

il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



– RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

– EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

– JOURNAL CLUB

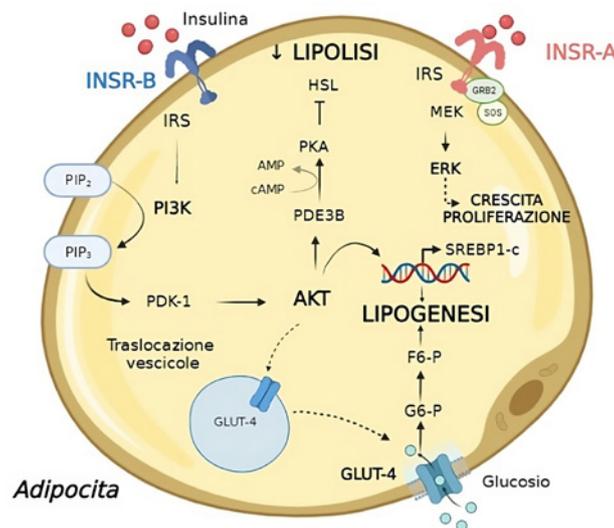
– MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

– LA VITA DELLA SID



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

Francesca Cinti, Andrea Giaccari

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

Livio Luzi, Mery Azman

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca

98 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

99 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì

- LA VITA DELLA SID

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**
L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti
- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**
- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**
- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**
- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Irisin: one single hormone, many cross-talks

Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino

Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302b>

ABSTRACT

Type 2 diabetes (T2D) is a multifactorial disease with multiple etiology, characterized by chronically elevated blood glucose levels. Although the reduction of pancreatic β -cell functional mass, associated or not with peripheral insulin resistance, is recognized as the main etiopathogenetic factor leading to the onset of T2D, the dysregulation of glucose metabolism is actually the result of multi-organs alterations, including skeletal muscle and adipose tissue dysfunction, hepatic insulin resistance, and incretin axis defects. Furthermore, the chronic elevation of blood glucose levels leads to the onset of systemic complications affecting many organs and tissues. Therefore, T2D is a multi-organ disease and future anti-diabetic drugs can no longer be considered simple hypoglycemic drugs: they should at least be able to restore β -cell functional mass, reduce peripheral insulin resistance, ensure adequate weight loss (when necessary), and exert cardio- and nephro-protective effects. In light of this, irisin, a hormone secreted by skeletal muscle in response to physical activity, should be remarked as a new promising anti-diabetes molecule, being able to exert beneficial effects on the various organs involved in the pathogenesis of T2D, in particular on pancreatic β -cells, liver, skeletal muscle, adipose tissue, and many of the organs affected by diabetes complications.

