

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 di Bari Aldo Moro

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 1/Marzo 2011

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

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

Articolo n. 1

Glucagon receptor knockout prevents insulin-deficient type 1 diabetes in mice.
La delezione del recettore del glucagone previene l'insorgenza del diabete tipo 1 nel topo.

Diabetes 60: 391–397, 2011.

Lee Y, Wang MY, Du XQ, Charron MJ, Unger RH.

Riassunto

Obiettivi. Determinare l'effetto dell'azione del glucagone sul metabolismo di topi resi diabetici mediante somministrazione di streptozotocina (STZ).

Disegno della ricerca e metodi. Confrontare i parametri clinici e metabolici di topi privi del recettore del glucagone ($Gcgr^{-/-}$) rispetto a topi di controllo ($Gcgr^{+/+}$) dopo somministrazione di una dose massiva di STZ in grado di determinare una equivalente distruzione della popolazione β -cellulare pancreatica.

Risultati. Dopo la somministrazione di STZ i topi controllo $Gcgr^{+/+}$ manifestavano iperglicemia (>500 mg/dL), iperchetonemia, poliuria e cachessia e dovevano essere sacrificati dopo sei settimane. Al contrario, i topi privi del recettore del glucagone, $Gcgr^{-/-}$, pur presentando una distruzione della popolazione β -cellulare comparabile a quella dei topi di controllo $Gcgr^{+/+}$, non mostravano manifestazioni cliniche o biochimiche di diabete. Si osservavano, invece, una marcata iperplasia delle α -cellule pancreatiche e una conseguente iperglucagonemia (~ 1200 pg/mL). Nei topi $Gcgr^{-/-}$ la conferma del blocco dell'azione del glucagone è stata ottenuta mediante l'analisi della fosforilazione epatica di CREB (cAMP response element binding protein) e dei livelli di espressione genica della fosfoenolpiruvato carbossichinasi che vengono normalmente indotti dal glucagone e che sono risultati ridotti rispetto ai topi diabetici $Gcgr^{+/+}$. Nei topi $Gcgr^{-/-}$ i livelli di glicemia a digiuno e il test di tolleranza al glucosio somministrato per via intraperitoneale sono risultati nella norma. I livelli circolanti di acidi grassi a digiuno e il β -idrossibutirrato sono risultati più bassi.

Conclusioni. *Nei topi $Gcgr^{-/-}$ il blocco dell'azione del glucagone è stato in grado di prevenire i disordini metabolici e clinici letali del diabete tipo 1 (DMT1).*

Commento

L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare il ruolo dell'iper glucagonemia in presenza di diabete insulino-privo non trattato sulle conseguenze cataboliche letali della malattia e di determinare se gli effetti benefici derivanti dalla delezione del recettore del glucagone possano rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico. Questa ipotesi era già stata formulata in precedenza con la scoperta della somatostatina, ormone in grado di sopprimere la secrezione del glucagone, a seguito dell'osservazione che la somministrazione di somatostatina preveniva le complicanze metaboliche acute dovute alla carenza insulinica assoluta. Più recentemente è stato dimostrato che la leptina è in grado di sopprimere l'iper glucagonemia nel diabete e di correggere gli effetti catabolici del deficit insulinico per lunghi periodi di tempo, senza apparenti conseguenze negative. Sebbene la leptina sia molto efficace nel sopprimere l'iper glucagonemia e nel correggere le manifestazioni metaboliche del DMT1 non trattato, le molte altre azioni di questo ormone rendono difficile verificare se la soppressione del glucagone sia di per sé in grado di determinare la remissione di tutte le manifestazioni sia cliniche sia laboratoristiche della carenza insulinica assoluta. Una ulteriore osservazione, che sostiene il ruolo essenziale del glucagone nel mantenimento dell'omeostasi glicemica in assenza di insulina, è l'insorgenza del diabete sia in uomini sia in animali totalmente sottoposti a pancreasectomia totale. In questa situazione esiste una maggiore produzione di glucagone da parte delle α -cellule extra-pancreatiche localizzate nello stomaco e nella parte superiore del piccolo intestino. Tuttavia, la soppressione dell'iper glucagonemia extrapancreatica corregge l'iperglicemia.

