

te aumento nel mondo e questi risultati, insieme a quelli ottenuti in altri studi, suggeriscono che l'incapacità di invertire questo andamento potrebbe avere conseguenze non solo sulla qualità della vita ma anche sulla aspettativa di vita. Pertanto, diventa di fondamentale importanza prevenire l'obesità nei primissimi anni di vita.

## Articolo n. 2

### Antidiabetic effects of IGFBP2, a leptin-regulated gene. *Effetti antidiabetici dell'IGFBP2, un gene regolato dalla leptina.*

*Cell Metabolism* 11: 11–22, 2010.

Hedbacker K, Birsoy K, Wysocki RW, Asilmaz E, Ahima RS, Farooqi IS, Friedman JM.

#### Riassunto

*In questo studio si è valutato se la leptina sia in grado di migliorare il controllo glicemico indipendentemente dalla perdita di peso. Il primo obiettivo di questo lavoro è stato quello di individuare la dose più bassa alla quale la somministrazione di leptina in topi ob/ob fosse in grado di ridurre i livelli di glicemia e di insulinemia. È stato riscontrato che una dose di leptina pari a 12,5 ng/ora riduce significativamente la glicemia e che la dose di 25 ng/ora normalizza la glicemia e l'insulinemia senza diminuire significativamente il peso corporeo. Questi dati dimostrano che la leptina esercita effetti importanti e indipendenti sul metabolismo glucidico. Per comprendere quali siano i possibili mediatori di questo effetto, è stato analizzato l'RNA messaggero isolato dal tessuto epatico mediante microarray ed è emerso che la proteina che lega il fattore di crescita insulino-simile (IGFBP2) viene regolata dalla leptina. L'iperespressione della IGFBP2 a livello epatico mediante infezione adenovirale è in grado di correggere il diabete in diversi modelli sperimentali, tra cui i topi ob/ob insulino-resistenti, i topi Ay/a, i topi resi obesi e diabetici mediante una dieta ipercalorica e i topi resi diabetici mediante somministrazione di streptozotocina (STZ). Studi di clamp iperinsulinemico hanno mostrato un miglioramento di circa tre volte della sensibilità epatica all'insulina in seguito a trattamento con IGFBP2 in topi ob/ob. In conclusione, questi risultati mostrano che l'IGFBP2 regola il metabolismo glucidico e ciò ha importanti implicazioni non solo per la patogenesi, ma anche per il trattamento del diabete.*

#### Commento

Il trattamento con leptina è in grado di correggere l'iperglicemia e l'iperinsulinemia sia in modelli sperimentali animali di deficit di leptina sia nell'uomo. Infatti, in soggetti affetti da lipodistrofia la leptina rappresenta una terapia efficace in quanto non solo migliora l'insulino-resistenza e il diabete, ma anche la steatosi epatica che è presente in questa malattia. La leptina migliora l'insulino-resistenza che insorge anche in altre condizioni patologiche, come la sindrome di Rabson-Mendenhall causata da mutazioni del recettore insulinico, suggerendo un suo effetto mediante l'interazione con proteine a valle del recettore insulinico in soggetti leptino-sensibili. Questa ipotesi è supportata da numerosi studi condotti in animali in cui è stata indotta un'alterazione della trasduzione del segnale insulinico mediante l'introduzione di mutazioni genetiche o di trattamenti farmacologici: in tutti i casi si è osservato un miglioramento dell'insulino-resistenza dopo somministrazione di leptina. Precedenti studi hanno anche mostrato un effetto acuto della leptina nel favorire l'utilizzazione del glucosio in topi normali e in topi ob/ob. Ulteriori evidenze suggeriscono che gli effetti della leptina sul metabolismo del glucosio possano essere indiretti, mediati dall'attivazione di specifiche sottopopolazioni di neuroni ipotalamici. In ogni caso, i meccanismi attraverso cui le vie efferenti del sistema nervoso centrale regolano la sensibilità insulinica e il metabolismo epatico del glucosio restano largamente sconosciuti.

In questo lavoro gli Autori cercano di esplorare il meccanismo che regola la funzione della leptina.