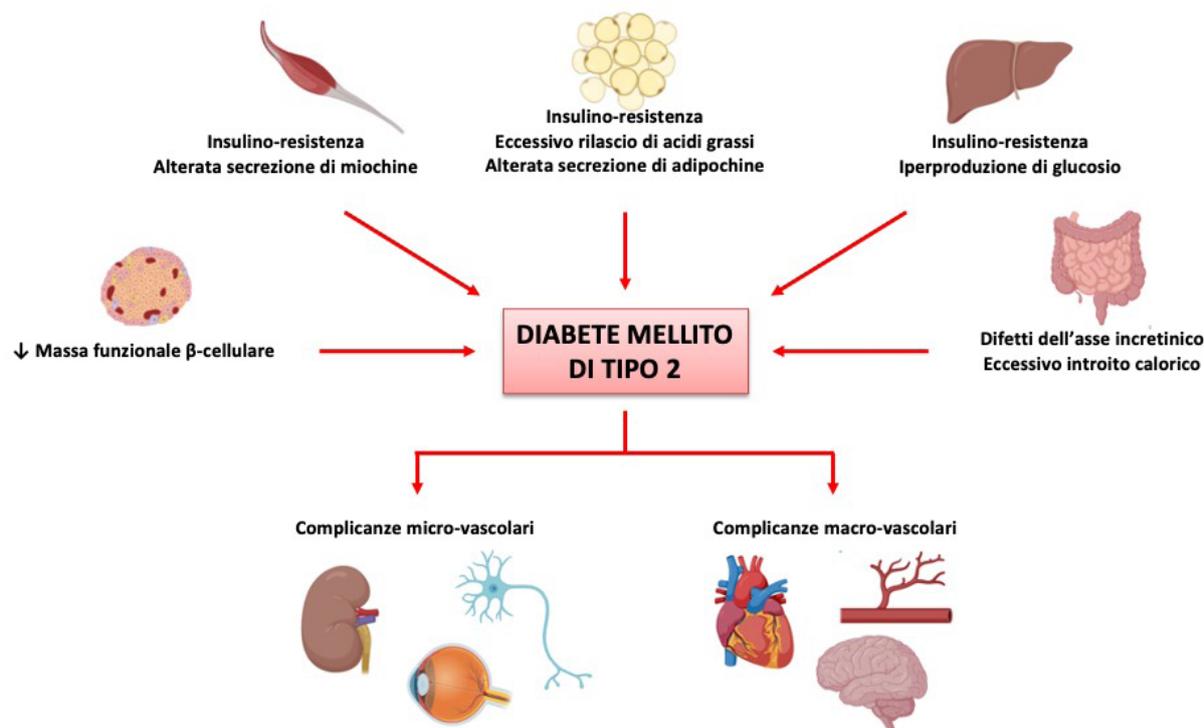
KEYWORDS

Irisin, type 2 diabetes, cross-talk, myokines.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è una patologia multifattoriale alla quale concorrono processi eziologici multipli e complessi. Sebbene la ridotta massa funzionale delle β -cellule pancreatiche, associata o meno a insulino-resistenza periferica, sia riconosciuta come il principale fattore etiopatogenetico che porta all'insorgenza del DMT2 (1), la disregolazione del metabolismo glucidico è in realtà il risultato di alterazioni multi-organo che comprendono la disfunzione del muscolo scheletrico (non solo in termini di insulino-resistenza ma anche di alterata secrezione di miochine) (2), la disfunzione del tessuto adiposo (insulino-resistenza, eccessivo rilascio di acidi grassi in circolo, alterazione del pattern secretorio delle adipochine) (3), l'insulino-resistenza epatica con conseguente iperproduzione di glucosio (4) e i difetti dell'asse incretinico (in particolar modo l'alterata azione insulintropica del glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) (5) (Fig. 1). L'insieme di questi eventi concorre al danno β -cellulare e quindi all'insorgenza e alla progressione del DMT2. L'innalzamento cronico della glicemia può poi portare all'insorgenza di complicanze micro-vascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica) e macro-vascolari (aumentato rischio di patologie cardio- e cerebro-vascolari) (6) (Fig. 1). Pertanto, il DMT2 deve essere considerato una patologia multi-organo e i nuovi farmaci anti-diabete non possono più essere considerati dei semplici farmaci ipoglicemizzanti: essi dovrebbero essere dotati di un'azione sistemica quanto meno

Figura 1 ♦ Il diabete mellito di tipo 2 è un patologia multifattoriale risultante da alterazioni multi-organo che comprendono la riduzione della massa funzionale β -cellulare, la disfunzione del muscolo scheletrico (non solo in termini di insulino-resistenza ma anche di alterata secrezione di miochine), la disfunzione del tessuto adiposo (insulino-resistenza, eccessivo rilascio di acidi grassi in circolo, alterazione del pattern secretorio delle adipochine), l'insulino-resistenza epatica con conseguente iperproduzione di glucosio e i difetti dell'asse incretinico



in grado di ripristinare la massa funzionale β -cellulare, ridurre l'insulino-resistenza periferica, garantire un'adeguata perdita di peso (quando necessario), possedere un'azione cardio e nefro-protettiva. Un farmaco anti-diabete ideale dovrebbe anche essere in grado di ridurre il rischio di sviluppare le comorbidità più frequentemente associate al diabete, come le patologie neurodegenerative, il deficit cognitivo, l'aumentato rischio di sviluppare tumori o di andare incontro a fratture ricorrenti. Nessun farmaco anti-diabete oggi in commercio è in grado di esercitare tutte queste azioni benefiche contemporaneamente.

