

Aggiornamento 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 2007

Interleukin-1 receptor antagonist in type 2 diabetes Un antagonista del recettore per l'interleuchina-1 nel diabete tipo 2

N Engl J Med 356(15): 1517-1526, 2007.

Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY.

Riassunto

Premessa. L'espressione di antagonisti del recettore per l'interleuchina-1 è ridotta nelle isole pancreatiche di pazienti diabetici tipo 2 ed alte concentrazioni di glucosio inducono la produzione di interleuchina-1 in β -cellule umane, determinando riduzione della secrezione insulinica e della proliferazione cellulare e apoptosi.

Metodi. In questo studio in doppio cieco, a gruppi paralleli, condotto su 70 pazienti affetti da diabete tipo 2, sono stati randomizzati 34 pazienti a ricevere 100 mg di anakinra (un antagonista ricombinante umano del recettore per l'interleuchina-1) per via sottocutanea una volta al giorno per 13 settimane e 36 pazienti a ricevere placebo. All'inizio dello studio e dopo 13 settimane, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un test di tolleranza con carico orale di glucosio, seguito da un bolo per via endovenosa di 0,3 g di glucosio per kg di peso corporeo, 0,5 mg di glucagone e 5 g di arginina. Inoltre, 35 pazienti sono stati sottoposti ad uno studio con clamp euglicemico iperinsulinemico. L'end-point primario era costituito da variazioni del livello di emoglobina glicata, mentre gli end-point secondari erano rappresentati da variazioni della funzione β -cellulare, della sensibilità all'insulina e dei marcatori dell'infiammazione.

Risultati. Dopo 13 settimane, nel gruppo trattato con anakinra, i livelli di emoglobina glicata sono risultati ridotti dello 0,46% rispetto al gruppo placebo ($p = 0,03$); la secrezione di peptide-C è risultata aumentata ($p = 0,05$) e sono state osservate riduzioni nel rapporto proinsulina/insulina ($p = 0,005$) e nei livelli di interleuchina-6 ($p < 0,001$) e di proteina C-reattiva ($p = 0,002$). L'insulino-resistenza, l'espressione genica regolata dall'insulina nel muscolo scheletrico, i livelli sierici di adipochine e l'indice di massa corporea sono risultati simili nei due gruppi. Non è stata osservata ipoglicemia sintomatica, né apparenti eventi avversi seri correlati al farmaco.

Conclusioni. Il blocco dell'interleuchina-1 con l'anakinra ha migliorato la glicemia e la funzione secretoria β -cellulare e ha ridotto i marcatori dell'infiammazione sistemica.

Commento

L'interleuchina-1 è una citochina pro-infiammatoria, implicata nella patogenesi del diabete mellito tipo 1, in grado di inibire la funzione e la proliferazione β -cellulare e di promuovere l'apoptosi. Nel pancreas di pazienti diabetici tipo 2 è stato dimostrato che le β -cellule sono capaci di produrre interleuchina-1 β . La presenza di elevate concentrazioni di glucosio nel mezzo di coltura incrementa la produzione ed il rilascio di interleuchina-1 β da parte delle cellule β -pancreatiche, cui seguono danno funzionale e apoptosi. Questi risultati suggeriscono che la produzione di mediatori

infiammatori da parte delle isole pancreatiche può svolgere un ruolo importante nella patogenesi del diabete mellito tipo 2 e che l'interleuchina-1 può rappresentare un potenziale target terapeutico in grado di preservare la massa e la funzione delle β -cellule in pazienti con diabete tipo 2.

È stato ipotizzato, pertanto, che intervenendo sull'equilibrio tra l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 e l'interleuchina-1 β è possibile migliorare la funzione delle β -cellule e il controllo glicemico in pazienti con diabete tipo 2. È noto, infatti, che l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1, un inibitore competitivo naturale dell'interleuchina-1 che si lega al recettore e che non svolge attività di agonista, protegge le β -cellule umane da alterazioni funzionali indotte da elevate concentrazioni di glucosio e dall'apoptosi e che l'espressione di questa molecola è ridotta nelle β -cellule di pazienti con diabete tipo 2.

