

# Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

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

Articolo n. 1/il Diabete n. 3/Settembre 2007

## Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes: A community-based prospective study.

*L'alterazione di indici di funzionalità epatica predice l'insorgenza del diabete mellito tipo 2: uno studio prospettico di popolazione.*

*Diabetes Care, pubblicato online il 12 luglio 2007 [published ahead of print].*

Cho NH, Jang HC, Choi SH, Kim HR, Lee HK, Chan JC, Lim S.

### Riassunto

*L'incremento dei livelli plasmatici della aspartato aminotrasferasi (AST), della alanina aminotrasferasi (ALT) e della gamma-glutamilttransferasi (GGT) indica un danno epatocellulare. È noto che l'aumento dell'attività di questi enzimi si associa con l'insulino-resistenza, la sindrome metabolica e il diabete mellito tipo 2. Comunque, la maggior parte degli studi condotti sino ad oggi hanno interessato popolazioni occidentali, mentre i due studi condotti in Corea e in Giappone hanno esaminato popolazioni di piccole dimensioni. In questo studio prospettico, basato sulla valutazione di una comunità, sono state esaminate le relazioni esistenti tra gli indici di funzionalità epatica (AST, ALT e GGT) e l'insorgenza del diabete mellito tipo 2 dopo aggiustamento per possibili fattori di rischio (quali, ad esempio, i markers di infiammazione).*

### Commento

Nel 2001 il governo coreano ha istituito un importante osservatorio epidemiologico rivolto allo studio delle comunità per esaminare l'andamento della malattia diabetica e i fattori di rischio ad essa associati. Sono state selezionate, pertanto, due popolazioni: una rurale e l'altra urbana. Il reclutamento dei pazienti è avvenuto in maniera random mediante telefonate a domicilio. Dei 7.192 soggetti del gruppo *Ansung* (comunità rurale) hanno partecipato allo studio 5.018 persone. Dei 15.580 soggetti eleggibili nel gruppo *Ansan* (comunità urbana) sono stati reclutati con successo 5.020 pazienti. Gli esami ematochimici sono stati effettuati all'inizio dello studio (nel 2001-2002) con un follow-up biennale programmato sino al 2010. I pazienti reclutati nello studio presentavano un'età compresa tra 40 e 69 anni, con età media di circa 52 anni. Tutti i partecipanti, ad eccezione dei soggetti con diagnosi nota di diabete mellito tipo 2 e in trattamento con ipoglicemizzanti orali e/o insulina al momento del reclutamento, sono stati sottoposti a un test con carico orale di glucosio (75 g) al momento della prima visita e anche in occasione di quelle successive. La funzione  $\beta$ -cellulare e l'insulino-resistenza sono state calcolate utilizzando le formule dell'*homeostasis model assessment* (HOMA) e del *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI). All'inizio dello studio, dei 10.038 partecipanti, 594 (il 5,9%) erano affetti da diabete e in genere assumevano già una terapia ipoglicemizzante, mentre 542 (il 5,4%) sono risultati diabetici dopo test con carico orale di glucosio eseguito al momen-

to del reclutamento. Pertanto, ogni valutazione nello studio è stata condotta dopo avere escluso sia i pazienti con diabete mellito sia quelli con positività anticorpale per epatite B e C. La percentuale di pazienti che assumeva alcolici è risultata maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, così come la media dei livelli sierici delle transaminasi e delle GGT. Dei tre enzimi epatici oggetto di studio, la ALT correlava con l'indice di massa corporea maggiormente rispetto alla AST e alla GGT. Correlando gli indici di insulino-resistenza con gli enzimi epatici, la ALT ha mostrato una relazione più forte rispetto alla AST e alla GGT. La percentuale di pazienti obesi con profilo lipidico alterato ed elevati livelli di glicemia, insulinemia e più spiccata insulino-resistenza era progressivamente maggiore con l'aumentare del livello di ALT in entrambi i sessi. Dopo i primi 2 anni di follow-up è stato riscontrato che i soggetti di entrambi i sessi che appartenevano al quartile più alto in relazione al livello di ALT avevano un rischio maggiore di sviluppare diabete tipo 2. Risultati simili si sono osservati anche quando sono stati utilizzati i livelli di GGT, sebbene il rischio è risultato più basso rispetto alla ALT. Nessuna relazione è stata trovata, invece, con la AST. Pertanto, in questo studio si dimostra che elevati livelli di ALT si associano a un rischio maggiore di diabete mellito tipo 2. Si dimostra, inoltre, che il valore di ALT come fattore di rischio per l'insorgenza della malattia diabetica risulta, in entrambi i sessi, indipendente da altri fattori di rischio, quali età più avanzata, familiarità per diabete, elevato indice di massa corporea, introito di alcool e insulino-resistenza. Questo risultato avvalorata studi precedenti, condotti principalmente in popolazioni caucasiche, che avevano dimostrato un'associazione tra alterata funzione epatica e insorgenza di diabete tipo 2.