La valutazione dell'effetto della leptina sul metabolismo del glucosio *in vivo* sono complicati dal fatto che la leptina causa una marcata perdita di peso, meccanismo che di per sé può migliorare il compenso glicemico nel diabete. Pertanto, in prima istanza in questo studio è stata individuata la dose di leptina che è in grado di correggere l'iperglicemia senza modificare l'introito calorico o ridurre il peso corporeo. Una volta stabilita tale dose, sono stati analizzati i profili di trascrizione genica di campioni di tessuto epatico di topi *ob/ob* trattati con due differenti dosi di leptina: questa analisi ha portato a comprendere che la leptina regola molti geni e tra questi l'IGFBP2. Tale proteina risulta significativamente indotta anche dalla dose più bassa di leptina che addirittura non comporta un aumento significativo dei livelli plasmatici di leptina. L'IGFBP2 è una proteina plasmatica che lega i fattori di crescita insulino-simili. È stato quindi ipotizzato che l'incremento dei livelli di espressione di IGFBP2 in acuto potrebbe migliorare il metabolismo del glucosio. Si è quindi proceduto a iperesprimere la proteina mediante infezione adenovirale esclusivamente a livello epatico, il suo normale sito di espressione. L'effetto dell'iperespressione dell'IGFBP2 sul metabolismo glucidico è stata valutato in topi di controllo non diabetici e in topi diabetici, quali i topi leptino-deficienti *ob/ob*, i topi resi obesi da dieta iperlipidica (DIO), i topi diabetici tipo 2 *Ay/a* leptino- e insulino-resistenti e infine i topi con diabete insulino-privo indotto dal trattamento con STZ. In seguito a iperespressione di IGFBP2 si è ottenuta una riduzione significativa della glicemia e dell'insulinemia in tutti i modelli sperimentali animali citati. Pertanto, l'IGFBP2 migliora il metabolismo del glucosio sia in animali leptino-sensibili sia in quelli leptino-resistenti. La capacità degli animali leptino-resistenti di rispondere alla somministrazione esogena di IGFBP2, in modo simile agli animali leptino-sensibili, sostiene il concetto che l'IGFBP2 è una molecola che media gli effetti della leptina in specifiche popolazioni neuronali situate nell'ipotalamo e in altre aree cerebrali.

Il meccanismo attraverso cui la IGFBP2 riduce la glicemia è ancora oggetto di studio. Studi di clamp iperinsulinemico-euglicemico mostrano che l'IGFBP2 migliora l'insulino-sensibilità epatica in topi *ob/ob*. Inoltre, l'incremento dei livelli di IGFBP2 mediante infezione adenovirale riduce l'espressione degli enzimi della gluconeogenesi, quali PEPCK e G6Pasi. Infine, è stata osservata anche una riduzione dell'espressione di FAS. Questi risultati suggeriscono che l'IGFBP2 inibisce la produzione epatica di glucosio in parte mediante una riduzione della trascrizione dei geni coinvolti nella gluconeogenesi e nella sintesi degli acidi grassi a livello epatico. Il miglioramento della insulino-sensibilità epatica in topi *ob/ob* trattati con IGFBP2 potrebbe essere dovuto anche alla riduzione della steatosi epatica. Poiché l'IGFBP2 non corregge pienamente la produzione epatica di glucosio, ma normalizza comunque la glicemia, l'insulinemia e la risposta al carico di glucosio, è possibile che questa proteina possa avere effetti addizionali insulino-indipendenti in grado di ridurre la glicemia. Questo risultato trova conferma nell'osservazione che in topi resi insulino-privi, perché trattati con la STZ, l'aumento dei livelli di espressione di IGFBP2 può normalizzare i livelli di glicemia. È possibile che l'IGFBP2 renda questi animali sensibili ai bassi livelli di insulina residua, ma è anche ipotizzabile che l'IGFBP2 possa agire attraverso un meccanismo insulino- e/o IGF- indipendente.

In conclusione, i risultati di questo lavoro mostrano che il trattamento con la leptina migliora il diabete indipendentemente dalla sua capacità di modificare il peso corporeo e l'introito alimentare. Gli esperimenti condotti hanno identificato l'IGFBP2 come gene regolato dalla leptina la cui espressione è correlata con gli effetti ipoglicemizzanti della leptina. L'iperespressione della IGFBP2 riduce la glicemia in topi di controllo e in topi diabetici e sopprime potentemente la produzione epatica di glucosio, così come anche l'espressione di geni coinvolti nella gluconeogenesi epatica e nella sintesi degli acidi grassi, suggerendo che l'IGFBP2 potrebbe giocare un ruolo importante nel mediare alcune azioni ipoglicemizzanti. Ulteriori studi saranno necessari per comprendere se l'IGFBP2 svolge gli stessi effetti nell'uomo.

