

La Nutrizione Artificiale (NA) nel diabete mellito. Parte prima: Fisiologia del metabolismo dei substrati in corso di NA ed effetti del diabete*

Paolo Tessari¹, Francesco Francini²

¹Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ²Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliera di Padova

PREMESSA

L'alterata omeostasi dei substrati metabolici (glucosio, lipidi, aminoacidi e proteine), che si verifica nel diabete mellito non adeguatamente trattato, è dovuta in primo luogo ad un deficit (assoluto o relativo) della secrezione insulinica, che può essere associato ad una resistenza all'azione dell'ormone. Gli effetti dell'insulina sul metabolismo dei substrati sono infatti molteplici (1-3) (Tab. 1), e, di conseguenza, condizioni di insulino-deficienza e/o di resistenza comportano l'assenza o la riduzione delle attese funzioni fisiologiche dell'ormone.

Le alterazioni nel metabolismo dei substrati energetici indotte da carenza di secrezione/azione insulinica avvengono in generale nella stessa direzione per tutti e tre i gruppi di substrati, anche se con entità differente tra le due forme principali di diabete (di tipo 1 o di tipo 2). Tali alterazioni si manifestano sia nelle condizioni di post-assorbimento (cioè dopo il breve digiuno notturno), sia, e ancor più marcatamente, in corso di alimentazione/nutrizione, quando cioè vengono somministrati substrati di origine esogena, per via enterale o parenterale. Nell'alimentazione fisiologica come pure nella Nutrizione Artificiale (NA), infatti, i substrati esogeni, una volta assorbi-

ti, si mescolano indistintamente nel torrente circolatorio con quelli analoghi di origine endogena, creando condizioni dinamiche di disequilibrio che rappresentano una difficile sfida alle terapie di normalizzazione metabolica. La NA nel diabete può essere indicata e/o resa necessaria, analogamente a quanto si verifica nel paziente non diabetico, da condizioni cliniche particolari che di per sé pos-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

* La seconda parte dell'articolo, *Protocolli di Nutrizione Artificiale nel paziente iperglicemico*, sarà pubblicata sul n. 3 della rivista, online da ottobre 2018.

Tabella 1 ◆ Riassunto schematico degli effetti dell'insulina sul metabolismo dei substrati energetici: glucosio, lipidi, proteine (aminoacidi)

GLUCOSIO	↓ Concentrazione	↑ Trasporto
	↓ Turnover	↑ Clearance
		↑ Glicolisi
		↑ Ossidazione
		↑ Utilizzo non ossidativo (glicogeno-sintesi)
AMINOACIDI	↓ Concentrazione	↑ Trasporto
	↓ Turnover	↑ Clearance
	↓ Transaminazione	↑, =, ↓ Utilizzo nella sintesi proteica
		↑, =, ↓ Ossidazione
ACIDI GRASSI LIBERI (FFA)	↓ Concentrazione	↑ Ossidazione
	↓ Turnover	↑ Utilizzo non ossidativo (triglicerido-sintesi)
		↑ Deposito

sono aggravare il deficit di secrezione e di azione insulinica della malattia diabetica e, quindi, rendere ancor più difficile il raggiungimento dell'omeostasi metabolica. È infatti noto che condizioni di "stress" di varia natura o origine riducono ad esempio la sensibilità insulinica (4-5). Perciò, l'obiettivo di un buon controllo metabolico in senso lato, da ottenersi mediante la terapia farmacologica e/o nutrizionale, può rivelarsi estremamente complesso da raggiungere nel soggetto con diabete ricoverato in ospedale in condizioni critiche e di "stress", e per il quale si renda necessaria la NA, sia orale che parenterale.

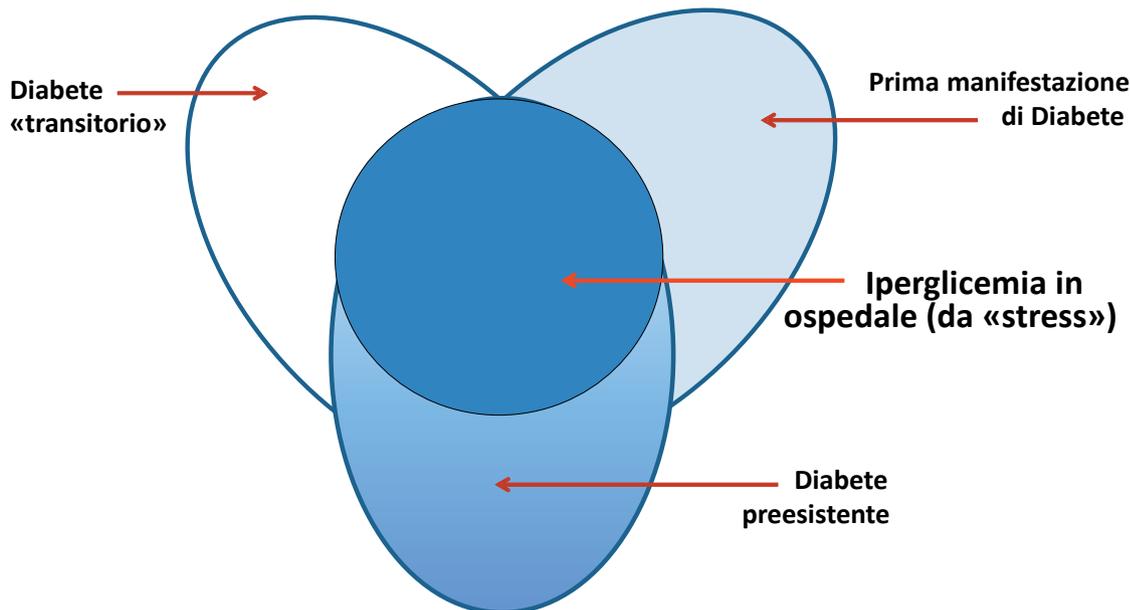
Fattori clinici potenzialmente compromettenti l'equilibrio metabolico possono includere il tipo e la gravità della malattia acuta di per sé, una pre-esistente malnutrizione, la coesistenza di uno stato febbrile, effetti post-traumatici recenti, la concomitante terapia farmacologica ecc., che possono rendere tutti alquanto difficile il mantenimento del metabolismo entro limiti fisiologici e rendere particolarmente ardua la sfida che si presenta al nutrizionista.

