

Tra i limiti di questo studio vi sono l'utilizzo dell'albuminuria come indicatore surrogato di progressione del danno renale e il fatto che non è stato misurato il GFR reale, ma solo quello stimato. Inoltre, i pazienti non erano in trattamento con la stessa dose di farmaci inibitori del sistema RAAS, sicché i risultati potrebbero avere subito l'interferenza della differente terapia anti-ipertensiva. È tuttavia da sottolineare che i pazienti che hanno ricevuto le dosi raccomandate di inibitori del RAAS (43% dei pazienti) hanno mostrato una riduzione simile dell'albuminuria.

Quale potrebbe essere il valore clinico della attivazione selettiva del recettore della vitamina D per il trattamento dei pazienti con diabete complicato e non complicato da nefropatia? Ad oggi esistono differenti strategie farmacologiche per il trattamento in prevenzione primaria e secondaria della nefropatia diabetica che non solo presentano alcuni limiti, ma non sempre hanno gli effetti desiderati. Il paricalcitololo potrebbe rappresentare un importante trattamento aggiuntivo, fornendo il management ottimale per l'osteodistrofia renale (con effetti minimi sul rischio di ipercalcemia) e riducendo l'albuminuria residua. Inoltre, i risultati di questo studio suggeriscono che il paricalcitololo è in grado di ridurre l'albuminuria anche in presenza di diete non a basso contenuto di sodio o quando l'aderenza a una dieta iposodica è desiderabile ma difficile da perseguire, specialmente nei pazienti con nefropatia diabetica che già seguono diete molto restrittive. Pertanto, il paricalcitololo potrebbe svolgere un effetto renoprotettivo in un gran numero di persone con DMT2 resistenti all'intervento di farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema RAAS e che non seguono diete iposodiche. Il paricalcitololo è stato ampiamente utilizzato sin dal 1998, ha un buon profilo di sicurezza sia nei pazienti in dialisi sia in quelli non in dialisi. Inoltre, in studi osservazionali a lungo termine la somministrazione del paricalcitololo si associa a un aumento della sopravvivenza. In studi futuri con outcome renali più ambiziosi si potrà fornire un'ulteriore evidenza dell'efficacia e della sicurezza di questa terapia.

## Articolo n. 2

### Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice.

*La terapia con leptina migliora la malattia diabetica mediante meccanismi dipendenti dal SNC in topi affetti da diabete mellito tipo 1.*

*Proc Natl Acad Sci USA 107: 17391–17396, 2010.*

Teppei Fujikawa, Jen-Chieh Chuang, Ichiro Sakata, Giorgio Ramadori, Roberto Coppari.

#### Riassunto

*La monoterapia con leptina è in grado di migliorare gli squilibri metabolici causati dal diabete mellito tipo 1 (insulino-privo) (DMT1) nel roditore. I meccanismi alla base di questo effetto non sono ad oggi completamente conosciuti. In questo studio viene dimostrato che l'infusione intracerebroventricolare (icv) della leptina è in grado di ridurre la mortalità e di migliorare l'iperglicemia, l'iperglucagonemia, l'iperchetonemia e la poliuria causata dal deficit insulinico nei topi. È da sottolineare che la somministrazione icv della leptina induce un incremento del peso corporeo e sopprime l'introito alimentare, correggendo così le conseguenze cataboliche del DMT1. Inoltre, sempre in topi con DMT1, la somministrazione icv di leptina migliora l'espressione di neuropeptidi ipotalamici rilevanti per la regolazione del metabolismo, quali la proopiomelanocortina, il neuropeptide Y e il peptide correlato alla proteina agouti. La somministrazione icv della leptina normalizza il contenuto della fosfoenolpiruvato carbossichinasi 1 senza alterare i livelli di glicogeno nel fegato. Tuttavia, la rigenerazione  $\beta$ -cellulare nel pancreas non viene modificata dalla leptina: i livelli di insulina circolante restano non misurabili sia in condizioni basali sia dopo carico orale di glucosio; anche i livelli di mRNA della preproinsulina risultano assenti nei topi trattati con leptina. Infine, gli effetti antidiabetici della somministrazione icv svaniscono rapidamente (entro 48 ore) dopo la sospensione del trattamento con leptina. Tutti insieme questi risultati dimostrano un ruolo chiave del SNC nel mediare gli effetti antidiabetici della leptina nel DMT1.*

