

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. 2/2014

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

Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease – *Dosaggio dell'emoglobina glicata e predizione della malattia cardiovascolare*

Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, Kondapally Seshasai SR, Thompson A, Sarwar N, Willeit P, Ridker PM, Barr EL, Khaw KT, Psaty BM, Brenner H, Balkau B, Dekker JM, Lawlor DA, Daimon M, Willeit J, Njølstad I, Nissinen A, Brunner EJ, Kuller LH, Price JF, Sundström J, Knuiman MW, Feskens EJ, Verschuren WM, Wald N, Bakker SJ, Whincup PH, Ford I, Goldbourt U, Gómez-de-la-Cámara A, Gallacher J, Simons LA, Rosengren A, Sutherland SE, Björkelund C, Blazer DG, Wassertheil-Smoller S, Onat A, Marín Ibañez A, Casiglia E, Jukema JW, Simpson LM, Giampaoli S, Nordestgaard BG, Selmer R, Wennberg P, Kauhanen J, Salonen JT, Dankner R, Barrett-Connor E, Kavousi M, Gudnason V, Evans D, Wallace RB, Cushman M, D'Agostino RB Sr, Umans JG, Kiyohara Y, Nakagawa H, Sato S, Gillum RF, Folsom AR, van der Schouw YT, Moons KG, Griffin SJ, Sattar N, Wareham NJ, Selvin E, Thompson SG, Danesh J.

JAMA. 2014 Mar 26; 311(12): 1225-1233.

Per cercare di ridurre le complicanze microvascolari del diabete, le linee guida raccomandano, come è noto, di mantenere un buon compenso glicemico utilizzando come misura di questo i livelli di glicemia a digiuno e post-prandiale e i livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}). Poiché un aumento dei livelli della glicemia si associa ad un aumento del rischio cardiovascolare, è stato ipotizzato che l'inclusione della glicemia negli algoritmi utilizzati per la predizione del rischio di sviluppare la malattia cardiovascolare possa comportare un miglioramento della capacità predittiva nei confronti di questa condizione. Già nel 2010 le linee guida dell'American College of Cardiology Foundation e dell'American Heart Association Task Force ipotizzavano che il dosaggio dell'HbA_{1c} in soggetti adulti asintomatici senza una diagnosi di diabete potesse essere utile nella valutazione del rischio cardiovascolare. Nel 2012 anche la Canadian Cardiovascular Society ha suggerito che si potrebbero considerare i valori di glicemia a digiuno, HbA_{1c} o di entrambi per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Il Reynolds Risk Score per la predizione del rischio di malattia cardiovascolare incorpora informazioni sui livelli di HbA_{1c} solo in soggetti con diabete mellito noto. Tuttavia, l'American College of Cardiology e l'American Heart Association, nelle loro linee guida del 2013, non raccomandano la misura della glicemia per la valutazione del rischio cardiovascolare.

Lo studio presentato ha analizzato i dati di 294.998 partecipanti senza una storia nota di diabete o malattia cardiovascolare reclutati da 73 studi prospettici. L'età media dei partecipanti era di 58 anni, il 49% erano donne e l'86% viveva in Europa o nel Nord America. Lo studio aveva l'obiettivo di valutare se l'aggiunta dei valori di HbA1c a modelli prognostici che contemplano fattori di rischio cardiovascolari convenzionali si associa a un miglioramento della previsione dell'insorgenza di malattia cardiovascolare in pazienti adulti di mezza età e anziani senza una storia nota di diabete mellito. Lo studio è finalizzato anche a confrontare l'effetto dell'inserimento dei valori di HbA1c nel calcolo del rischio cardiovascolare rispetto ad altre misurazioni relative al controllo glicemico, quali la glicemia a digiuno, la glicemia random e la glicemia dopo carico orale di glucosio.