Il focus prevalente nei riguardi del controllo metabolico in NA del paziente con diabete mellito è naturalmente posto sul glucosio. La glicemia infatti rappresenta il parametro metabolico da un lato con rilevanti, immediati ed evidenti effetti clinici, dall'altro anche quello di più facile e co-

mune misurazione. È stato ripetutamente dimostrato il ruolo dei livelli di glicemia nel paziente critico, su morbilità e mortalità a breve e medio termine (6-8). Tuttavia, in corso di NA devono essere considerati anche altri obiettivi metabolici oltre a quelli comunemente considerati (cioè quelli sul glucosio, sugli elettroliti, sul pH e sul bilancio di liquidi), estesi cioè agli acidi grassi, agli aminoacidi (e alle proteine) e al bilancio energetico globale.

L'IPERGLICEMIA NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO: SIGNIFICATO, OUTCOME CLINICO, E LIVELLI TERAPEUTICI TARGET

L'iperglicemia che si presenta nel paziente ospedalizzato e in condizioni critiche può riguardare tre situazioni-tipo (9) (Fig. 1). Il soggetto può essere già conosciuto come diabetico, oppure manifestare per la prima volta un'iperglicemia, che a sua volta può regredire, più o meno rapidamente, alla risoluzione del quadro clinico acuto, oppure persistere (10-12). In ogni caso, l'iperglicemia del paziente ricoverato in condizioni critiche dovrebbe essere sempre considerata un'iperglicemia associata allo "stress". Infatti, in un soggetto con diabete già noto, la condizione clinica acuta si somma all'effetto del diabete e può esacerbare e rendere più difficile il controllo glicemico; d'altra parte,

Figura 1 ◆ Condizioni di iperglicemia che si possono manifestare nel paziente in ospedale (ovvero “da stress”)

lo “stress” medesimo può di per sé rivelare un’iperglicemia come prima manifestazione di un diabete mellito (in paziente predisposto), oppure può indurre una dis-glicemia transitoria che può regredire con la risoluzione della condizione acuta. L’iperglicemia da stress è in ogni caso considerata un fattore di rischio di diabete incidente (13). Sulla definizione di “stress”, sia di natura fisica che psicologica, esistono varie formulazioni (14-16). In particolare, persistono incertezze sulla caratterizzazione soprattutto per quello di natura psicologica.

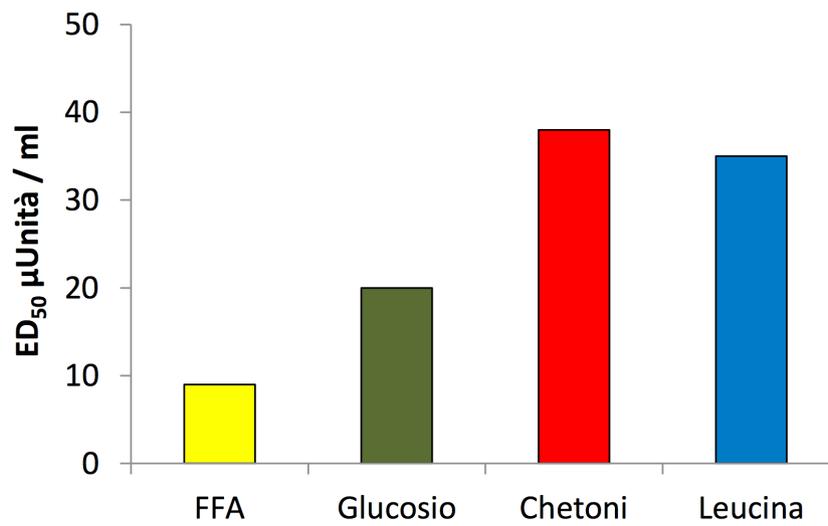
L’iperglicemia nel paziente “critico” è riconosciuta come fattore prognostico negativo per morbilità e mortalità (6-9, 17-21). Il suo impatto non dipenderebbe solo dai valori assoluti di iperglicemia, ma anche (e pare in maniera preponderante) dalla pre-esistenza o meno della condizione diabetica. Paradossalmente, l’impatto prognostico dell’iperglicemia appare peggiore in un paziente non noto per essere diabetico (8-9), e meno negativo se invece lo era, indipendentemente dai valori assoluti di glicemia raggiunti. Pur tenendo conto di tali condizioni, i livelli di glicemia correlano comunque con l’*outcome* a breve e a lungo termine (8-9, 17-21). Al contrario, altri autori ipotizzano che l’iperglicemia e la resistenza insulinica nel contesto di una malattia acuta, rappresentino una risposta adattativa conservata nell’evoluzione che aumenta la probabilità di sopravvivenza (22).

I valori target a cui mantenere un paziente in corso di NA hanno subito delle modificazioni in anni recenti. I pionieristici studi di van den Berghe (17-18) condotti in pazienti chirurgici in ICU e sottoposti prevalentemente a chirurgia cardiotoracica, assieme a quelli di altri autori (23), proponevano uno stretto controllo glicemico, mantenuto tra 80-110 mg/dl, come strategia per una migliore prognosi per morbilità e mortalità. Tuttavia, a seguito di successive rivalutazioni degli effetti indesiderati di tali obiettivi glicemici, in particolare quelli legati ad ipoglicemie anche gravi, con un aumento di mortalità e morbilità per ipoglicemia, i target glicemici sono stati resi meno stringenti. Valori di glicemia a digiuno di 140 mg/dl, e/o di glicemia random <180 mg/dl, sono oggi considerati più appropriati (8, 24-27).