Questo studio controllato rispetto al placebo, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha coinvolto 70 pazienti diabetici tipo 2 reclutati da due centri europei, in Danimarca e Svizzera, da gennaio 2004 a marzo 2005. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: un gruppo è stato trattato con un antagonista ricombinante umano del recettore dell'interleuchina-1 (anakinra [Kineret], prodotto da Amgen, 100 mg/die sottocute), mentre il secondo gruppo è stato trattato con somministrazioni sottocutanee di placebo per 13 settimane. Durante tali settimane i pazienti non hanno modificato la loro terapia ipoglicemizzante né le loro abitudini di vita. Hanno eseguito all'inizio e alla tredicesima settimana una curva con carico orale di glucosio (OGTT, 75 g) con dosaggi di glicemia, proinsulina e C-peptide 10 minuti prima di iniziare il test e successivamente ai tempi 30, 60, 90 e 120 minuti. Al termine dell'OGTT veniva somministrato un bolo per via endovenosa di 0,3 g di glucosio per kg di peso corporeo, 0,5 mg di glucagone e 5 g di arginina con prelievi venosi successivi per lo studio della secrezione acuta di insulina. In alcuni pazienti, sia all'inizio dello studio sia dopo 13 settimane, è stato eseguito un clamp euglicemico iperinsulinemico con una biopsia del muscolo scheletrico per l'analisi dell'RNA messaggero (mRNA) di GLUT4 e PGC-1. I risultati ottenuti indicano che l'antagonismo del recettore dell'interleuchina-1 con l'anakinra ha migliorato il controllo glicemico nei pazienti, aumentando la funzione secretoria della β -cellula; il miglioramento della glicemia correlava con gli indici della capacità secretoria della β -cellula. I risultati riguardanti la sensibilità insulinica ottenuti mediante il clamp e gli indici di sensibilità insulinica derivati dall'OGTT non hanno mostrato invece differenze significative, così come non si sono riscontrate variazioni nei livelli di espressione del GLUT4 e di PGC-1 nelle biopsie di muscolo scheletrico, né nei livelli sierici delle adipochine. Inoltre, l'indice di massa corporea dei pazienti trattati con anakinra è rimasto stabile, nonostante la molecola sia dotata di un significativo effetto anoressizzante. Non si può tuttavia escludere la possibilità che dosi più elevate di anakinra siano in grado di migliorare la sensibilità insulinica. I livelli di proteina C-reattiva o di interleuchina-6 all'inizio e alla tredicesima settimana non correlavano con il miglioramento dell'emoglobina glicata, suggerendo che il miglioramento dello stato infiammatorio sistemico non giocava un ruolo importante sulla secrezione insulinica. Un altro dato importante presente in letteratura è che l'ablazione genetica dell'azione dell'interleuchina-1 causa obesità. È stato quindi suggerito che l'interleuchina-1 possa regolare la composizione corporea e la distribuzione della massa grassa, principalmente mediante la regolazione del comportamento alimentare, della sazietà e del metabolismo energetico in quanto la regolazione di questi fattori ha importanti effetti sul peso corporeo. Tuttavia, l'inibizione dell'azione dell'interleuchina-1 da parte dell'anakinra non ha aumentato il peso corporeo.

Le limitazioni di questo studio includono la relativa brevità e la mancata individuazione della giusta dose. Tenendo conto della breve emivita dell'anakinra (6-8 ore), è possibile che dosi più elevate o una più lunga azione dell'antagonista dell'interleuchina-1 possano migliorare i risultati metabolici. La dose di anakinra può essere aumentata secondo il volume di distribuzione del farmaco. Oltre a reazioni locali limitate al sito di iniezione, non sono state osservate differenze nella frequenza di eventi avversi fra il gruppo trattato con anakinra ed il gruppo placebo. Nessun paziente ha abbandonato lo studio per l'insorgenza di reazioni avverse al farmaco. L'ipoglicemia sintomatica non è stata segnalata da nessun paziente. Una preoccupazione nell'uso di farmaci in grado di bloccare il recettore dell'interleuchina-1 è rappresentata dall'inibizione della immunità innata e dall'eventuale insorgenza di infezioni. Tuttavia, in più di 100.000 pazienti con artrite reumatoide che sono stati trattati per lungo tempo con anakinra non è stato riportato un incremento significativo dell'incidenza di malattie contagiose, malgrado la concomitante immunosoppressione.