A tal fine, gli Autori di questo studio hanno sviluppato un modello di predizione del rischio di insorgenza di malattia cardiovascolare che, in aggiunta ai diversi fattori di rischio convenzionali rappresentati da età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e HDL, inserisce l'informazione relativa alla glicemia. Hanno così calcolato il C-index, una misura di discriminazione del rischio, e il conseguente effetto sulla riclassificazione dei partecipanti in diverse categorie di rischio (basso: <5%; intermedio: da 5% a <7,5%; e alto: ≥7,5%) per lo sviluppo di malattia cardiovascolare in un periodo di 10 anni. Il C-index per la predizione del rischio cardiovascolare che valuta i soli fattori di rischio convenzionali è pari a 0,7434 (CI 95%, da 0,7350 a 0,7517). Come si può osservare nella Figura 1, nello studio l'aggiunta dell'informazione dei valori di HbA1c produceva una variazione del C-index di solo 0,0018 (da 0,0003 a 0,0033). Sebbene significativa, tale entità è tuttavia di scarsa rilevanza. Inoltre, il miglioramento del C-index nella previsione del rischio di malattia cardiovascolare derivante dall'informazione relativa ai valori di HbA1c era uguale o migliore rispetto a quello fornito dell'inserimento di altri parametri quali glicemia a digiuno, glicemia random o glicemia dopo carico orale di glucosio. Gli Autori concludono che l'aggiunta delle informazioni relative all'HbA1c ai

Figura 1 ♦ **Effetto dell'aggiunta ai fattori di rischio cardiovascolare convenzionali dei valori relativi a HbA1c, glicemia plasmatica a digiuno, glicemia random e glicemia dopo carico orale di glucosio sul potere predittivo del C-Index rispetto allo sviluppo di malattia cardiovascolare in soggetti non diabetici e senza malattia cardiovascolare nota. Mod. da Emerging Risk Factors Collaboration, JAMA 2014**



tradizionali fattori di rischio cardiovascolare non migliora in maniera sostanziale la previsione della malattia cardiovascolare in soggetti non affetti da diabete mellito e senza malattia cardiovascolare nota.

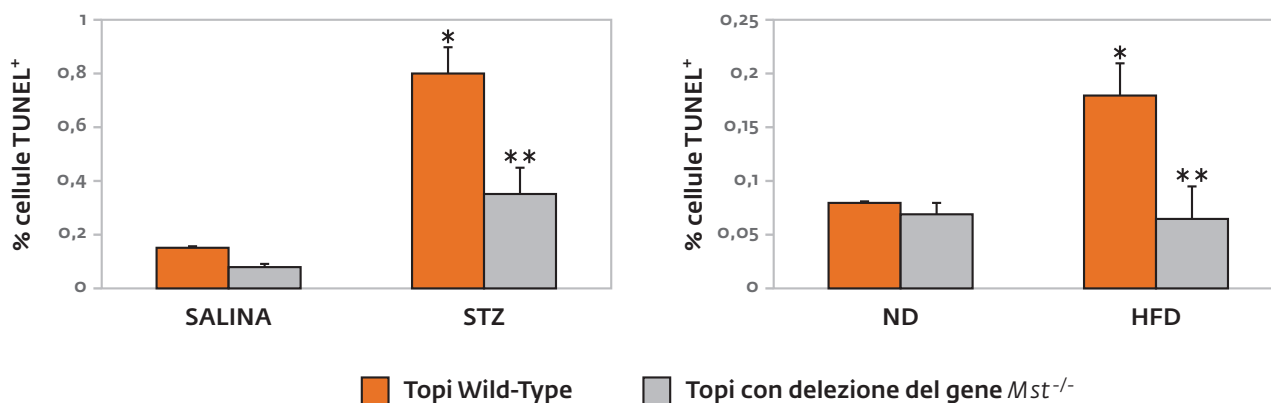
ARTICOLO N. 2

MST1 is a key regulator of beta cell apoptosis and dysfunction in diabetes – MST1 è un regolatore dell'apoptosi e della disfunzione della beta cellula nel diabete

Ardestani A, Paroni F, Azizi Z, Kaur S, Khobragade V, Yuan T, Frogne T, Tao W, Oberholzer J, Pattou F, Conte JK, Maedler K.
Nat Med. 2014 Apr; 20(4): 385-397