IRISINA: SINTESI, SECREZIONE E MECCANISMO D'AZIONE

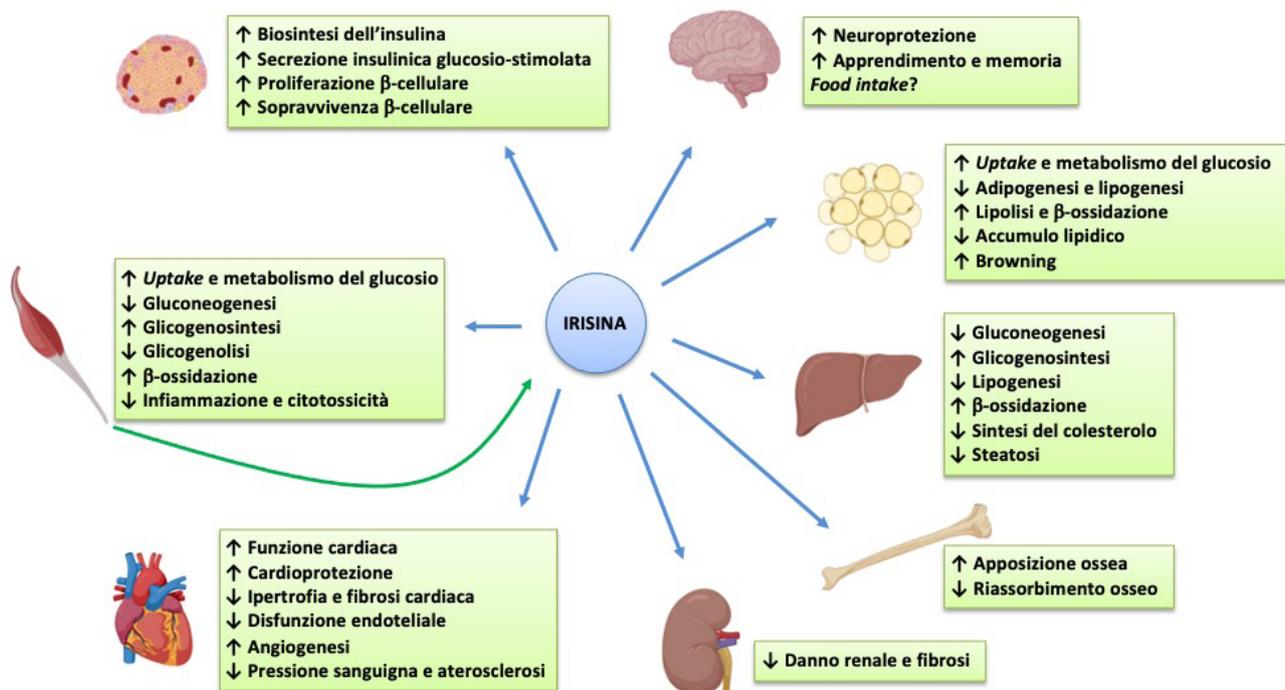
L'irisina è una miochina descritta per la prima volta nel 2012 da Boström et al. (7) secreta dopo l'attività fisica e in grado di favorire il *browning* del tessuto adiposo bianco e la termogenesi. Diversi studi hanno esplorato le proprietà