In questo studio i ricercatori hanno utilizzato come modello sperimentale animale topi controllo $Gcgr^{+/+}$ e topi privi del recettore del glucagone $Gcgr^{-/-}$; in entrambi è stata somministrata una dose elevata di STZ in grado di determinare una distruzione β -cellulare massiva. In questo modo è stato possibile valutare gli effetti dell'assenza dell'azione del glucagone sul fenotipo metabolico di topi con deficit insulinico assoluto. Mentre i topi $Gcgr^{+/+}$ diabetici trattati con la STZ manifestavano severa iperglicemia, chetosi e cachessia e dovevano essere sacrificati entro sei settimane, nessuno dei topi $Gcgr^{-/-}$ sviluppava le manifestazioni cliniche e laboratoristiche del diabete. Tutti i topi $Gcgr^{-/-}$, sebbene fossero trattati con STZ, apparivano in buono stato di salute almeno sei settimane dopo la somministrazione dell'alta dose di β -citotossina. Questo risultato dimostra che l'assenza assoluta di insulina è un disordine silente senza evidenti manifestazioni metaboliche o cliniche nei topi in cui è stato eliminato il recettore del glucagone. Pertanto, la riduzione dei livelli di glucagone e/o l'antagonismo a livello del recettore per questo ormone potrebbero rappresentare strategie utili per il trattamento del DMT1.

Ad eccezione dell'ipoglicemia a digiuno, nello studio non sono stati osservati altri effetti collaterali significativi conseguenti alla delezione del gene che codifica per il recettore del glucagone. Tuttavia, si può ipotizzare che il blocco dell'azione del glucagone in topi con diabete indotto dalla STZ possa rendersi responsabile di alterazioni cliniche anche gravi. Ad esempio, l'iperplasia delle α -cellule pancreatiche, legata al blocco a lungo termine del recettore del glucagone e riscontrata nei pancreas di topi $Gcgr^{-/-}$, potrebbe causare l'insorgenza del glucagonoma. Per dirimere questo dubbio i topi $Gcgr^{-/-}$ sono stati osservati con un follow-up durato due anni e non è stato riscontrato alcun caso di glucagonoma. Un altro rischio legato al blocco del recettore del glucagone è la possibile predisposizione all'acidosi lattica; questa ipotesi si basa sull'osservazione che i topi $Gcgr^{-/-}$ hanno elevati livelli circolanti di lattato. L'aumento del lattato è causato dalla ridotta gluconeogenesi secondaria alla *down-regulation* dei geni che mediano la gluconeogenesi. Una terza questione riguarda il potenziale ruolo del glucagone nella regolazione del metabolismo degli aminoacidi. La carenza di aminoacidi è stata descritta in pazienti con glucagonoma, alimentando la possibilità che i topi $Gcgr^{-/-}$ potessero avere livelli elevati di aminoacidi, come riportato da Boden et al. in uomini in cui il glucagone era soppresso dalla somatostatina. Per questa ragione i ricercatori hanno misurato e confrontato i livelli di aminoacidi nel fegato di topi non diabetici e diabetici $Gcgr^{+/+}$ e $Gcgr^{-/-}$. Otto dei nove aminoacidi epatici misurati sono risultati significativamente più alti nei topi $Gcgr^{-/-}$ non trattati con STZ e quindi con β -cellule intatte quando paragonati ai topi sani $Gcgr^{+/+}$. Tuttavia, nei topi trattati con STZ queste differenze non sono state osservate, suggerendo che l'incremento dei livelli di aminoacidi può dipendere dall'azione dell'insulina, quando questa non viene contrastata dall'iper glucagonemia.

In conclusione, questi dati indicano che il DMT1 indotto nei topi mediante iniezione di STZ può essere convertito in un disordine asintomatico, benigno e non catabolico mediante l'eliminazione dell'azione del glucagone. Questi studi supportano l'utilità clinica dello sviluppo di potenti antagonisti del recettore del glucagone o di soppressori del glucagone capaci di eliminare la componente letale del DMT1 dipendente dal glucagone.

