

Dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,
Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 2/Giugno 2006

Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects *La proteina retinol-binding protein 4 e l'insulino-resistenza in soggetti magri, obesi e con diabete mellito tipo 2*

Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. N Engl J Med 2006 Jun 15; 354(24): 2552-63

Riassunto

Background. *L'insulino-resistenza svolge un ruolo causale nel diabete mellito tipo 2. I livelli sierici della retinol-binding protein 4 (RBP4), proteina secreta dagli adipociti, risultano aumentati negli stati di insulino-resistenza. Esperimenti condotti in topi suggeriscono che gli elevati livelli di RBP4 sono responsabili dell'insulino-resistenza. Questo studio è stato condotto con l'intento di determinare se i livelli sierici della RBP4 correlassero con i livelli di insulino-resistenza e se si modificassero in seguito a un miglioramento della condizione di insulino-resistenza. Inoltre, alla luce della ridotta espressione di GLUT4 negli stadi precoci caratterizzati da insulino-resistenza, si è ricercata negli adipociti una eventuale correlazione tra gli elevati livelli sierici della RBP4 e quelli di GLUT4.*

Metodi. *In tre gruppi di pazienti sono stati misurati i livelli sierici della RBP4, ed è stata valutata la condizione di insulino-resistenza e la presenza delle componenti della sindrome metabolica. In ogni gruppo le misurazioni sono state ripetute dopo esercizio fisico. La proteina GLUT4 è stata misurata in adipociti isolati.*

Risultati. *I livelli sierici della RBP4 correlano con l'entità dell'insulino-resistenza in soggetti con obesità, alterata tolleranza ai carboidrati, o diabete mellito tipo 2 e in soggetti non obesi e non diabetici ma con una anamnesi familiare positiva per diabete tipo 2. Inoltre, i livelli di RBP4 sono anche associati con le componenti della sindrome metabolica (elevato indice di massa corporea, aumentato rapporto vita-fianchi, elevati livelli sierici di trigliceridi, ridotti livelli di HDL, ipertensione sistolica). L'esercizio fisico è stato in grado di ridurre i livelli sierici di RBP4 soltanto in quel gruppo di pazienti in cui il grado di insulino-resistenza subiva un miglioramento. Una correlazione inversa è stata trovata tra i livelli di GLUT4 negli adipociti e quelli di RBP4 nel siero.*

Conclusioni. *La RBP4 è una proteina secreta dagli adipociti presente nel siero in concentrazioni elevate prima dello sviluppo del diabete conclamato; inoltre, essa sembra identificare gli stati di insulino-resistenza e i fattori di rischio cardiovascolare associati. Questi risultati forniscono un razionale per l'utilizzo di eventuali trattamenti farmacologici rivolti a ridurre i livelli sierici della proteina RBP4.*

Commento

La RBP4 è una proteina secreta dagli adipociti e dal fegato che potrebbe contribuire alla condizione di insulino-resistenza. L'entità dell'incremento dei livelli sierici della RBP4 correla con l'insulino-resistenza in pazienti obesi, o con alterata tolleranza ai carboidrati, o con diabete mellito tipo 2 e in pazienti non obesi e non diabetici ma con forte familiarità per diabete. I livelli sierici della RBP4 correlano con un insieme di fattori di rischio cardiovasco-

lare che si accompagnano allo stato di insulino-resistenza e che fanno parte integrante della sindrome metabolica. Anche se i livelli della proteina RBP4 correlano con l'indice di massa corporea, la relazione tra livelli sierici di RBP4 e insulino-resistenza è risultata indipendente dalla condizione di obesità, e così anche i pazienti non obesi e non insulino-resistenti ugualmente mostrano un incremento dei livelli circolanti di questa proteina. Nel gruppo di pazienti non obesi la riduzione della espressione del GLUT4 negli adipociti predice l'aumento dei livelli sierici della RBP4 e lo stato di insulino-resistenza. Il meccanismo attraverso il quale la riduzione dei livelli di GLUT4 negli adipociti è in grado di determinare un aumento dell'espressione dell'RBP4 non è ancora noto.