EFFETTI DELL’INSULINA E DEGLI ORMONI CONTRO-REGOLATORI SU PRODUZIONE E UTILIZZO DEI SUBSTRATI

Un riassunto schematico dei molteplici effetti dell’insulina sul metabolismo dei substrati energetici è riportato nella tabella 1. In generale, essa ne riduce la comparsa in circolo dai depositi endogeni e/o ne inibisce la neoproduzione. Essa inibisce infatti la produzione/rilascio di glucosio dalla glicogenolisi e dalla gluconeogenesi (28),

Figura 2 ◆ Concentrazioni di insulina che inducono la soppressione semimassimale (ED₅₀) della comparsa in circolo dei principali substrati energetici



il rilascio degli acidi grassi dai depositi adiposi inibendo la lipolisi (29) e l'ossidazione degli acidi grassi a corpi chetonici aumentando l'espressione di malonil-CoA (30), inibisce il rilascio degli aminoacidi dalla degradazione proteica (31-33), la transaminazione e la neosintesi di aminoacidi non essenziali (alanina) (34-35).

Nel contempo, l'insulina aumenta la rimozione periferica dei substrati. Essa stimola infatti l'utilizzo glicolitico, ossidativo e non ossidativo (=glicogenosintesi) del glucosio, aumenta la liposintesi (=l'esterificazione degli acidi grassi a trigliceridi) ma anche la lipogenesi (36) (=la neosintesi di acidi grassi a partenza dall'acetil-CoA), ed infine, stimola l'utilizzo degli aminoacidi nella sintesi proteica, sia a livello di proteine circolanti, come l'albumina (37), che tissutali (38) (muscolo scheletrico). Gli effetti *in vivo* dell'insulina sulla stimolazione della sintesi proteica dell'organismo in toto e tissutale sono tuttavia meglio evidenziabili in presenza di eu- o di iper-aminoacidemia. In ultima analisi, l'insulina inibisce l'immissione in circolo dei vari substrati energetici e ne facilita la rimozione favorendone l'utilizzazione metabolica. Mediante questi meccanismi, essa tende quindi a mantenere la concentrazione dei substrati ai livelli basali, conservando quindi l'omeostasi metabolica. Tali effetti si manifestano sia in condizioni di post-assorbimento, cioè dopo il (breve) digiuno notturno, che durante alimentazione, inclusa la NA sia per via enterale che parenterale.

L'effetto relativo dell'insulina sulla inibizione della comparsa in circolo dei vari substrati metabolici è tuttavia quantitativamente differente. Cioè, a parità di variazioni di concentrazioni di insulina, le risposte di concentrazione e/o flusso dei singoli substrati sono di entità differente. Nella figura 2 sono riportati i livelli di insulina che sopprimono del ~50% rispetto al basale i flussi dei principali substrati, derivati da studi sperimentali nell'uomo (31, 39-40). L'inibizione semi-massimale *in vivo* della lipolisi avviene alle minori concentrazioni di ormone (tra 9-10 μU/ml), quella della produzione endogena di glucosio a valori intermedi (~20 μU/ml), quella del rilascio di aminoacidi e della chetogenesi ai valori più elevati (35-38 μU/ml). Ne consegue che la sensibilità agli effetti dell'ormone sui singoli metaboliti è inversamente proporzionale alle concentrazioni necessarie per ottenerne l'effetto semi-massimale. Tali effetti differenziali vanno tenuti presenti quando insulina esogena viene somministrata nel corso di infusione enterale o parenterale di miscele nutrizionali complesse.

Per riportarci a condizioni pratiche di NA, nella tabella 2 sono schematicamente riportate le relazioni tra unità di insulina somministrata per via endovenosa nelle 24 h, e le concentrazioni plasmatiche di insulina misurate e/o attese, in un soggetto di peso, altezza e superficie corporea *standard*. Come si può verificare, nell'ambito delle dosi di insulina frequentemente somministrate in NA (30-100 U/die), i livelli attesi di ormone rientrano nei limiti dei va-

Tabella 2 ◆ Relazioni tra le unità di insulina (somministrata per via endovenosa nelle 24 h), e le concentrazioni plasmatiche attese

VELOCITÀ DI INFUSIONE DI INSULINA		CONCENTRAZIONI ATTESE DI INSULINA		
U/m ² /min	U/24 h/m ²	U/24 h	μU/ml	pmoli/L
		<i>se: cm 170, kg 70, m² 1.8</i>		
0.01	14	26	20	143
0.02	29	52	40	287
0.03	43	78	70	502
0.04	58	104	100	717
0.05	72	130	120	860
0.12	173	311	600	4302
0.24	346	622	1200	~8600
0.40	576	1037	~1400	~10000
0.50	720	1296	~1600	~11500

Dati ricavati in gran parte da studi diretti nell'uomo. Vedi (31-32).

lori di ED₅₀ e/o di quelli che danno la massima inibizione sul rilascio dei singoli substrati. Anche se va sottolineato che i valori di ED₅₀ riportati non sono stati tutti ottenuti nelle stesse condizioni sperimentali (solo quelli relativi al glucosio derivano da studi in cui veniva mantenuta l'euglicemia, quelli relativi agli altri substrati senza la prevenzione della caduta insulino-mediata delle loro concentrazioni), queste considerazioni sottolineano comunque il fatto che la risposta all'insulina nel rilascio dei singoli substrati *in vivo* è marcatamente differente.

