

Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 4/2013

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Articolo n. 1

The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes.
Gli effetti di LY2405319, un analogo dell'FGF21, in pazienti obesi con diabete tipo 2.

Cell Metab 2013 Sep 3; 18(3): 333–340.

Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitonov A, Bumol T, Schilske HK, Moller DE.

Riassunto

Il fattore di crescita per i fibroblasti 21 (FGF21) è stato recentemente identificato come una proteina in grado di regolare il metabolismo. In modelli sperimentali animali è noto che l'FGF21 esogeno induce effetti metabolici positivi; tuttavia, ad oggi, i risultati ottenuti in vitro e in vivo non sono stati confermati nell'uomo. Questo studio pilota randomizzato, placebo-controllato, in doppio cieco, ha avuto l'obiettivo di valutare gli effetti dell'LY2405319 (LY), un analogo dell'FGF21, in pazienti affetti da obesità e diabete tipo 2. I pazienti ricevevano placebo o LY al dosaggio di 3, 10 o 20 mg al giorno per 28 giorni. Il trattamento con LY ha determinato un miglioramento significativo della dislipidemia (con riduzione del colesterolo LDL e dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL) e del profilo apolipoproteico, che risultava essere potenzialmente meno aterogeno. Effetti favorevoli si sono osservati anche sul peso corporeo, sull'insulinemia a digiuno e sui livelli di adiponectina circolanti. Si è evidenziato tuttavia solo un lieve effetto di diminuzione dei livelli di glicemia. Questi risultati indicano che l'FGF21 è biologicamente attivo negli uomini e suggerisce che le terapie basate sull'FGF21 potrebbero essere efficaci per il trattamento di selezionati disordini metabolici.

Commento

Questo studio valuta l'efficacia di un composto derivato dall'FGF21 quando somministrato in pazienti adulti obesi con diabete mellito tipo 2 (DMT2). Al termine del periodo di trattamento, della durata di 28 giorni, si sono riscon-

trati effetti statisticamente e clinicamente sorprendenti sui lipidi e sul peso corporeo. Si è invece osservato solo un *trend* dose-dipendente sulla riduzione della glicemia a digiuno. Nello specifico, l'efficacia di LY sui parametri lipidici (colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) è stata rapida e già dopo 2 giorni dall'inizio del trattamento si rilevava un effetto sui trigliceridi a digiuno che raggiungeva il massimo tra i 7 e i 21 giorni. La dose con la quale si otteneva l'efficacia massima sui parametri lipidici era di 10 mg; l'aumento a 20 mg non modificava il quadro. La diminuzione dei livelli di apoCIII potrebbe anche avere contribuito a ridurre i livelli di trigliceridi, in considerazione del noto ruolo dell'apoCIII nella regolazione della *clearance* dei trigliceridi. L'apoB, un componente delle particelle LDL, era anche diminuita, come atteso sulla base dell'effetto di riduzione del colesterolo LDL. Le modifiche dei parametri lipidici sono simili a quelle che lo stesso gruppo di ricerca ha precedentemente dimostrato in scimmie obese con dislipidemia.

Anche il peso corporeo è calato in maniera significativa al termine dello studio e la dose efficace è stata di 10 mg al giorno. Il meccanismo attraverso cui l'FGF21 aiuta a perdere peso non è ancora chiaro: in modelli animali l'FGF21 aumenta il metabolismo senza sopprimere l'introito calorico. Questo studio non aiuta a comprendere i meccanismi alla base di questo effetto in quanto non sono stati valutati l'introito calorico e la spesa energetica. Tuttavia, si osserva un incremento dei livelli del beta-idrossibutirrato e questo suggerisce un effetto dell'LY sull'ossidazione degli acidi grassi. La riduzione del peso corporeo potrebbe correlarsi con un aumento della spesa energetica totale. Saranno necessari ulteriori studi per verificare l'effetto dell'FGF21 sui meccanismi responsabili del calo ponderale.

Nonostante gli attesi effetti sul miglioramento dell'iperglicemia, il trattamento con LY ha determinato solo una tendenziale diminuzione della glicemia a digiuno. Probabilmente studi di durata maggiore o che includano pazienti con altre alterazioni del metabolismo del glucosio (es. alterata glicemia a digiuno o diabetici tipo 2 con vari gradi di scompenso glicemico) saranno opportuni per chiarire i reali effetti di questo composto sulla correzione dell'iperglicemia.

Come per i lipidi e il peso corporeo, i livelli di insulinemia a digiuno sono risultati ridotti in maniera dose-dipendente dopo 28 giorni e l'effetto massimo si è osservato con la dose di 20 mg. Questo dato è consistente con un miglioramento della sensibilità insulinica, sebbene lo studio non approfondisca questo aspetto. Un ultimo effetto positivo dell'analogo dell'FGF21 si è riscontrato sui livelli di adiponectina plasmatici che erano aumentati.

Precedenti lavori hanno mostrato che nei soggetti obesi e diabetici tipo 2 i livelli basali di FGF21 circolanti sono più alti anche di due volte rispetto ai soggetti non diabetici magri. Inoltre, un altro lavoro ha documentato che la steatoepatite non alcolica si associa a un aumento dei livelli di FGF21. Queste osservazioni hanno condotto all'ipotesi che l'obesità, la steatosi epatica e il DMT2 siano degli stati di relativa "resistenza" all'FGF21. Tuttavia, il trattamento con FGF21 in topi obesi diabetici può normalizzare l'iperglicemia nonostante gli elevati livelli circolanti endogeni di FGF21. I livelli circolanti di FGF21 negli uomini sono estremamente variabili. In questo studio non sono stati dosati i livelli endogeni di FGF21. Ulteriori studi dovranno valutare se questo parametro chiave è un predittore della risposta agli analoghi dell'FGF21 e la misura in cui i livelli endogeni possono essere modulati dalle terapie basate sull'FGF21. Infine, il trattamento con LY è stato generalmente ben tollerato.

In conclusione, la somministrazione giornaliera di LY, un analogo dell'FGF21, ha determinato effetti positivi su diverse comorbidità metaboliche associate al DMT2 e potrebbe quindi aprire la strada a nuove strategie terapeutiche.

Articolo n. 2

Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes.

Sirt1 riduce l'albuminuria tubulare renale che si sviluppa in presenza di diabete, sopprimendo con meccanismo epigenetico l'aumentata espressione di Claudin-1 nei podociti.

Nat Med 2013 Nov; 19(11): 1496-1504.

Hasegawa K, Wakino S, Simic P, Sakamaki Y, Minakuchi H, Fujimura K, Hosoya K, Komatsu M, Kaneko Y, Kanda T, Kubota E, Tokuyama H, Hayashi K, Guarente L, Itoh H.