La correlazione dei livelli sierici dell'RBP4 con quelli di insulinemia suggerisce che l'espressione dell'RBP4 nel tessuto adiposo potrebbe essere una conseguenza diretta dell'iperinsulinemia. Comunque, pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 mostravano livelli di insulinemia a digiuno più bassi rispetto ai soggetti con alterata tolleranza ai carboidrati ma con livelli simili di insulino-resistenza, in presenza di livelli simili di RBP4 nei due gruppi. Inoltre, quando l'esercizio fisico non è stato in grado di migliorare la condizione di insulino-resistenza, i livelli di insulinemia e di RBP4 non sono risultati associati. Pertanto, una riduzione isolata dei livelli di insulinemia non sembra essere in grado di modificare i livelli di RBP4. Tuttavia, potrebbe esistere una soglia alla quale i livelli di insulinemia esercitano un effetto permissivo sull'incremento dell'espressione di RBP4 negli adipociti. Va ricordato, inoltre, che i livelli sierici di RBP4 sono ridotti nei soggetti con diabete mellito tipo 1 di nuova diagnosi e ritornano a livelli normali in seguito al trattamento insulinico.

La possibilità di individuare una persona a rischio di alterata tolleranza ai carboidrati e diabete, prima dell'esordio di queste alterazioni del metabolismo, potrebbe consentire di effettuare precocemente e in maniera più efficace interventi sullo stile di vita o eventuali terapie a base di farmaci. I livelli sierici di RBP4 correlano con il grado di insulino-resistenza e con i segni clinici e biochimici della sindrome metabolica; pertanto, la determinazione della RBP4 sierica potrebbe diventare un metodo non invasivo e accessibile per saggiare il rischio di alterata tolleranza ai carboidrati, diabete mellito tipo 2 e malattia cardiovascolare. Alterati livelli di diverse proteine secrete dagli adipociti (leptina e adiponectina), citochine infiammatorie (IL-6, MCP-1, TNF β) o marker infiammatori (proteina C reattiva), sono stati osservati in pazienti obesi e/o insulino-resistenti. Questo lavoro suggerisce che i livelli sierici di RBP4 correlano più specificamente con l'insulino-resistenza e con un eventuale suo miglioramento rispetto ai livelli di altre proteine (leptina, adiponectina, IL-6, proteina C reattiva). Va, però, osservato che nonostante i livelli di RBP4 correlino con l'entità dell'insulino-resistenza, non solo nei soggetti in sovrappeso e/o obesi ma anche in soggetti magri, il rischio genetico per il diabete potrebbe venire sottovalutato e quindi trascurato in alcune situazioni cliniche. Anche la coorte di pazienti è estremamente importante: in questo lavoro sono stati valutati pazienti adulti e quasi tutti di razza caucasica; in futuro, saranno necessari ulteriori approfondimenti in altri gruppi etnici.

Alla luce dell'osservazione che nel topo l'aumento dei livelli sierici di RBP4 produce insulino-resistenza, i risultati di questo lavoro supportano la possibilità che negli uomini i livelli della RBP4 sierica possano contribuire allo stato di insulino-resistenza. Nell'animale, elevati livelli sierici di RBP4 sono in grado di alterare il segnale insulinico post-recettoriale sia nel muscolo (a livello della fosfatidilinositolo-3 chinasi) sia nel fegato (a livello della fosfoenolpiruvato carbossichinasi). Si può ipotizzare che, negli uomini, l'incremento dei livelli sierici della RBP4 può contribuire ad alterare l'uptake del glucosio stimolato dall'insulina nel muscolo e la gluconeogenesi epatica, come avviene nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2. La RBP4 è la principale proteina trasportatrice per il retinolo (vitamina A) in circolo: alla luce di questi risultati si fa sempre più verosimile l'ipotesi che un'alterazione del metabolismo del retinolo possa essere in grado di influenzare l'azione dell'insulina e quindi di modificare il rischio per l'insorgenza di diabete mellito tipo 2. Al momento attuale non ci sono evidenze certe che suggeriscono che la vitamina A possa contribuire a modificare i livelli sierici della RBP4 o direttamente il livello di insulino-resistenza. Comunque, in topi obesi è stato dimostrato che la somministrazione di un retinoide sintetico, la fenretinide, agente antineoplastico usato negli uomini e in grado di ridurre i livelli sierici della RBP4 e i livelli total-body di retinolo, migliora la sensibilità insulinica e la tolleranza al glucosio. In futuro sarà importante determinare se l'introito dietetico di retinolo influenza la sensibilità insulinica nell'uomo, e se, riducendo il livello di retinolo circolante o i livelli di RBP4 attraverso la somministrazione di fenretinide o composti simili, si può incrementare il livello di insulino-sensibilità.