La perdita delle beta-cellule pancreatiche per apoptosi è un processo caratteristico sia del diabete di tipo 1 che del diabete di tipo 2. Gli attuali trattamenti farmacologici non sono in grado di fermare il declino funzionale della massa beta-cellulare, ed è pertanto di fondamentale importanza individuare strategie in grado di prevenire l'apoptosi e la disfunzione delle beta-cellule. In questo lavoro è stata identificata la chinasi MST1 (mammalian sterile 20-like kinase-1) come un regolatore critico dell'apoptosi e della funzione delle beta-cellule pancreatiche. Gli esperimenti sono stati condotti sia *in vitro* che *in vivo*. Per gli esperimenti *in vitro* sono state utilizzate cellule di insulinoma di ratto (INS-1E) e isole pancreatiche umane e di topo. L'esposizione di queste cellule a elevate concentrazioni di glucosio attiva la proteina MST1, come dimostrato dall'aumento della sua fosforilazione e dall'incremento della porzione della proteina che si forma a seguito di clivaggio della proteina parentale. A sua volta, l'attivazione di MST1 induce l'attivazione della via apoptotica dipendente dai mitocondri che è stata analizzata valutando proteine tipiche di questa cascata di segnale come BIM, BCL-2, BAX, BCL-XL, caspasi-9 e caspasi-3. Oltre all'effetto sulla vitalità cellulare, l'iperespressione di MST1 è anche in grado di alterare la funzione beta-cellulare riducendo la secrezione insulinica indotta dal glucosio. In questo processo gioca un ruolo importante l'effetto di MST1 su PDX-1, un fattore trascrizionale che svolge un ruolo chiave nello sviluppo e nella funzione delle beta-cellule. Gli Autori dimostrano che, una volta attivata, MST1 è in grado di fosforilare PDX-1 a livello della treonina 11: questo determina ubiquitinazione e degradazione di PDX-1 con conseguente alterazione della secrezione insulinica. Il silenziamento genico di MST1 determina invece una riduzione dei livelli di apoptosi e un miglioramento della secrezione insulinica.

Figura 2 ♦ La delezione del gene *Mst1* protegge dagli effetti del diabete sperimentale *in vivo*. Sono mostrati i livelli di apoptosi, valutati mediante tecnica TUNEL, in topi "wild-type" (colonne marroni) e in topi con delezione del gene *Mst1* (*Mst1*^{-/-}) (colonne grigie) dopo induzione del diabete mediante somministrazione di streptozotocina (STZ) o dopo esposizione a dieta ad alto contenuto in grassi (HFD). Salina: topi in cui è stata somministrata soluzione salina. ND: topi trattati con dieta normale. Mod. da Ardestani A et al. *Nature Medicine* 2014



A supporto del ruolo critico di MST1 come regolatore dell'apoptosi e della disfunzione delle beta-cellule nel diabete, sono stati condotti anche alcuni esperimenti *in vivo*, utilizzando due modelli sperimentali di diabete: un modello di diabete di tipo 1 in cui il diabete è stato indotto mediante somministrazione di streptozotocina (STZ) e un modello di diabete di tipo 2 in cui il diabete è stato indotto da una dieta ad alto contenuto in grassi (HFD). In entrambi i modelli è stato ottenuto lo spegnimento del gene *Mst1* (*Mst^{-/-}*) e gli animali sperimentali sono stati poi confrontati con topi "wild-type" privi di tale delezione. Come si può osservare dalla Figura 2, i livelli di apoptosi beta-cellulare valutati mediante TUNEL (tecnica che si avvale di un enzima in grado di attaccare dei nucleotidi ai frammenti di DNA prodotti nei processi apoptotici e che vengono evidenziati con una reazione colorimetrica) risultano incrementati in topi "wild-type" dopo induzione del diabete mediante iniezione di STZ o trattamento con HFD. Al contrario, nei topi *Mst^{-/-}* si assiste a una riduzione dei livelli di apoptosi dopo induzione del diabete sia con STZ che con HFD. È stata anche analizzata la massa beta-cellulare e la proliferazione delle beta-cellule pancreatiche: in entrambi i modelli sperimentali si è assistito a un miglioramento di questi parametri nei topi privi di MST1.

Infine, nei topi *Mst^{-/-}* è stato osservato un ripristino della funzionalità beta-cellulare: la secrezione insulinica migliorava infatti in entrambi i modelli sperimentali di topi *Mst^{-/-}* dopo induzione di diabete rispetto ai topi "wild-type".

Questo lavoro dimostra attraverso approcci condotti sia *in vitro* che *in vivo* che la riduzione della proteina MST1 è in grado di prevenire gli effetti dannosi delle perturbazioni metaboliche sulla funzione e sopravvivenza delle beta-cellule pancreatiche, con effetti favorevoli sull'omeostasi glicemica. Al contrario, l'iperattività di MST1 si associa a disfunzione beta-cellulare e sviluppo di diabete. Alla luce del ruolo critico di MST1 nel fallimento beta-cellulare, strategie terapeutiche disegnate per inibire l'attività di MST1 potrebbero proteggere le beta-cellule pancreatiche dagli effetti dannosi dell'attacco autoimmune nel diabete di tipo 1 e preservare la massa e la funzione beta-cellulare nel diabete di tipo 2.