pleiotropiche dell'irisina, dimostrando il suo ruolo cardine nella regolazione del metabolismo energetico, grazie alla sua capacità di agire su numerosi tessuti e di regolare numerose vie biochimiche. Sebbene il muscolo scheletrico sia responsabile della secrezione di circa il 72% della quantità totale di irisina in circolo (7), diversi studi suggeriscono che l'irisina può essere prodotta in quantità minori anche da altri tessuti, primo fra tutti il tessuto adiposo (8). Dal punto di vista strutturale, l'irisina è un ormone di 112 aminoacidi (circa 12 kDa) che deriva dal clivaggio proteolitico del dominio extracellulare, N-terminale della proteina di membrana *fibronectin type III domain containing protein 5* (FNDC5) (7). Yu et al. (9) hanno proposto che la metalloproteinasi ADAM10 (*A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein 10*) possa essere l'enzima responsabile del clivaggio di FNDC5 e del rilascio di irisina, sebbene siano necessarie ulteriori verifiche a riguardo. Lo stimolo principale all'espressione e alla secrezione di irisina è rappresentato dall'attività fisica e varia in rela-

zione all'intensità, al tipo, alla durata e alla frequenza dell'esercizio praticato (10). Una recente meta-analisi ha rilevato che la concentrazione di irisina è aumentata di circa il 15% immediatamente dopo una sessione di attività fisica acuta (11). Inoltre, nei soggetti allenati, si osservava un aumento quasi doppio della concentrazione di irisina post-esercizio rispetto ai soggetti non allenati (11). Oltre all'attività fisica, anche la composizione nutrizionale della dieta potrebbe avere un impatto sulla secrezione di irisina. Il nostro gruppo di ricerca ha, infatti, precedentemente dimostrato che una dieta ricca di grassi (*High-Fat Diet*, HFD, 60% di energia dai grassi) provoca un aumento rapido e persistente delle concentrazioni di irisina nel sangue, in topi *wild-type* (12). In particolare, il rilascio di irisina dal muscolo scheletrico potrebbe essere influenzato dal tipo di acidi grassi, in quanto sembrerebbe essere stimolato dagli acidi grassi saturi (palmitato), ma non da quelli monoinsaturi (oleato) (12). È stato inoltre dimostrato che l'assunzione di acidi grassi saturi con la dieta potrebbe aumentare il rilascio di irisina anche nell'uomo (13). Nonostante l'esistenza di risultati contrastanti, la maggior parte degli studi clinici, comprese diverse meta-

analisi, concorda sul fatto che i livelli sierici di irisina siano più bassi nei pazienti con DMT2 (14). Al contrario, i livelli di irisina sono più elevati negli stati dismetabolici (15), come l'obesità (16), probabilmente riflettendo una condizione di resistenza all'irisina o un aumento compensatorio in risposta alle anomalie metaboliche e all'insulino-resistenza caratteristiche di questi pazienti (16). Inoltre, numerosi studi interventistici in modelli animali di diabete e/o obesità hanno dimostrato che la somministrazione esogena di irisina ricombinante può ripristinare l'omeostasi del glucosio e dei lipidi, esercitando così effetti antidiabetici e antiobesità (17). Nel loro insieme, questi studi mettono in luce il coinvolgimento dell'irisina nella patogenesi delle malattie metaboliche, supportando il suo possibile utilizzo terapeutico. Nel paragrafo successivo, passeremo in rassegna la capacità dell'irisina di mediare il cross-talk tra i diversi organi che sono coinvolti nella patogenesi del DMT2, in particolare le β -cellule pancreatiche, il fegato, il muscolo scheletrico e il tessuto adiposo, e di esercitare effetti positivi sugli organi principalmente colpiti dalle complicanze del diabete (Fig. 2).