### Commento

La leptina, ormone secreto dagli adipociti, ha effetti profondi sul metabolismo: sopprime l'introito alimentare e aumenta la spesa energetica, riducendo così l'eccessivo aumento di peso. Inoltre, la leptina regola l'omeostasi glucidica aumentando la sensibilità insulinica sia nei roditori sia negli uomini. Prima di questo lavoro il ruolo della leptina nel controllo dell'iperglicemia in condizioni di deficit insulinico non era stato ancora indagato. Recentemente, tuttavia, sono stati ottenuti risultati molto significativi che hanno mostrato come l'iperglicemia manifesta e la morte causata da carenza di segnale insulinico possono essere contrastate dalla terapia con sola leptina. Ad oggi, i meccanismi attraverso cui la leptina è in grado di esercitare i suoi effetti metabolici favorevoli in presenza di diabete non erano stati ancora chiariti. In questo lavoro viene evidenziato che la somministrazione icv di leptina è sufficiente a ripristinare l'omeostasi metabolica senza il ricorso alla somministrazione di insulina in topi con diabete insulino-privo. Sembra, infatti, che il cervello svolga un'azione critica nel mediare le azioni benefiche della leptina sul metabolismo in assenza di insulina. Molti dei principali effetti della somministrazione s.c. della leptina (cioè la ridotta iperglicemia e iperglucagonemia, l'aumento di peso e la sopravvivenza) sono stati osservati anche in questo modello sperimentale di DMT1, in cui la leptina veniva somministrata a livello del sistema nervoso centrale. Inoltre, è stato dimostrato che questo trattamento migliora l'espressione di geni gluconeogenetici, le vie glicolitiche a livello epatico e l'attività delle fibre a contrazione rapida a livello del muscolo scheletrico, suggerendo che la somministrazione icv sopprime la produzione epatica di glucosio e stimola l'*uptake* di glucosio a livello muscolare. Questi effetti potrebbero essere responsabili del miglioramento dell'omeostasi glucidica osservata nei topi affetti da DMT1 e trattati con somministrazione icv di leptina, anche se si rendono necessari studi con traccianti radioattivi, finalizzati a valutare direttamente la produzione epatica di glucosio e l'*uptake* del glucosio a livello del tessuto muscolare e del tessuto adiposo.

Questo studio, tuttavia, ha un limite in quanto non chiarisce quali siano le strutture a livello cerebrale che mediano gli effetti della leptina in questo particolare modello sperimentale animale. Gli Autori suggeriscono che due gruppi distinti di neuroni, localizzati a livello dell'ipotalamo ventro-mediale e dei nuclei arcuati, potrebbero essere componenti fondamentali dei circuiti neuronali che mediano le azioni della leptina sulla riduzione della glicemia nei topi DMT1. Per esempio, i neuroni del nucleo arcuato (nello specifico i neuroni che secernono la proopiomelanocortina) sono implicati nella trasmissione del segnale leptinico che è rilevante per la regolazione dell'omeostasi glucidica. Anche i neuroni del nucleo ventro-mediale svolgerebbero un ruolo importante poiché microiniezioni di leptina nel nucleo ventro-mediale di topi magri determinano un aumento dell'*uptake* del glucosio a livello del muscolo scheletrico, del cuore e del tessuto adiposo bruno. In futuro saranno necessari ulteriori studi per scoprire le componenti molecolari, ad oggi non ancora individuate, coinvolte in questi processi di regolazione metabolica. Queste componenti potrebbero diventare il *target* di nuove strategie terapeutiche in grado di curare il DMT1 senza ricorrere all'utilizzo dell'insulina.