EFFETTI DEL DIABETE DI TIPO 1 E DI TIPO 2 SUI SUBSTRATI METABOLICI

Nel diabete di tipo 1 in condizioni di insulino-deficienza si osservano le più rapide e marcate modificazioni delle concentrazioni dei substrati (41-46) (Tab. 3). Le concentrazioni di glucosio, aminoacidi, acidi grassi liberi e corpi chetonici aumentano anche marcatamente (di 2-3 volte o più rispetto a quelle fisiologiche), per l'assenza dell'effetto insulinico di inibizione sul loro rilascio e/o produzione, e di stimolo sulla loro utilizzazione. Per quanto riguarda gli aminoacidi, un marcato aumento si osserva per gli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina e

valina) e per gli aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano), molto sensibili all'insulina, mentre le concentrazioni di altri aminoacidi possono essere moderatamente aumentate, normali o addirittura ridotte (nel caso di alcuni aminoacidi gluconeogenetici, rimossi dal circolo perché utilizzati per la produzione di glucosio). L'efficacia dell'insulina (cioè, l'insulino-sensibilità) sul metabolismo e sui meccanismi di "normalizzazione" dei vari substrati nel T1DM, non è uniforme. Mentre la soppressione della produzione endogena di glucosio è normale, la stimolazione del suo utilizzo periferico è ridotta di circa il 30% (47-48). La soppressione della lipolisi è invece normale (49). L'inibizione della degradazione proteica, valutata in relazione ai livelli di insulina necessari per mantenere una fisiologica velocità di proteolisi "basale", è stata riportata come ~normale (45) (cioè, le concentrazioni necessarie di insulina per la normalizzazione sono simili a quelle dei soggetti non diabetici) o moderatamente ridotta (50) (i livelli di insulina necessari sono 2-3 volte maggiori di quelli dei soggetti non diabetici). Si deve tuttavia considerare che, in corso di somministrazione periferica (sottocutanea o endovenosa) di insulina, i livelli portali della stessa e il risultante gradiente porto-sistemico sono inferiori a quanto si verifica in condizioni fisiologiche,

Tabella 3 ♦ Alterazioni ormonali e metaboliche nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. Da (41-46)

	Insulina pmol/L	Glucosio mg/dl	Ac. grassi liberi mM	C. chetonici mM	AA _{totali} μM	BCAA μM	KG-AA μM	GNG-AA μM	Lattato mM
Non diabetici (Nd)	36-71	3.9-6.1	~0.5	~0.08	~2800	~450	~450-550	~2300-2500	0.5-0.7
T1DM <i>Scompensato</i>	<7.1	>11->22	~1-1.8	~1-~13	~2300	>900	~650-700	~1700-2000	1.9-5.8
T1DM + <i>Insulina</i>	14-21	5-7.2	~0.8	~0.1	~1400	~400	~350	~1100	
T2DM <i>Scompensato</i>	~71-108	10-13	>1.0	≥ Nd	~2600	~470	560	2300	~0.8-1.0
T2DM + <i>Insulina</i>	~140-215	5-7.2	~0.7	= Nd	= Nd	= Nd	= Nd	= Nd	= Nd

nelle quali l'insulina secreta dal pancreas perfonde come primo organo il fegato. Ciò può quindi condizionare l'interpretazione sull'esistenza o meno di una ridotta sensibilità di insulina a concentrazioni para-basali della stessa. Il gradiente porto-sistemico di insulina infatti è circa di 1.30 (=il fegato estrae il ≈25% dell'insulina portale). Ciononostante, i livelli di insulina necessari per normalizzare il turnover proteico in corso di somministrazione periferica sono superiori a quanto atteso dall'assenza del gradiente porto-sistemico. Inoltre, in corso di infusioni sequenziali di insulina a dosi sovra-fisiologiche e farmacologiche, la soppressione della proteolisi è comunque risultata deficitaria nel T1DM (51). Queste osservazioni sono quindi compatibili con l'esistenza di una resistenza alla soppressione insulino-indotta della proteolisi nel T1DM. La stimolazione della sintesi proteica invece è stata riportata essere normale (45, 50).

Nel diabete di tipo 2 non adeguatamente trattato dalla terapia, l'iperglicemia è un dato costante, variabile di entità ma spesso assai elevata (Tab. 3). Le concentrazioni di acidi grassi liberi sono di solito aumentate, mentre le concentrazioni circolanti di aminoacidi possono essere normali (52-53) o solo moderatamente aumentate (46). In pazienti con insulino-resistenza e/o obesità associata gli aminoacidi a catena ramificata possono essere decisamente aumentati (54).

L'effetto dell'insulina su concentrazione, produzione e utilizzo del glucosio nel T2DM è riportato come univer-

salmente ridotto, anche in misura rilevante (39, 55). Anche la soppressione insulino-indotta della lipolisi, e lo stimolo all'utilizzo non ossidativo degli acidi grassi, sono deficitari nel T2DM (39). La soppressione insulino-mediata della proteolisi, in presenza di concentrazioni ~basali di insulina, è risultata in genere leggermente ridotta (52-53, 56-60). Anche in tal caso valgono le considerazioni sopra riportate per il diabete di tipo 1. Tuttavia, la soppressione insulino-mediata della proteolisi è risultata normale a valori più elevati e/o sovra-fisiologici di insulina (60-65). La stimolazione della sintesi proteica, inclusa quella dell'albumina (64), è risultata invece essere normale (53), anche se altri autori la riportano come ridotta (65).

In conclusione, la presenza nel diabete di tipo 1 di insulino-resistenza nei confronti dell'utilizzo periferico del glucosio e della soppressione della proteolisi, e nel diabete di tipo 2 nei confronti della soppressione della produzione epatica di glucosio e della lipolisi, della stimolazione dell'utilizzo periferico del glucosio e della lipogenesi, può condizionare l'omeostasi e l'utilizzo dei substrati metabolici in corso di NA. Per superare tali difetti di azione dell'ormone, può essere quindi necessario aumentare le dosi e/o la velocità di infusione dell'insulina. In tali condizioni, va tenuto presente che ogni aumento delle velocità di infusione di insulina avrà verosimilmente un impatto maggiore su quei substrati che sono più sensibili ai livelli dell'ormone.