Figura 2 ◆ Effetti pleiotropici dell'irisina



IRISINA: UN SINGOLO ORMONE, TANTI CROSS-TALK

β -cellule pancreatiche

In un lavoro precedente, abbiamo dimostrato che l'irisina ricombinante protegge le β -cellule e le isole pancreatiche umane e murine dall'apoptosi indotta dagli acidi grassi saturi, attivando il signalling anti-apoptotico di AKT/Bcl-2 (12). Inoltre, l'irisina ha incrementato la biosintesi e la secrezione di insulina, in modo PKA/CREB-dipendente, e promosso la proliferazione β -cellulare attraverso l'attivazione del signalling di ERK1/2 (12). Anche quando somministrata *in vivo*, l'irisina ha migliorato la secrezione insulinica glucosio-stimolata e aumentato la massa β -cellulare (12). In accordo con questi risultati, Liu et al. (18) hanno dimostrato che l'irisina è in grado di aumentare la proliferazione delle β -cellule di ratto INS-1, attraverso l'attivazione di ERK e p38 MAPK, di proteggerle dall'apoptosi indotta da livelli cronicamente elevati di glucosio, regolando l'espressione di proteine pro- (Bax, Bad e caspasi) e anti-apoptotiche (Bcl-2 e Bcl-xl), e di migliorare la funzione delle β -cellule pancreatiche in ratti diabetici. Inoltre, Zhang et al. (19) hanno dimostrato che l'irisina è in grado di aumentare l'espressione dei geni correlati alla sopravvivenza (ad es. PDX-1/Bcl-2) e alla funzione (ad es. GLUT2/glucochinasi) β -cellulare, e quindi di ridurre l'apoptosi indotta dalla glucolipotossicità e di ripristinare la secrezione dell'insulina (Fig. 2).

Fegato, muscolo scheletrico, tessuto adiposo

Numerosi studi hanno confermato la capacità dell'irisina di agire direttamente su fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo (Fig. 2). Infatti, è stato dimostrato che nel fegato l'irisina inibisce la lipogenesi, la sintesi del colesterolo e la gluconeogenesi, attiva l'ossidazione degli acidi grassi e la sintesi del glicogeno e riduce l'accumulo di lipidi, la steatosi e l'insulino-resistenza (20-25). Inoltre, è stato dimostrato che l'irisina è in grado di proteggere gli epatociti dal danno causato da diversi stimoli stressogeni, come il metotrexato, l'ischemia-riperfusione e il sovraccarico di glucosio/lipidi (17). Questi effetti suggeriscono un atteggiamento ipolipemizzante ed epatoprotettivo dell'irisina.

Diversi lavori hanno dimostrato che nel muscolo scheletrico l'irisina promuove la miogenesi, l'ipertrofia e il metabolismo muscolare (26), aumentando la sensibilità

all'insulina, sia in condizioni basali che lipotossiche, e proteggendo i miociti da stimoli citotossici come glucosio e acidi grassi (27). In particolare, a livello del muscolo scheletrico, l'irisina migliora l'*uptake* del glucosio e inibisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi, mentre aumenta la glicogenosintesi e stimola l'ossidazione degli acidi grassi (20, 27-29). L'attivazione di AMPK sembrerebbe essere un evento chiave per l'azione dell'irisina sia nel fegato che nel muscolo scheletrico.

Nel tessuto adiposo, è stato dimostrato che l'irisina riduce la differenziazione adipogenica dei preadipociti e promuove l'*uptake* e il metabolismo del glucosio e dei lipidi negli adipociti maturi (30-32). Inoltre, l'iperespressione di FNDC5 nei topi obesi riduce la dimensione degli adipociti nel tessuto adiposo sottocutaneo e stimola la lipolisi (17). Analogamente, gli adipociti isolati da animali trattati con irisina o gli adipociti esposti a irisina *ex vivo* sono più piccoli e accumulano meno lipidi rispetto ai controlli (17, 32). Questi effetti sono stati confermati anche in adipociti umani (33). Infine, l'irisina favorisce la *browning* del tessuto adiposo bianco, principalmente stimolando l'espressione dell'*uncoupling protein-1* (UCP-1), promuovendo così la termogenesi e il dispendio energetico (7).

