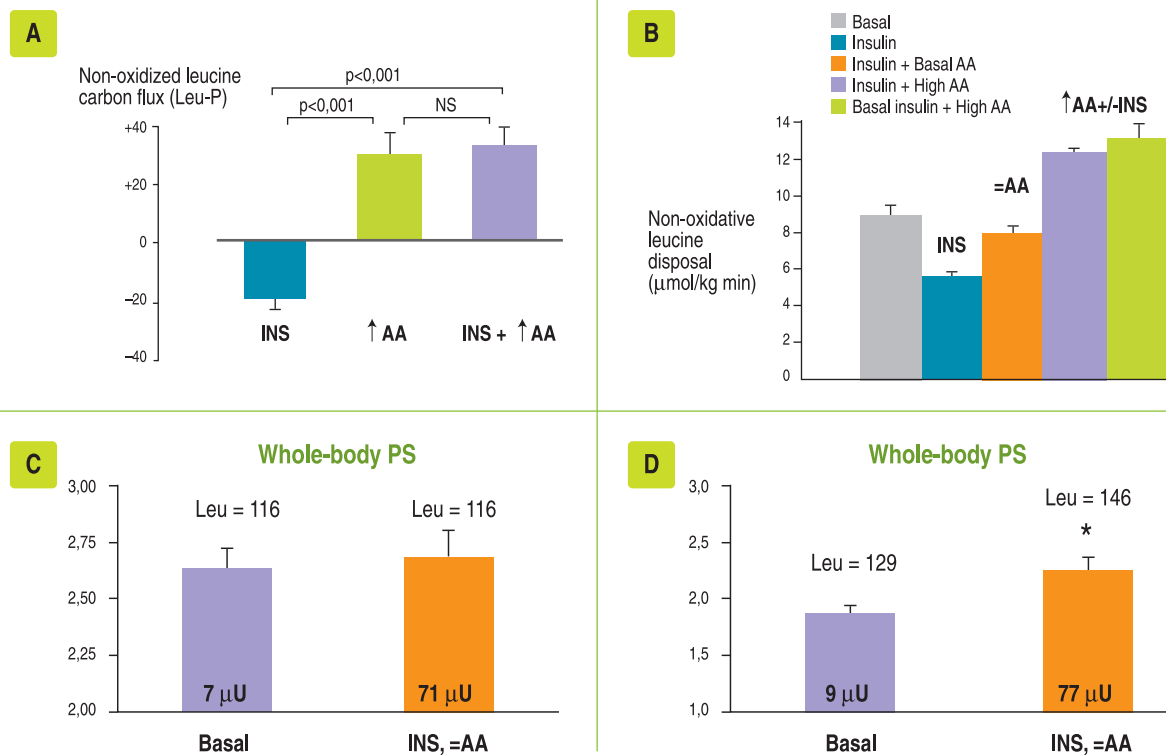
dei fattori di correzione per la particolare metodologia isotopica usata.

Sul muscolo, l'insulina non ha un effetto costante e riproducibile sulla stimolazione della sintesi proteica. In corso di cateterismo artero-venoso della gamba, come modello per lo studio del metabolismo muscolare, non è stato osservato alcun effetto significativo di stimolazione della proteosintesi (Figura 8) (dati del gruppo di Nair della Mayo Clinic, 20), mentre a livello splancnico si osserverebbe addirittura un effetto di riduzione della sintesi proteica. Tale dato recente, ottenuto sulla gamba, conferma quanto dimostrato anni orsono da Gelfand e Barrett (26) a livello dell'avambraccio, ma è in contrasto con i recenti dati di Biolo e Wolfe (27), ottenuti con cateterismo artero-venoso della gamba, biopsia muscolare e utilizzo di un modello a tre compartimenti arteria/cellula/vena. Le ragioni possibili di tali discrepanze sono tuttora oggetto di accaniti confronti, e possono essere dovute a variabilità sperimentali, di modelli, di condizioni dei soggetti volontari studiati, ecc.