Tabella 4 ◆ Effetti del diabete di tipo 1 (T1DM) in condizioni di scompenso, degli ormoni “controregolatori”, di alcune condizioni “critiche”, e del trattamento con insulina del T1DM, su concentrazioni e cinetiche dei substrati energetici

	T1DM	Cortisolo Prednisone	Adrenalina	GH	Glucagone	Malattie gravi, trauma, sepsi	Insulina
Glucosio							
Concentrazione	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Produzione	↑	↑	↑		↑	↑	↓
Utilizzo	↓	↓	↓	↓	= oppure ↓	↑ poi ↓	↑
FFA							
Concentrazione	↑	=	↑	↑	↑	= ↓	↓
Produzione	↑	↑ (scAT)	↑	↑	↑	= oppure ↑	↓
Utilizzo/Ossidazione		↑	↑ (KB)		↑ (KB)	= ↑	↑
Aminoacidi							
Concentrazione	↑	↑	↓	=	=	NE↓ E↑	↓
Rilascio (dalla proteolisi)	↑	↑	↓ oppure =	=	=	↑↑	↓
Utilizzo/PS/ Ossidazione	↑/↑/↑	↑/=/↑	=/↓	=/↑/↓	=/↓/↑	↑	↑/↑/↓ oppure =

Abbreviazioni: FFA: acidi grassi liberi; scAT: tessuto adiposo sottocutaneo; KB: corpi chetonici; NE: (aminoacidi) non-essenziali; E: (aminoacidi) essenziali; Ox: ossidazione; Rd: velocità di comparsa; PS: sintesi proteica.

ORMONI CONTROREGOLATORI, DIABETE E SUBSTRATI METABOLICI

Alla condizione di alterata omeostasi metabolica del paziente ricoverato concorrono vari fattori. A parte la malattia acuta o cronica di per sé (epatica, renale, cardiaca, respiratoria, settica, post-traumatica, neoplastica ecc.), possono giocare un ruolo particolare la secrezione esagerata di ormoni contro-regolatori nelle condizioni di “stress”, come pure anche la terapia farmacologica in atto. Nella tabella 4, accanto agli effetti diretti della condizione di insulino-deficienza di per sé (colonna di sinistra), tipica soprattutto del diabete di tipo 1, sul metabolismo dei substrati energetici, sono schematicamente riportati quelli dei singoli ormoni dello “stress” (altrimenti definiti come “controregolatori”), come pure gli effetti attesi della terapia insulinica che dovrebbe appunto controbilanciare quelli degli ormoni controregolatori.

Dal punto di vista terminologico, la definizione di “ormoni controregolatori” si applica comunemente ai loro effetti sul glucosio (in genere opposti a quelli dell’insulina), e appaiono tali anche sul metabolismo degli acidi grassi e degli aminoacidi, ma con alcune eccezioni. Ad esempio, epinefrina ed ormone della crescita hanno effetti “anabolici” sul metabolismo delle proteine, imitando quindi quelli dell’insulina anche se parzialmente. Sono stati infatti dimostrati effetti di inibizione della proteolisi per l’epinefrina (66) e di stimolo della sintesi proteica per l’ormone della crescita (67).

La valutazione del ruolo relativo di ciascuno dei fattori e condizioni, che concorrono a determinare lo squilibrio glicemico e metabolico in senso lato nel paziente “critico”, è spesso difficile o addirittura impossibile. Frequentemente è lo stesso decorso clinico ad associarsi all’evoluzione del controllo metabolico e al pattern ormonale, nel senso di un miglioramento o di un aggravamento. È anche evidente come il risultato complessivo sul metabolismo dei singoli substrati sia la risultante di opposti ef-

Tabella 5 ♦ Interazioni tra i substrati. Effetti delle variazioni (Δ) in vivo della concentrazione dei substrati, sulla cinetica dei medesimi substrati, oppure su quella di altri substrati

		VARIAZIONI DI CINETICA DEI SUBSTRATI			
		Glucosio	Aminoacidi	NEFA	C. Chetonici
VARIAZIONI DI CONCENTRAZIONE	Δ Glucosio	↓ Ra, ↑ Rd	↑ Ra (ALA) oppure = Ra (proteolisi)	↓ (=) Ra	↓ Ra
	Δ Aminoacidi	↑ Ra, ↓ Rd	↓ Ra, ↑ Ox, ↑ PS	?	↑ (AA chetogenici) ↓ (ALA, GLN, GLU)
	Δ NEFA	↑ Ra, ↓ Rd, ↓ Ox	↓ oppure = Ra, ↓ Ox	↓ Ra	↑ Ra
	Δ C. Chetonici	↓ Ra, ↓ Rd	= (↓ ALA)	↓ Ra	?

Abbreviazioni: NEFA: acidi grassi non esterificati; Ra: *Rate of appearance* (velocità di comparsa in circolo); Rd: *Rate of disappearance* (velocità di scomparsa dal circolo); Ox: ossidazione; PS: sintesi proteica; AA: aminoacidi; ALA: alanina; GLN: glutammina; GLU: acido glutammico.

fetti ormonali, che possono anche variare a seconda della specifica condizione clinica.

EFFETTI DEI SUBSTRATI SUL LORO MEDESIMO METABOLISMO

Nelle complesse interrelazioni che si verificano tra ormoni e substrati nel controllo del metabolismo non vanno dimenticate anche quelle di autoregolazione diretta tra i substrati metabolici medesimi. Nella tabella 5 sono schematicamente riportati tali effetti, in particolare sulla velocità di comparsa in circolo (Ra) e sulla velocità di scomparsa (Rd) dei substrati. Un determinato substrato può avere effetti di autoregolazione sul proprio metabolismo o su quello di altri substrati, anche attraverso meccanismi di controllo a livello cerebrale (68-71). Per il glucosio, gli aminoacidi, e gli acidi grassi liberi, l'aumento della rispettiva concentrazione ne riduce la comparsa in circolo, e/o ne aumenta l'utilizzo. Per quanto riguarda il glucosio, la riduzione della produzione endogena è del -50%-60%, per inibizione rapida della glicogenolisi (=risparmio di glicogeno epatico), ed una inibizione più ritardata della gluconeogenesi (=risparmio di piruvato, aminoacidi gluconeogenetici, glicerolo). Per gli aminoacidi, l'effetto diretto sul loro rilascio dalla proteolisi endogena è del -10%-20% (essendo comunque dipendente dalle concentrazioni), mentre per gli acidi grassi liberi rilasciati