Sistema cardiovascolare

Diversi studi condotti in modelli animali di disfunzione cardiaca hanno dimostrato che l'irisina protegge il cuore dal danno indotto da ischemia/riperfusione, migliora la funzione cardiaca, riduce le dimensioni dell'area infartuata e migliora le prestazioni del miocardio (aumento della frazione di eiezione e riduzione della fibrosi) (34-36). Inoltre, è stato dimostrato che l'irisina protegge i cardiomiociti dall'apoptosi e dal danno funzionale indotti da diversi stimoli dannosi (come la lipotossicità, l' H_2O_2 , il danno da ipossia-riossigenazione e lo stress ossidativo indotto dalla doxorubicina), allevia l'ipertrofia cardiaca e la fibrosi indotte dall'angiotensina II e riduce l'ipertrofia cardiaca indotta da sovraccarico di pressione (17) (Fig. 2). A livello vascolare, studi *in vitro* condotti su cellule endoteliali umane hanno dimostrato la capacità dell'irisina di esercitare effetti proangiogenici, attraverso l'attivazione della proliferazione mediata dal signalling di ERK, di prevenire l'apoptosi indotta da stimoli stressogeni e di contrastare il deterioramento dell'angiogenesi indotta dalle lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate (17). L'irisina potrebbe anche migliorare la funzione en-

doteliale aumentando il numero di cellule progenitrici endoteliali (EPC) nel sangue periferico dei topi diabetici e migliorandone la funzione, attraverso la via disegnale di PI3K-AKT-eNOS (37). Infine, l'irisina è in grado di inibire l'aterosclerosi in topi *knockout* per l'Apolipoproteina E, sopprimendo l'infiammazione vascolare indotta dalle LDL ossidate e la disfunzione endoteliale e promuovendo la proliferazione delle cellule endoteliali (17, 38) (Fig. 2).

Sistema nervoso centrale

A livello del sistema nervoso centrale, l'irisina ha mostrato la capacità di esercitare effetti neuroprotettivi e di migliorare diversi aspetti dell'apprendimento e della memoria (17) (Fig. 2). Nello specifico, l'irisina promuove i processi di differenziazione e maturazione neuronale (39), previene il danno neuronale causato dallo stress ossidativo e da altri stimoli stressogeni, induce l'espressione di fattori neurotrofici, come il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), e sembrerebbe migliorare la compromissione della memoria, la plasticità sinaptica e le funzioni motorie in modelli murini di malattie neurodegenerative, comprese la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson (39-42). Inoltre, diversi studi hanno analizzato la possibilità che l'irisina possa agire sulla regolazione ipotalamica del *food intake*. Tuttavia, i risultati a riguardo si sono rivelati contrastanti e poco indicativi. È possibile che gli effetti della somministrazione di irisina sull'assunzione di cibo possano dipendere dai tempi e/o dalla via di somministrazione (Fig. 2).

Rene e osso

I pochi studi in letteratura che hanno esaminato gli effetti dell'irisina sui reni concordano sul fatto che essa sia in grado di migliorare la disfunzione renale, nonché di ridurre il danno renale e la fibrosi causati da vari stimoli dannosi (43-46) (Fig. 2).

Infine, in modelli murini, l'irisina ha dimostrato di esercitare effetti anabolici sull'osso (47) (Fig. 2). Nello specifico, l'irisina promuove la differenziazione degli osteoblasti, aumenta la massa ossea corticale e rende l'osso più resistente e meno suscettibile alle fratture (17, 48). Nell'uomo, i livelli di irisina sono inversamente correlati con l'incidenza di fratture ossee nelle donne osteoporotiche in post-menopausa, così come nei pazienti con DMT2, malattie cardiovascolari e malattie del fegato (49).

CONCLUSIONI

Diversi studi hanno dimostrato che l'irisina è in grado di esercitare numerose azioni benefiche su diversi organi e tessuti. In particolare, l'irisina è in grado di regolare diverse vie metaboliche, esercitando un'azione ipoglicemizzante e di riduzione del peso corporeo, principalmente promuovendo il dispendio energetico mediato dai processi di *browning* e termogenesi. Il grande interesse nei confronti dell'irisina come nuovo possibile farmaco anti-diabete deriva soprattutto dalla sua capacità di ripristinare la massa funzionale β -cellulare, di ridurre l'insulino-resistenza e di esercitare effetti metabolicamente favorevoli negli organi principalmente coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico (fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo). Inoltre, l'irisina ha mostrato una buona capacità di proteggere gli organi maggiormente colpiti dalle complicanze del diabete (cuore, rene e sistema nervoso centrale). Tuttavia, ad oggi, questi risultati sono stati ottenuti esclusivamente in modelli animali sperimentali. Prima che l'irisina possa essere utilizzata nell'uomo, è necessario produrre report di farmacocinetica e farmacodinamica (inclusi studi di non tossicità e tollerabilità) nei primati non umani e parallelamente condurre studi di comparazione con farmaci anti-diabete già presenti in commercio (per esempio gli agonisti recettoriali del GLP-1, che rappresentano i farmaci anti-diabete con i meccanismi di azione maggiormente sovrapponibili a quelli dell'irisina).