Articolo n. 2

Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *L'insulina cerebrale controlla la lipolisi e la lipogenesi del tessuto adiposo.*

Cell Metabolism 13: 183–194, 2011.

Scherer T, O'Hare J, Diggs-Andrews K, Schweiger M, Cheng B, Lindtner C, Zielinski E, Vempati P, Su K, Dighe S, Milsom T, Puchowicz M, Scheja L, Zechner R, Fisher SJ, Previs SF, Buettner C.

Riassunto

La disfunzione del tessuto adiposo bianco (WAT) gioca un ruolo chiave nella patogenesi del diabete mellito tipo 2 (DMT2). La lipolisi non controllata del WAT causa un incremento del rilascio degli acidi grassi che conduce a insulino-resistenza e lipotossicità, mentre l'alterazione della lipogenesi de novo nel WAT riduce la sintesi di alcuni tipi di acidi grassi ad azione insulino-sensibilizzante, come il palmitoleato. In questo lavoro i ricercatori hanno dimostrato che l'insulina infusa nell'ipotalamo mediobasale (MBH) di ratti Sprague-Dawley induce un aumento dell'espressione di proteine lipogeniche del WAT, inattiva la lipasi ormono-sensibile (HSL) e sopprime la lipolisi. Al contrario, i topi che mancano del recettore insulinico a livello di questi neuroni presentano una lipolisi non controllata e una ridotta lipogenesi de novo nel WAT. Così, l'azione dell'insulina a livello cerebrale - e in particolare a livello ipotalamico - gioca un ruolo centrale nella funzionalità del WAT.

Commento

Il WAT è un organo importante per l'omeostasi glucidica e lipidica dell'intero organismo. Ha il compito di ridurre e depositare i lipidi circolanti, proteggendo così gli altri organi dall'accumulo ectopico di lipidi. Inoltre, rappresenta un'importante fonte di adipochine (come la leptina e l'adiponectina) e di mediatori dell'infiammazione (come il TNF- α e l'IL-6) che, circolando, possono alterare il segnale insulinico in organi a distanza, incluso l'ipotalamo. Durante il digiuno il WAT è la fonte principale di acidi grassi non esterificati, substrati energetici per il muscolo e per il fegato. La lipolisi non controllata durante lo stato assorbitivo induce lipotossicità e un basso grado di infiammazione che, comunemente, si associano all'obesità e al diabete. Infine, la lipogenesi *de novo* nel WAT produce alcuni tipi di acidi grassi ad azione insulino-sensibilizzante come il palmitoleato.

Questo studio dimostra che l'azione insulinica a livello cerebrale, in particolare a livello ipotalamico, è un regolatore critico del metabolismo del WAT. I ricercatori hanno dimostrato, infatti, che l'insulina a livello cerebrale è in grado di frenare la lipolisi e di favorire la lipogenesi *de novo* del tessuto adiposo. Al contrario, l'alterazione del segnale insulinico cerebrale e ipotalamico incrementa il flusso lipolitico e riduce la lipogenesi *de novo*, ostacolando la produzione del palmitoleato e determinando uno stato di insulino-resistenza.

Diversi studi condotti sia nell'uomo sia nell'animale hanno mostrato che la capacità lipogenica del tessuto adiposo è alterata in presenza di obesità e diabete. Questa alterata regolazione della lipogenesi del WAT potrebbe essere in parte collegata all'insulino-resistenza cerebrale. Inoltre, i risultati di questo lavoro suggeriscono che l'insulina svolge a livello cerebrale un'importante azione anabolica nel mantenimento del WAT, azione che risulta essere indipendente, seppur complementare, agli effetti diretti dell'ormone sugli adipociti. A supporto di questo concetto, uno studio recente ha mostrato che la presenza del recettore insulinico a livello cerebrale è estremamente importante per prevenire la lipodistrofia nei topi. Lo stesso studio ha evidenziato che l'infusione cronica intracerebro-