dalla lipolisi, è del ~50%. Vi è inoltre una complessa rete di effetti crociati. Ad esempio, il glucosio può aumentare la produzione di aminoacidi gluconeogenetici, mentre non ha effetti diretti sulla proteolisi (misurata come Ra di aminoacidi essenziali) (72) e ha effetti di soppressione (idea "classica") oppure nulli (dati più recenti) (73) sulla lipolisi. Gli aminoacidi possono aumentare la produzione di glucosio (via gluconeogenesi) ma inibire l'utilizzazione insulino-mediata dello stesso (74). Gli acidi grassi liberi aumentano la produzione del glucosio e ne inibiscono l'utilizzo, mentre riducono (75) oppure non modificano (76) il rilascio di leucina dalla proteolisi e la sua ossidazione. Nelle relazioni tra aminoacidi e chetogenesi, per definizione e/o in teoria, quelli chetogenetici (leucina, isoleucina, fenilalanina, lisina, triptofano, tirosina) la dovrebbero aumentare, mentre alanina, glutammina e acido glutammico la diminuirebbero. I corpi chetonici riducono il rilascio di alanina, a conferma della relazione inversa tra corpi chetonici e alanina. Da notare che tali effetti sono stati prevalentemente misurati in soggetti non diabetici.

RUOLO DELL'ESTRAZIONE SPLANCNICA SUL METABOLISMO DEI SUBSTRATI

Nella nutrizione artificiale (NA), i substrati energetici, una volta infusi e.v., o somministrati per os. (quindi

digeriti ed assorbiti), e successivamente metabolizzati, entrano in un pool comune con i substrati energetici endogeni già presenti nell'organismo. Vi sono tuttavia delle differenze peculiari tra somministrazione endovenosa vs. per via orale (fisiologica, o per sondino nasogastrico, o PEG). Nella via endovenosa, i substrati raggiungono nella stessa misura tutti i tessuti, "sfuggendo" quindi alla captazione epatica (al "primo passaggio"), che invece ha luogo nella somministrazione orale. Nella via orale infatti, i substrati assorbiti devono obbligatoriamente attraversare il filtro epatico dove vengono estratti in varia misura prima di essere riversati nelle vene sovra-epatiche e raggiungere i tessuti periferici. L'estrazione splancica al primo passaggio del glucosio è di circa il ~50% (77), quella degli acidi grassi del ~10%, quella degli aminoacidi a catena ramificata del 10-20% (78-79), quella degli aminoacidi aromatici (fenilalanina) del 40-60% (79), quella di alanina a glutamina del 70-90% (80-81). Può essere rilevante la differenza nella via di somministrazione (orale vs parenterale) nel contesto della NA? Certamente tali effetti devono essere tenuti in considerazione, in particolar modo in soggetti affetti da patologie epatiche, nelle quali la capacità estrattiva del fegato può essere ridotta, sia per un deficit metabolico che per la presenza di shunt posto-sistemico.

CONCLUSIONI

Lo studio del metabolismo dei substrati energetici, nell'organismo in toto e a livello d'organo, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, ha fornito importanti informazioni che possono risultare di utilità nella nutrizione artificiale, in particolare nel paziente iperglicemico che necessita di terapia insulinica.

BIBLIOGRAFIA

- 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. Review. PMID: 10583426.
- Tessari P. Effects of insulin on whole-body and regional amino acid metabolism. *Diabetes Metab Rev.* 1994 Oct; 10(3): 253-85. Review. PMID: 7835172.
- Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res.* 1994 Feb; 35(2): 177-93. Review. PMID: 8169522.
- Brandi LS, Santoro D, Natali A, Altomonte F, Baldi S, Frascerra S, Ferrannini E. Insulin resistance of stress: sites and mechanisms. *Clin Sci (Lond).* 1993 Nov; 85(5): 525-35. PMID: 8287639.
- Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 Mar; 10(2): 181-6. Review. PMID: 17285007.
- Bosarge PL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia: is it harmful following trauma? *Adv Surg* 47: 287-97, 2013. Review. PMID: 24298857.
- Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial.* 2010 Mar-Apr; 23(2): 157-62. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00702.x. Review. PMID: 20525106.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 978-82, 2002.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009 May 23; 373(9677): 1798-807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5. Review. PMID: 19465235.
- Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognized diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 33(1): 71-7, 2004.
- Srinivas-Shankar U, Somauroo JD, Deluca AM, Jordan TS, Bowles SA, Rutter MK. Temporal change in glucose tolerance in non-ST-elevation myocardial infarction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Dec; 82(3): 310-6. doi: 10.1016/j.diabres.2008.08.016. Epub 2008 Oct 7.
- Dave JA, Engel ME, Freercks R, Peter J, May W, Badri M, Van Niekerk L, Levitt NS. Abnormal glucose metabolism in non-diabetic patients presenting with an acute stroke: prospective study and systematic review. *QJM* 103(7): 495-503, 2010.
- Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, Horowitz M, Deane AM. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016 Sep 27; 20(1): 301-9. doi: 10.1186/s13054-016-1471-6.

14. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17(1), 107-124, 2001.
15. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RC, Hirsch IB. American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27(2), 553-597, 2004.
16. Rau CS, Wu SC, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY, Kuo PJ, Hsieh CH. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 7; 14(12). pii: E1527. doi: 10.3390/ijerph14121527.
17. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8; 345(19): 1359-67. PMID: 11794168.
18. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006 Nov; 55(11): 3151-9. PMID: 17065355.
19. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40: 3180-3188, 2012.
20. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 59: 669-674, 2002.
21. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 355: 773-778, 2000.
22. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013 Mar 6; 17(2): 305. doi: 10.1186/cc12514.
23. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther* 35(5): 724e33, 2013.
24. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BC, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26; 360(13): 1283-97. doi: 10.1056/NEJMoao810625. Epub 2009 Mar 24.
25. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, Johnson DR, Braunschweig C, McCarthy MS, Davanos E, Rice TW, Cresci GA, Gervasio JM, Sacks GS, Roberts PR, Compher C. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Feb; 40(2): 159-211; 40(2): 159e211.
26. Ichai C, Preiser JC; Société Française d'Anesthésie-Réanimation; Société de Réanimation de langue Française; Experts group. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 14(5): R166, 2010. doi: 10.1186/cc9258. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20840773.
27. Summary of revisions: standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care* 39(Suppl 1): 2016, S4e5, 2016.
28. Chiasson JL, Atkinson RL, Cherrington AD, Keller U, Sinclair-Smith BC, Lacy WW, Liljenquist JE. Effects of insulin at two dose levels on gluconeogenesis from alanine in fasting man. *Metabolism*. 1980 Sep; 29(9): 810-8. PMID: 6997676.
29. Navegantes LC, Sjöstrand M, Gudbjörnsdóttir S, Strindberg L, Elam M, Lönnroth P. Regulation and counter-regulation of lipolysis in vivo: different roles of sympathetic activation and insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov; 88(11): 5515-20. PMID: 14602799.
30. Zhao LF, Iwasaki Y, Zhe W, Nishiyama M, Taguchi T, Tsugita M, Kambayashi M, Hashimoto K, Terada Y. Hormonal regulation of acetyl-CoA carboxylase isoenzyme gene transcription. *Endocr J* 57(4): 317-24, 2010. Epub 2010 Feb 7.
31. 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. PMID: 3529984.
32. 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. PMID: 3908486.

33. Nygren J, Nair KS. Differential regulation of protein dynamics in splanchnic and skeletal muscle beds by insulin and amino acids in healthy human subjects. *Diabetes*. 2003 Jun; 52(6): 1377-85. PMID: 12765947.
34. Tessari P. Leucine Transamination Is Lower in Middle-Aged Compared with Younger Adults. *J Nutr*. 2017 Nov; 147(11): 2025-30. doi: 10.3945/jn.117.250852. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28931590.
35. Robert JJ, Bier DM, Zhao XH, Matthews DE, Young VR. Glucose and insulin effects on the novo amino acid synthesis in young men: studies with stable isotope labeled alanine, glycine, leucine, and lysine. *Metabolism*. 1982 Dec; 31(12): 1210-8. PMID: 6815417.
36. Foufelle F, Ferré 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.*, 366 (Pt 2) (2002), pp. 377-91.
37. De Feo P, Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, Reboldi G, Siepi D, Mannarino E, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. Physiological increments in plasma insulin concentrations have selective and different effects on synthesis of hepatic proteins in normal humans. *Diabetes*. 1993 Jul; 42(7): 995-1002. PMID: 8513980.
38. 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. PMID: 7860765.
39. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, DeFronzo RA. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1989 Jul; 84(1): 205-13.
40. Avogaro A, Valerio A, Gnudi L, Maran A, Miola M, Duner E, Marescotti C, Iori E, Tiengo A, Nosadini R. The effects of different plasma insulin concentrations on lipolytic and ketogenic responses to epinephrine in normal and type 1 (insulin-dependent) diabetic humans. *Diabetologia*. 1992 Feb; 35(2): 129-38. PMID: 1547916.
41. Felig P, Marliss E, Ohman JL, Cahill CF Jr. Plasma amino acid levels in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1970 Oct; 19(10): 727-8.
42. Aoki TT, Assal J-P, Manzano FM, Kozak GP, Cahill GF. Plasma and cerebrospinal fluid amino acid levels in diabetic ketoacidosis before and after corrective therapy. *Diabetes*. 1975 May; 24(5): 463-7.
43. Féry F, Balasse EO. Ketone body production and disposal in diabetic ketosis. A comparison with fasting ketosis. *Diabetes*. 1985 Apr; 34(4): 326-32.
44. Moskowitz A, Graver A, Giberson T, Berg K, Liu X, Uber A, Gautam S, Donnino MW. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2014 Feb; 29(1): 182.e5-8.
45. Luzi L, Castellino P, Simonson DC, Petrides AS, DeFronzo RA. Leucine metabolism in IDDM. Role of insulin and substrate availability. *Diabetes*. 1990 Jan; 39(1): 38-48. PMID: 2210059.
46. Vannini P, Marchesini G, Forlani G, Angiolini A, Ciavarella A, Zoli M, Pisi E. Branched-chain amino acids and alanine as indices of the metabolic control in type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1982 Mar; 22(3): 217-9. PMID: 6804294.
47. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, Tessari P, Avogaro A, Trevisan R, Valerio A, Muggeo M, Cobelli C, Toffolo G. Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Nov; 57(5): 904-10. PMID: 6352727.
48. Hansen IL, Cryer PE, Rizza RA. Comparison of insulin-mediated and glucose-mediated glucose disposal in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and in nondiabetic subjects. *Diabetes*. 1985 Aug; 34(8): 751-5. PMID: 3894118.
49. Divertie GD, Jensen MD, Cryer PE, Miles JM. Lipolytic responsiveness to epinephrine in nondiabetic and diabetic humans. *Am J Physiol*. 1997 Jun; 272(6 Pt 1): E1130-5.
50. 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. PMID: 1539646.
51. Tessari P, Nosadini R, Trevisan R, De Kreutzenberg S, Inchiostro S, Duner E, Biolo G, Marescotti MC, Tiengo A, Crepaldi G. Defective suppression by insulin of leucine-carbon appearance and oxidation in type 1, insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for insulin resistance involving glucose and amino acid metabolism. *J Clin Invest*. 1986 Jun; 77(6): 1797-804. PMID: 3519679.