BIBLIOGRAFIA

1. Marrano N, Biondi G, Cignarelli A, et al. Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: How can we halt it? *Metabolism* 110: 154304, 2020.
2. Garneau L, Aguer C. Role of myokines in the development of skeletal muscle insulin resistance and related metabolic defects in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 45(6): 505-516, 2019.
3. Biondi G, Marrano N, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Secretion Pattern Influences β -Cell Wellness in the Transition from Obesity to Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 23(10): 5522, 2022.
4. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 13(10): 572-587, 2017.

5. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 20(Suppl 1): 5-21, 2018.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 14(2): 88-98, 2018.
7. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481(7382): 463-468, 2012.
8. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 61: 130-136, 2014.
9. Yu Q, Kou W, Xu X, et al. FNDC5/Irisin inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Clin Sci (Lond)* 133(5): 611-627, 2019.
10. Yang D, Yang Y, Li Y, et al. Physical Exercise as Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus: From Mechanism to Orientation. *Ann Nutr Metab* 74(4): 313-321, 2019.
11. Fox J, Rioux BV, Goulet EDB, et al. Effect of an acute exercise bout on immediate post-exercise irisin concentration in adults: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 28(1): 16-28, 2018.
12. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. The Myokine Irisin Is Released in Response to Saturated Fatty Acids and Promotes Pancreatic β -Cell Survival and Insulin Secretion. *Diabetes* 66(11): 2849-2856, 2017.
13. Osella AR, Colaianni G, Correale M, et al. Irisin Serum Levels in Metabolic Syndrome Patients Treated with Three Different Diets: A Post-Hoc Analysis from a Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 10(7): 844, 2018.
14. Song R, Zhao X, Zhang DQ, et al. Lower levels of irisin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 175: 108788, 2021.
15. Qiu S, Cai X, Yin H, et al. Association between circulating irisin and insulin resistance in non-diabetic adults: A meta-analysis. *Metabolism* 65(6): 825-834, 2016.
16. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 524, 2019.
17. Marrano N, Biondi G, Borrelli A, et al. Irisin and Incretin Hormones: Similarities, Differences, and Implications in Type 2 Diabetes and Obesity. *Biomolecules* 11(2): 286, 2021.
18. Liu S, Du F, Li X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One* 12(4): e0175498, 2017.
19. Zhang D, Xie T, Leung PS. Irisin Ameliorates Glucolipotoxicity-Associated β -Cell Dysfunction and Apoptosis via AMPK Signaling and Anti-Inflammatory Actions. *Cell Physiol Biochem* 51(2): 924-937, 2018.
20. Xin C, Liu J, Zhang J, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond)* 40(3): 443-451, 2016.
21. Mo L, Shen J, Liu Q, et al. Irisin Is Regulated by CAR in Liver and Is a Mediator of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. *Mol Endocrinol* 30(5): 533-542, 2016.
22. Park MJ, Kim DI, Choi JH, et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal* 27(9): 1831-1839, 2015.
23. Liu TY, Xiong XQ, Ren XS, et al. FNDC5 Alleviates Hepatosteatosis by Restoring AMPK/mTOR-Mediated Autophagy, Fatty Acid Oxidation, and Lipogenesis in Mice. *Diabetes* 65(11): 3262-3275, 2016.
24. Liu TY, Shi CX, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci (Lond)* 129(10): 839-850, 2015.
25. So WY, Leung PS. Irisin ameliorates hepatic glucose/lipid metabolism and enhances cell survival in insulin-resistant human HepG2 cells through adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 78: 237-247, 2016.
26. Reza MM, Subramaniyam N, Sim CM, et al. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat Commun* 8(1): 1104, 2017.
27. Yano N, Zhang L, Wei D, et al. Irisin counteracts high glucose and fatty acid-induced cytotoxicity by preserving the AMPK-insulin receptor signaling axis in C2C12 myoblasts. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 318(5): E791-E805, 2020.
28. Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a Novel Myokine, Regulates Glucose Uptake in Skeletal Muscle Cells via AMPK. *Mol Endocrinol* 29(6): 873-881, 2015.
29. Yang XY, Tse MCL, Hu X, et al. Interaction of CREB and PGC-1 α Induces Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 Expression in C2C12 Myotubes. *Cell Physiol Biochem* 50(4): 1574-1584, 2018.