Vi è tuttavia un chiaro effetto da parte dell'insulina di stimolazione della sintesi di albumina sia in corso di clamp euglicemico, sia dopo assunzione di un pasto misto, e sia nel soggetto normale sia nel paziente con diabete tipo 1 e tipo 2 (28, 29). L'insulina ha effetti opposti a quelli sull'albumina sulla sintesi di fibrinogeno, per lo meno in condizioni fisiologiche. La produzione di fibrinogeno viene aumentata dalla carenza insulinica e, al contrario, l'infusione di insulina riduce la sintesi di fibrinogeno sia nel soggetto normale sia nel paziente con diabete tipo 1 in corso di re-infusione di insulina. In pazienti diabetici tipo 1 adeguatamente insulinizzati, la sintesi di fibrinogeno post-prandiale è mantenuta a livelli normali (30). Tuttavia, in pazienti con diabete tipo 2, sottoposti a clamp euglicemico iperinsulinemico e aminoacidemico, l'insulina determina un aumento della sintesi di fibrinogeno a fronte di nessuna variazione nel soggetto normale (29). Questo dato quindi può ricollegare la condizione di resistenza insulinica del tipo 2 con un'iperproduzione di fibrinogeno. Sappiamo d'altra parte che il fibrinogeno è frequentemente aumentato nei pazienti con diabete di tipo 2.

Dati che si vanno accumulando negli ultimi anni evidenziano altri effetti dell'insulina a livello di numerose tappe metaboliche che interessano vari substrati. L'insulina ha un effetto di stimolazione del catabolismo dell'omocisteina in soggetti normali (19). L'insulina determina, infatti, un aumento della transmetilazione

Figura 7 Effetti dell'iperinsulinemia fisiologica, e dell'iperaminoacidemia con o senza insulina, sulla sintesi proteica nell'organismo in toto



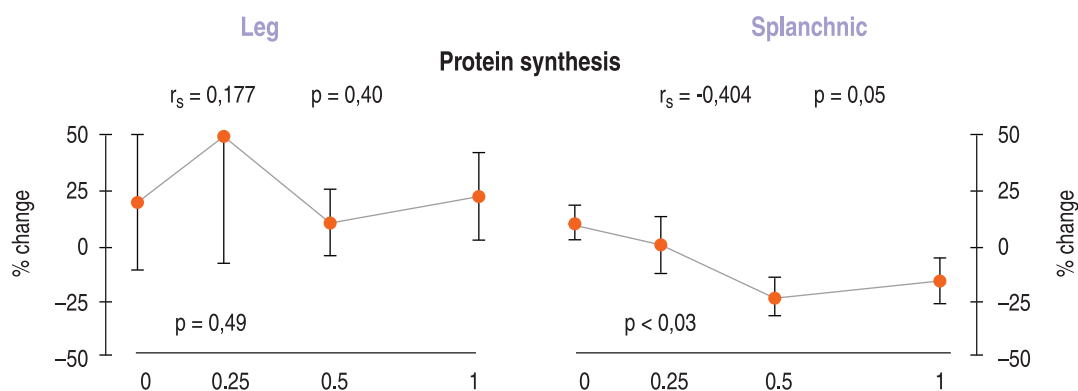
(A, B) Istogrammi blu: effetto soppressivo dell'insulina da sola sulla sintesi proteica. Istogrammi verdi: Effetto di stimolazione dell'iperaminoacidemia isolata (con insulinemia basale) sulla sintesi proteica. Istogrammi viola: Effetto di stimolazione dell'iperaminoacidemia combinata a iperinsulinemia sulla sintesi proteica (tale effetto è paragonabile a quello dell'iperaminoacidemia isolata).

(B, C) Istogrammi arancioni: mancato effetto dell'iperinsulinemia con euaminoacidemia sulla stimolazione della sintesi proteica.

(D) Modesto incremento della sintesi proteica indotto dall'iperinsulinemia però in presenza di concomitanti aumenti dell'aminoacidemia (in particolare della leucina).

(Mod. da Ref. 22-25: Tessari P, et al. *J Clin Invest.* 1987;79:1062-9; Castellino P, et al. *J Clin Invest.* 1987;80:1784-93; Heslin MJ, et al. *Am J Physiol.* 1992;262(6 Pt 1):E911-8; Chevalier S, et al. *Metabolism.* 2004;53:388-96).

Figura 8 Mancata stimolazione da parte dell'insulina sulla proteosintesi a livello della gamba, e soppressione a livello splanchnico



(Mod. da Ref. 20: Meek SE, et al. *Diabetes.* 1998;47:1824-35).

della metionina, della remetilazione dell'omocisteina e, soprattutto, un aumento della transulfurazione, via catabolica irreversibile dell'omocisteina. Nel diabete tipo 2 con nefropatia diabetica (albuminuria) e iperomocisteinemia, questi effetti di stimolo sono marcatamente ridotti, suggerendo, quindi, l'esistenza di un ridotto catabolismo insulino-indotto dell'omocisteina e di un possibile accumulo di questo importante aminoacido coinvolto nei processi di aterogenesi.