52. Biolo G, Tessari P, Inchiostro S, Bruttomesso D, Sabadin L, Fongher C, Panebianco G, Fratton MG, Tiengo A. Fasting and postmeal phenylalanine metabolism in mild type 2 diabetes. *Am J Physiol.* 1992 Nov; 263(5 Pt 1): E877-83. PMID: 20484137.
53. Luzi L, Petrides AS, De Fronzo RA. Different sensitivity of glucose and amino acid metabolism to insulin in NIDDM. *Diabetes.* 1993 Dec; 42(12): 1868-77.
54. Adeva MM, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. *Amino Acids.* 2012 Jul; 43(1): 171-81. doi: 10.1007/s00726-011-1088-7. Epub 2011 Oct 8. Review. PMID: 21984377.
55. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999 Sep; 104(6): 787-94. PMID: 10491414.
56. Gougeon R, Pencharz PB, Marliss EB. Effect of NIDDM on the kinetics of whole-body protein metabolism. *Diabetes.* 1994 Feb; 43(2): 318-28.
57. Staten MA, Matthews DE, Bier DM. Leucine metabolism in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* 1986 Nov; 35(11): 1249-53.
58. Halvatsiotis P, Short KR, Bigelow M, Nair KS. Synthesis rate of muscle proteins, muscle functions, and amino acid kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002 Aug; 51(8): 2395-404.
59. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, Liechty EA, Baron AD. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Aug; 80(8): 2371-7.
60. Welle S, Nair KS. Failure of glyburide and insulin treatment to decrease leucine flux in obese type II diabetic patients. *Int J Obes.* 1990 Aug; 14(8): 701-10.
61. Tessari P, Cecchet D, Cosma A, Vettore M, Coracina A, Million R, Iori E, Puricelli L, Avogaro A, Vedovato M. Nitric oxide synthesis is reduced in subjects with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes.* 2010 Sep; 59(9): 2152-9. doi: 10.2337/db09-1772. Epub 2010 May 18. PMID: 20484137.
62. 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. PMID: 12829656.
63. 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. PMID: 16186400.
64. Tessari P, Kiwanuka E, Million R, Vettore M, Puricelli L, Zanetti M, Gucciardi A, Tosolini M, Cogo P, Carnielli V, Tiengo A, Barazzoni R. Albumin and fibrinogen synthesis and insulin effect in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2006 Feb; 29(2): 323-8.
65. Pereira S, Marliss EB, Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008 Jan; 57(1): 56-63. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17940118.
66. Castellino P, Luzi L, Del Prato S, DeFronzo RA. Dissociation of the effects of epinephrine and insulin on glucose and protein metabolism. *Am J Physiol.* 1990 Jan; 258(1 Pt 1): E117-25. PMID: 2105656.
67. Horber FF, Haymond MW. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans. *J Clin Invest.* 1990 Jul; 86(1): 265-72. PMID: 2195062.
68. Tonelli J, Kishore P, Lee DE, Hawkins M. The regulation of glucose effectiveness: how glucose modulates its own production. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Jul; 8(4): 450-6. Review. PMID: 15930973.
69. Tessari P, Barazzoni R, Zanetti M, Kiwanuka E, Tiengo A. The role of substrates in the regulation of protein metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct; 10(4): 511-32. Review. PMID: 9022949.
70. Migrenne S, Magnan C, Cruciani-Guglielmacci C. Fatty acid sensing and nervous control of energy homeostasis. *Diabetes Metab.* 2007 Jun; 33(3): 177-82. Epub 2007 May 1. Review. PMID: 17475532.
71. Breen DM, Rasmussen BA, Côté CD, Jackson VM, Lam TK. Nutrient-sensing mechanisms in the gut as therapeutic targets for diabetes. *Diabetes.* 2013 Sep; 62(9): 3005-13. doi: 10.2337/db13-0523. Review. PMID: 23970519.
72. Heiling VJ, Campbell PJ, Gottesman IS, Tsalikian E, Beaufrere B, Gerich JE, Haymond MW. Differential effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on leucine rate of appearance in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jan; 76(1): 203-6. PMID: 8093620.
73. Gravholt CH, Møller N, Jensen MD, Christiansen JS, Schmitz O. Physiological levels of glucagon do not influ-

- ence lipolysis in abdominal adipose tissue as assessed by microdialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May; 86(5): 2085-9. PMID: 11344211.
74. Tessari P, Inchiostro S, Biolo G, Duner E, Nosadini R, Tiengo A, Crepaldi G. Hyperaminoacidaemia reduces insulin-mediated glucose disposal in healthy man. *Diabetologia.* 1985 Nov; 28(11): 870-2. PMID: 3910497.
75. Tessari P, Nissen SL, Miles JM, Haymond MW. Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo. *J Clin Invest.* 1986 Feb; 77(2): 575-81. PMID: 3080479.
76. Haymond MW, Tessari P, Beaufriere B, Rodriguez N, Bailey J, Miles JM. Effects of parenteral lipid on leucine metabolism: dependence of fatty acid chain length. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988 Nov-Dec; 12(6 Suppl): 94S-97S. Review. PMID: 3145988.
77. Pehling G, Tessari P, Gerich JE, Haymond MW, Service FJ, Rizza RA. Abnormal meal carbohydrate disposition in insulin-dependent diabetes. Relative contributions of endogenous glucose production and initial splanchnic uptake and effect of intensive insulin therapy. *J Clin Invest.* 1984 Sep; 74(3): 985-91. PMID: 6381541.
78. 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. PMID: 3282941.
79. Biolo G, Tessari P, Inchiostro S, Bruttomesso D, Fongher C, Sabadin L, Fratton MG, Valerio A, Tiengo A. Leucine and phenylalanine kinetics during mixed meal ingestion: a multiple tracer approach. *Am J Physiol.* 1992 Apr; 262(4 Pt 1): E455-63. PMID: 1566833.
80. Battezzati A, Haisch M, Brillon DJ, Matthews DE. Splanchnic utilization of enteral alanine in humans. *Metabolism.* 1999 Jul; 48(7): 915-21. PMID: 10421236.
81. Matthews DE, Marano MA, Campbell RG. Splanchnic bed utilization of glutamine and glutamic acid in humans. *Am J Physiol.* 1993 Jun; 264(6 Pt 1): E848-54. PMID: 8101428.