30. Zhang Y, Xie C, Wang H, et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311(2): E530-41, 2016.
31. Huh JY, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes (Lond)* 38(12): 1538-1544, 2014.
32. Gao S, Li F, Li H, et al. Effects and Molecular Mechanism of GST-Irisin on Lipolysis and Autocrine Function in 3T3-L1 Adipocytes. *PLoS One* 11(1): e0147480, 2016.
33. De Oliveira M, Mathias LS, Rodrigues BM, et al. The roles of triiodothyronine and irisin in improving the lipid profile and directing the browning of human adipose subcutaneous cells. *Mol Cell Endocrinol* 506: 110744, 2020.
34. Xin C, Zhang Z, Gao G, et al. Irisin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Mitochondrial Function Through AMPK Pathway in Diabetic Mice. *Front Pharmacol* 11: 565160, 2020.
35. Wang J, Zhao YT, Zhang L, et al. Irisin Improves Myocardial Performance and Attenuates Insulin Resistance in Spontaneous Mutation (*Lepr^{db}*) Mice. *Front Pharmacol* 11: 769, 2020.
36. Wang H, Zhao YT, Zhang S, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol* 232(12): 3775-3785, 2017.
37. Zhu G, Wang J, Song M, et al. Irisin Increased the Number and Improved the Function of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus Mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 68(1): 67-73, 2016.
38. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction. *PLoS One* 11(6): e0158038, 2016.
39. Young MF, Valaris S, Wrann CD, et al. A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. *Prog Cardiovasc Dis* 62(2): 172-178, 2019.
40. Natalicchio A, Marrano N, Biondi G, et al. Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain. *Diabetes Metab Res Rev* 36(3): e3238, 2020.
41. Kim OY, Song J. The Role of Irisin in Alzheimer's Disease. *J Clin Med* 7(11): 407, 2018.
42. Lourenco MV, Frozza RL, De Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* 25(1): 165-175, 2019.
43. Peng H, Wang Q, Lou T, et al. Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys. *Nat Commun* 8(1): 1493, 2017.
44. Zhang R, Ji J, Zhou X, Li R. Irisin Pretreatment Protects Kidneys against Acute Kidney Injury Induced by Ischemia/Reperfusion via Upregulating the Expression of Uncoupling Protein 2. *Biomed Res Int* 2020: 6537371, 2020.
45. Jin YH, Li ZY, Jiang XQ, et al. Irisin alleviates renal injury caused by sepsis via the NF- κ B signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24(11): 6470-6476, 2020.
46. Zhang J, Bi J, Ren Y, et al. Involvement of GPX4 in irisin's protection against ischemia reperfusion-induced acute kidney injury. *J Cell Physiol* 236(2): 931-945, 2021.
47. Colaianni G, Cinti S, Colucci S, et al. Irisin and musculoskeletal health. *Ann N Y Acad Sci* 1402(1): 5-9, 2017.
48. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 112(39): 12157-12162, 2015.
49. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efstathiadou ZA, et al. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine* 59(2): 260-274, 2018.