Effetti cardiovascolari

L'insulina determina un incremento della vasodilatazione muscolare, con un effetto medio (dati di meta-analisi) di circa il 30%, induce una lieve emocostrazione con un aumento dell'ematocrito da riduzione del volume ematico, probabilmente per un passaggio di liquidi dal compartimento intravascolare al compartimento interstiziale, determina un aumento della gittata cardiaca, una lieve accelerazione della frequenza, un aumento della pressione arteriosa e un aumento della noradrenalina (31).

Baron alcuni anni fa è stato il primo a dimostrare che l'insulina aumenta il flusso ematico muscolare, effetto dose-dipendente, con uno spostamento a destra della curva in pazienti con resistenza insulinica (32). Tale effetto di stimolo è parallelo a quello dell'aumento insulino-indotto del consumo di glucosio: è stata infatti dimostrata una correlazione tra flusso ematico della gamba e utilizzazione del glucosio insulino-mediata. L'effetto vasodilatatore dell'ormone passa attraverso l'attivazione di AKT e della sintesi endoteliale di ossido nitrico. Recentemente abbiamo potuto dimostrare che l'insulina ha un effetto diretto di stimolo della produzione dell'organismo *in toto* di ossido nitrico, valutata mediante una nuova metodica di misurazione della sintesi di NO *in vivo* utilizzando l'infusione di arginina marcata con ^{15}N e misurando con prelievi seriati l'arricchimento in ^{15}N dell'ossido nitrico, valutato come nitrati nel sangue intero di soggetti normali.

Altri effetti

L'insulina possiede, inoltre, importanti effetti sul metabolismo elettrolitico, riducendo l'escrezione renale di sodio, potassio, acido urico (31). Questi effetti vengono mediati probabilmente dall'attivazione a livello renale della sodio potassio ATPasi.

L'insulina stimola la termogenesi, effetto un po' più evidente nell'uomo che nella donna, e chiaramente molto più spiccato in pazienti insulino-sensibili rispetto ai pazienti insulino-resistenti (31). È un effetto non marcatissimo, dovuto esclusivamente all'ossidazione dei carboidrati, che prevale leggermente sulla riduzione dell'ossidazione di lipidi e di proteine.

L'insulina ha un effetto iperpolarizzante a livello della membrana cellulare, in quanto la fuoriuscita di tre ioni di sodio viene compensata dall'ingresso di due atomi di potassio.

L'insulina, inoltre, ha un effetto di aumento della perossidazione, stimolando l'ossidasi NADH-dipendente con produzione di acqua ossigenata (31). Stimola l'antiaggregazione piastrinica e l'antifibrinolisi. Infine, l'ormone possiede importanti e noti effetti sul sistema nervoso centrale autonomo e sulla crescita cellulare.

Bibliografia

1. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 Feb;7(2):85-96.
2. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;19(4):471-82.
3. Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J.* 2002 Sep 1;366(Pt 2):377-91.
4. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res.* 2005 May-Jun;36(3):232-40.
5. Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, Shank M, DeFronzo RA. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover and oxidation in humans. *Am J Physiol.* 1990 Nov;259(5 Pt 1):E736-50.
6. Nosadini R, Avogaro A, Doria A, Fioretto P, Trevisan R, Morocutti A. Ketone body metabolism: a physiological and clinical overview. *Diabetes Metab Rev.* 1989 May;5(3):299-319.
7. Tessari P, Meneghel A, Avogaro A, Nosadini R, Del Prato S, Tiengo A. Effects of insulin treatment on ketone body production and carnitine-palmitoyl-transferase (CPT) activity in the isolated perfused liver from streptozotocin diabetic rats. *Horm Metab Res.* 1985 Jun;17(6):271-4.
8. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, Natalicchio A, Leonardini A, De Stefano F, Cuscito M, De Fazio M, Memeo V, Neri V, Cignarelli M, Giorgino R, Giorgino F. Insulin signaling in human visceral and subcutaneous adipose tissue in vivo. *Diabetes.* 2006 Apr;55(4):952-61.
9. Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, Stingl H, Brehm A, Bischof MG, Nowotny P, Roden M, Waldhausl W. Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid

- content in liver and skeletal muscle. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3025-32.
10. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, Shepherd J, Taskinen MR. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*. 1998 May;47(5):779-87. Erratum in: *Diabetes* 1998 Sep;47(9):1532
11. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1982 Mar;31(3):217-25.
12. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2002 Apr;35(4):898-904.
13. Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Oct;37(10):1974-84.
14. Du J. and Mitch WE. Identification of pathways controlling muscle protein metabolism in uremia and other catabolic conditions. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005 Jul;14(4):378-82.
15. Fukagawa NK, Minaker KL, Rowe JW, Goodman MN, Matthews DE, Bier DM, Young VR. Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. Dose-response effects on leucine metabolism in postabsorptive men. *J Clin Invest*. 1985 Dec;76(6):2306-11.
16. Tessari P, Trevisan R, Inchiostro S, Biolo G, Nosadini R, De Kreutzenberg SV, Duner E, Tiengo A, Crepaldi G. Dose-response curves of effects of insulin on leucine kinetics in humans. *Am J Physiol*. 1986 Sep;251(3 Pt 1):E334-42.
17. Tessari P, Pehling G, Nissen SL, Gerich JE, Service FJ, Rizza RA, Haymond MW. Regulation of whole-body leucine metabolism with insulin during mixed-meal absorption in normal and diabetic humans. *Diabetes*. 1988 May;37(5):512-9.
18. Inchiostro S, Biolo G, Bruttomesso D, Fongher C, Sabadin L, Carlini M, Duner E, Tiengo A, Tessari P. Effects of insulin and amino acid infusion on leucine and phenylalanine kinetics in type 1 diabetes. *Am J Physiol*. 1992 Feb;262(2 Pt 1):E203-10.
19. Tessari P, Coracina A, Kiwanuka E, Vedovato M, Vettore M, Valerio A, Zaramella M, Garibotto G. Effects of insulin on methionine and homocysteine kinetics in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2968-76.
20. Meek SE, Persson M, Ford GC, Nair KS. Differential regulation of amino acid exchange and protein dynamics across splanchnic and skeletal muscle beds by insulin in healthy human subjects. *Diabetes*. 1998 Dec;47(12):1824-35.
21. Wray-Cahen D, Beckett PR, Nguyen HV, and Davis TA. Insulin-stimulated amino acid utilization during glucose and amino acid clamps decreases with development. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273: E305-E314, 1997.
22. Tessari P, Inchiostro S, Biolo G, Trevisan R, Fantin G, Marescotti MC, Iori E, Tiengo A, Crepaldi G. Differential effects of hyperinsulinemia and hyperaminoacidemia on leucine-carbon metabolism in vivo. Evidence for distinct mechanisms in regulation of net amino acid deposition. *J Clin Invest*. 1987 Apr;79(4):1062-9.
23. Castellino P, Luzi L, Simonson DC, Haymond M, DeFronzo RA. Effect of insulin and plasma amino acid concentrations on leucine metabolism in man. Role of substrate availability on estimates of whole body protein synthesis. *J Clin Invest*. 1987 Dec;80(6):1784-93.
24. Heslin MJ, Newman E, Wolf RF, Pisters PW, Brennan MF. Effect of hyperinsulinemia on whole body and skeletal muscle leucine carbon kinetics in humans. *Am J Physiol*. 1992 Jun;262(6 Pt 1):E911-8.
25. Chevalier S, Gougeon R, Kreisman SH, Cassis C, Morais JA. The hyperinsulinemic amino acid clamp increases whole-body protein synthesis in young subjects. *Metabolism*. 2004 Mar;53(3):388-96.
26. Gelfand RA, Barrett EJ. Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J Clin Invest*. 1987 Jul;80(1):1-6.
27. Biolo G, Declan Fleming RY, Wolfe RR. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1995 Feb;95(2):811-9.
28. De Feo P, Gaisano MG, Haymond MW. Differential effects of insulin deficiency on albumin and fibrinogen synthesis in humans. *J Clin Invest*. 1991 Sep;88(3):833-40.
29. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes*. 2003 Jul;52(7):1851-6.
30. Bruttomesso D, Iori E, Kiwanuka E, Zanetti M, Pianta A, Vettore M, Tiengo A, Tessari P. Insulin infusion normalizes fasting and post-prandial albumin and fibrinogen synthesis in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 Nov;18(11):915-20.
31. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, Baldi S, Frascerra S, Monzani F, Antonelli A, Nannipieri M, Mari A, Seghieri G, Natali A. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest*. 1999 Oct;29(10):842-52.
32. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications*. 2002 Jan-Feb;16(1):92-102.