In sintesi, lo studio suggerisce che l'antagonismo con il recettore dell'interleuchina-1 ha un potenziale effetto terapeutico nel trattamento del diabete tipo 2. Ulteriori studi saranno necessari per verificare il giusto dosaggio di anakinra e per valutare la sicurezza del suo utilizzo a lungo termine.

Articolo n. 2/il Diabete n. 2/Giugno 2007

L'eliminazione dei recettori per l'adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 comporta la perdita del legame per l'adiponectina e delle sue azioni metaboliche
Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions

Nature Medicine 13(3): 332–339, 2007.

Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kawamoto S, Kubota N, Kubota T, Ito Y, Kamon J, Tsuchida A, Kumagai K, Kozono H, Hada Y, Ogata H, Tokuyama K, Tsunoda M, Ide T, Murakami K, Awazawa M, Takamoto I, Froguel P, Hara K, Tobe K, Nagai R, Ueki K, Kadowaki T.

Riassunto

Premessa. *L'adiponectina svolge un ruolo centrale come adipochina anti-diabetica e anti-aterosclerotica. AdipoR1 e AdipoR2 sono recettori per l'adiponectina e la loro riduzione nell'obesità sembra essere correlata con la riduzione della sensibilità all'adiponectina. In questo lavoro si dimostra che l'espressione mediata da adenovirus di AdipoR1 e di AdipoR2 nel fegato di topi *Lepr^{-/-}* incrementa, rispettivamente, l'attivazione della proteina chinasi AMP-dipendente (AMPK) e le vie di segnale mediate dall'attivazione del recettore PPAR α . L'attivazione di AMPK riduce la gluconeogenesi e l'espressione dei recettori aumenta l'ossidazione degli acidi grassi conducendo ad un miglioramento del diabete. Al contrario, la distruzione mirata di AdipoR1 comporta il blocco dell'attivazione di AMPK indotta dall'adiponectina, mentre la distruzione di AdipoR2 provoca una ridotta attività delle vie di segnale mediate da PPAR α . Il simultaneo annullamento di AdipoR1 e AdipoR2 abolisce sia il legame sia l'attività dell'adiponectina, aumentando i livelli di trigliceridi nei tessuti, l'infiammazione e lo stress ossidativo e conducendo ad uno stato di insulino-resistenza e marcata intolleranza al glucosio. Pertanto, AdipoR1 e AdipoR2 rappresentano i recettori predominanti per l'adiponectina in vivo e svolgono ruoli importanti nella regolazione del metabolismo glicidico e lipidico, nell'infiammazione e nello stress ossidativo in vivo.*

