

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. 4/Dicembre 2010

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

Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial.

Attivazione selettiva del recettore della vitamina D con paricalcitol per la riduzione della albuminuria in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (Studio VITAL): uno studio controllato e randomizzato.

Lancet 376: 1543–1551, 2010.

Dick de Zeeuw, Rajiv Agarwal, Michael Amdahl, Paul Audhya, Daniel Coyne, Tushar Garimella, Hans-Henrik Parving, Yili Pritchett, Giuseppe Remuzzi, Eberhard Ritz, Dennis Andress.

Riassunto

Background. Malgrado il trattamento con gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), i pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) hanno un rischio di sviluppare una insufficienza renale progressiva che aumenta con l'incremento dei livelli di albuminuria. L'obiettivo di questo studio è quello di verificare se il paricalcitol possa rappresentare un valido ausilio terapeutico in grado di ridurre l'albuminuria in pazienti diabetici tipo 2 complicati da nefropatia.

Metodi. In questo trial che ha coinvolto più nazioni, placebo controllato e in doppio cieco, sono stati arruolati pazienti con DMT2 e presenza di albuminuria che erano già in trattamento con ACE-inibitori o con antagonisti del recettore dell'angiotensina. In maniera casuale, i pazienti sono stati assegnati a tre gruppi che per 24 settimane hanno rispettivamente ricevuto paricalcitol 1 µg al giorno, paricalcitol 2 µg al giorno o placebo. L'endpoint primario è stato identificato nella variazione media geometrica del rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR), dal basale fino all'ultima misurazione in corso di trattamento, per i due gruppi trattati con paricalcitol rispetto al placebo.

Risultati. Tra febbraio 2007 e ottobre 2008 281 pazienti sono stati arruolati e assegnati a ricevere placebo (n=93), 1 µg di paricalcitol (n=93) o 2 µg di paricalcitol (n=95). 88 pazienti del gruppo placebo, 92 in trattamento con 1 µg di paricalcitol e 92 con 2 µg di paricalcitol sono stati inclusi nell'analisi primaria. Le modificazioni registrate dell'UACR sono state: -3% (da 61 a 60 mg/mmol) nel gruppo placebo; -16% (da 62 a 51 mg/mmol) nei gruppi paricalcitol combinati. Scorrendo i dati dei due dosaggi di farmaco attivo, si evidenzia un effetto più marcato con il dosaggio superiore: la variazione di UACR nel gruppo trattato con 2 µg/die è risultata infatti compresa tra -18% e -28% (p=0,014 vs placebo). L'incidenza di ipercalcemia, di effetti collaterali e di gravi eventi avversi era simile nei due gruppi che ricevevano il paricalcitol e il gruppo placebo.

Interpretazione. In pazienti diabetici tipo 2 con nefropatia diabetica l'aggiunta di 2 µg al giorno di paricalcitol agli inibitori del sistema RAAS riduce in maniera sicura l'albuminuria. La somministrazione del paricalcitol potrebbe rappresentare un nuovo approccio farmacologico per ridurre il rischio renale residuo nella malattia diabetica.

Commento

Risultati ottenuti in diversi studi, condotti su pazienti affetti da nefropatia diabetica e da altre nefropatie, suggeriscono che gli attivatori del recettore della vitamina D potrebbero ridurre l'albuminuria. Tuttavia, questi studi sono solo osservazionali, coinvolgono una piccola coorte di pazienti, sono di breve durata e pertanto non mostrano la vera entità o la durata nel tempo della diminuzione della albuminuria. Al contrario, in questo studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, è stato dimostrato che l'attivazione selettiva del recettore della vitamina D con paricalcitol potrebbe avere effetti importanti emodinamici, riducendo i livelli di albumina urinaria e non determinando ipercalcemia.

Il paricalcitol potrebbe diminuire i livelli di albuminuria agendo con diversi meccanismi: la soppressione della trascrizione della renina, effetti antiproliferativi ed effetti antifibrotici. In modelli sperimentali animali, con o senza diabete, l'attivazione del recettore della vitamina D era in grado di ridurre l'espressione del TGF-β e l'infiltrazione macrofagica e questo si traduceva in una diminuzione del rischio di glomerulosclerosi. Sempre in modelli sperimentali, è stato dimostrato che l'attivazione del recettore della vitamina D determinava anche una up-regolazione della nefrina e riduceva l'attività di NF-κB.

Gli effetti sull'albuminuria, sulla pressione arteriosa e sul filtrato glomerulare renale stimato (eGFR), che si riscontrano in seguito al trattamento con il paricalcitol, si associano a protezione renale e mimano le risposte osservate con farmaci ad azione renoprotettiva e cardioprotettiva, quali gli ACE-inibitori e i sartani. Inoltre, nello studio AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*) l'aggiunta di aliskiren agli inibitori del sistema RAAS non aveva effetti significativi sull'eGFR, suggerendo che un ulteriore blocco del sistema RAAS, mediante l'uso di un antagonista della renina, non comporta un miglior outcome clinico sull'eGFR. In questo studio l'effetto del paricalcitol sull'eGFR (aumento della creatinina sierica) potrebbe essere causato da un effetto sul metabolismo della creatinina, come già riscontrato con il calcitriolo. Tuttavia, si rende necessario uno studio prospettico randomizzato che valuti gli endpoint combinati di creatinina sierica, stadio terminale di malattia renale e mortalità per dimostrare in maniera definitiva gli effetti renoprotettivi del paricalcitol.

In questo studio è stata osservata anche una riduzione della pressione arteriosa che potrebbe essere determinata dagli effetti emodinamici sistemici che conseguono all'attivazione del recettore della vitamina D. La diminuzione dei valori di pressione arteriosa è stata riscontrata in precedenti studi osservazionali in cui la pressione sistolica mostrava una significativa correlazione inversa con le concentrazioni sieriche della 1,25-diidrossi-vitamina D: livelli di pressione arteriosa più elevati si sviluppavano in persone con deficit di vitamina D. In modelli sperimentali di topi *knock-out* per il recettore della vitamina D sono stati osservati livelli di pressione arteriosa più elevati associati a livelli più alti di angiotensina II circolante. Sebbene in questo lavoro il paricalcitol non abbia mostrato alcun effetto sui livelli circolanti di aldosterone o sull'attività reninica plasmatica, questi parametri ormonali potrebbero non essere degli indicatori accurati dell'attività della renina o dell'angiotensina II nel parenchima renale. È da ricordare, comunque, che questo studio non era disegnato per valutare l'effetto del paricalcitol sul sistema RAAS e sulla pressione arteriosa e pertanto studi clinici più rigorosi e disegnati *ad hoc* saranno necessari per stabilire questa eventuale associazione.

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 DM2 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) (DM1) 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 DM1. Inoltre, sempre in topi con DM1, 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 β -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 DM1.

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.