Commento

L'adiponectina (anche conosciuta come Acrp30) è un ormone secreto dagli adipociti che funge da importante adipochina anti-diabetica e anti-aterosclerotica. I livelli plasmatici di adiponectina sono ridotti nell'obesità, nell'insulino-resistenza e nel diabete tipo 2. La riduzione dell'adiponectina è implicata nello sviluppo dell'insulino-resistenza presente nell'obesità che può essere corretta dall'incremento dei livelli di adiponectina. Il miglioramento della sensibilità insulinica mediata dall'adiponectina sembra realizzarsi attraverso l'inibizione della gluconeogenesi e la stimolazione dell'ossidazione degli acidi grassi che coinvolgono l'attivazione di AMPK e del recettore PPAR α . L'adiponectina, inoltre, ha proprietà anti-aterosclerotiche in quanto, ad esempio, ha dimostrato di possedere attività antinfiammatoria nelle cellule endoteliali e nei macrofagi. In questo lavoro, gli autori dimostrano che l'aumento dei livelli di espressione di AdipoR1 o AdipoR2 nel fegato del topo migliora l'insulino-resistenza legata all'obesità e al diabete. Al contrario, la simultanea eliminazione di AdipoR1 e AdipoR2 annulla il legame specifico dell'adiponectina e il suo effetto ipoglicemizzante, provocando una condizione di intolleranza ai carboidrati e di insulino-resistenza. L'organo preso in esame è stato il fegato in quanto esso rappresenta il principale responsabile della mediazione degli effetti metabolici generati dall'adiponectina. L'aumento dei livelli di espressione di AdipoR1 o di AdipoR2 nel fegato può correggere l'insulino-resistenza ed il diabete nel modello murino *db/db* (*Lepr^{-/-}*) caratterizzato da obesità e diabete mellito tipo 2. Questi risultati suggeriscono che la *down-regulation* di AdipoR1 e AdipoR2 nell'obesità è coinvolta nello sviluppo dell'insulino-resistenza e del diabete.

Sono state evidenziate differenze funzionali fra AdipoR1 e AdipoR2 nelle vie di segnale mediate dall'adiponectina. AdipoR1 è più strettamente associato all'attivazione di AMPK che regola l'inibizione della gluconeogenesi. Al contrario, AdipoR2 attiva le vie di segnale mediate da PPAR α che stimolano il dispendio energetico ed inibiscono

l'infiammazione e lo stress ossidativo. L'ossidazione degli acidi grassi può essere mediata sia da AdipoR1 sia da AdipoR2 attraverso l'attivazione delle vie mediate rispettivamente da AMPK e PPAR α . Quindi, entrambe le vie possono aumentare la sensibilità insulinica mediante meccanismi di segnale intracellulare differenti. Le differenze funzionali fra AdipoR1 e AdipoR2 potrebbero dipendere da proteine intracellulari che legano in maniera specifica AdipoR2 o AdipoR1 e che, ad oggi, non sono state ancora identificate.

Poiché nel topo privo sia di AdipoR1 sia di AdipoR2 venivano annullati il legame dell'adiponectina e le azioni di questa adipochina, AdipoR1 e AdipoR2 rappresentano i principali recettori per l'adiponectina e mediano le sue azioni *in vivo*. Anche se la T-caderina, espressa nel fegato, è in grado di legare l'adiponectina, i risultati di questo studio suggeriscono che la T-caderina probabilmente non è un recettore fisiologicamente rilevante *in vivo*.

La delezione specifica di AdipoR1 o di AdipoR2 determina insulino-resistenza, mentre la delezione combinata comporta una marcata intolleranza al glucosio e insulino-resistenza. Questi risultati forniscono la prima prova diretta che AdipoR1 e AdipoR2 effettivamente svolgono ruoli fisiologici importanti nella regolazione della sensibilità insulinica *in vivo*. L'osservazione che la doppia delezione AdipoR1/R2 nel topo comporta livelli di insulino-resistenza e intolleranza al glucosio più elevati rispetto alla delezione del gene dell'adiponectina, suggerisce l'ipotesi che ci possano essere altre sostanze in grado di legarsi ad AdipoR1/R2 oltre all'adiponectina, ovvero che AdipoR1 e/o AdipoR2 possano avere attività basali costitutive, indipendenti dal legame dell'adiponectina. In conclusione, AdipoR1 e AdipoR2 sono fondamentali e implicati nella regolazione del metabolismo glucosio e dei lipidi, nella infiammazione e nello stress ossidativo. Questo studio suggerisce che l'agonismo di AdipoR1/R2 o strategie che aumentano i livelli di questi recettori potrebbero rappresentare approcci razionali a nuove modalità di trattamento dell'insulino-resistenza e del diabete tipo 2 legato all'obesità.