Il fegato è un importante sito per la *clearance* dell'insulina e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Molti dati, sia clinici sia sperimentali, sostengono l'ipotesi che l'incrementato flusso di acidi grassi liberi causato dall'aumento del tessuto adiposo viscerale possa condurre a steatosi epatica e insulino-resistenza. Altri ricercatori hanno riportato una forte associazione tra i livelli della ALT e la steatosi epatica in condizioni di obesità, insulino-resistenza e diabete mellito tipo 2. Un altro studio ha inoltre dimostrato che anche se i livelli di ALT sono nel range della normalità, valori ai limiti alti della norma correlano con l'aumento dell'infiltrazione adiposa del fegato. Al contrario, elevati livelli di AST e GGT non correlerebbero con l'insulino-sensibilità del fegato e degli altri tessuti. Sebbene questo studio non sia corredato dalla conferma della presenza di steatosi mediante studi di *imaging* o biopsia epatica, viene qui dimostrata una forte relazione tra l'attività della ALT, le concentrazioni plasmatiche di lipidi e glucosio e gli indici di insulino-resistenza, tutti fattori indipendenti in grado di predire l'insorgenza del diabete tipo 2. Gli elevati livelli degli enzimi epatici potrebbero anche riflettere lo stato infiammatorio in grado di alterare il segnale insulinico e l'azione dell'insulina. In accordo con altri studi, questi risultati dimostrano che i soggetti con i livelli più alti di ALT avevano livelli più elevati anche di proteina C-reattiva (hs-CRP) che è anche un fattore indipendente di predizione della malattia. In conclusione, l'incremento dei livelli plasmatici degli enzimi epatici, soprattutto di ALT, è associato con un rischio due volte maggiore di sviluppare il diabete tipo 2, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio noti. Dato che il dosaggio della ALT è standardizzato a livello internazionale e spesso fa parte della routine ematochimica, questo parametro potrebbe essere utilizzato, in associazione ad altri parametri, quale *marker* per identificare i soggetti a rischio per il diabete tipo 2.

Articolo n. 2/il Diabete n. 3/Settembre 2007

### Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *La chemerina è una nuova adipochina associata con l'obesità e la sindrome metabolica.*

*Endocrinology, pubblicato online il 19 luglio 2007 [published ahead of print].*

Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D.

#### **Riassunto**

*Gli ormoni proteici solubili sono sostanze in grado di regolare numerosi processi metabolici tra cui l'introito ali-*

mentare e la sensibilità insulinica. Mediante l'utilizzo di tecniche innovative di biologia molecolare, in un modello animale di obesità e diabete mellito tipo 2, lo *Psammomys obesus* (*P. obesus*), è stato identificato il gene che codifica per una nuova adipochina, la chemerina. L'espressione genica della chemerina e del suo recettore (CMKLR1) sono risultati significativamente più alti nel tessuto adiposo di animali obesi e diabetici rispetto ai rispettivi controlli magri non diabetici. Il frazionamento del tessuto adiposo ha confermato che la chemerina è espressa in maniera predominante dagli adipociti mentre il suo recettore, il CMKLR1, è espresso sia negli adipociti sia nelle cellule stromali vascolari del tessuto adiposo. Negli adipociti 3T3-L1 la chemerina è risultata fortemente indotta durante il processo di differenziazione adipocitaria, mentre il CMKLR1 era ridotto durante lo stesso processo. I livelli di chemerina sierici sono stati anche dosati in campioni plasmatici di 114 soggetti con diabete mellito tipo 2 e di 142 soggetti sani non diabetici: non si sono riscontrate differenze significative tra i 2 gruppi. Tuttavia, nel gruppo di controllo i livelli plasmatici della chemerina erano significativamente associati con l'indice di massa corporea, la trigliceridemia e la pressione arteriosa. Pertanto, per la prima volta, viene dimostrato che la chemerina è una adipochina i cui livelli plasmatici sono associati alle diverse componenti della sindrome metabolica.

### Commento

Il tessuto adiposo è un importante organo endocrino che rappresenta non solo un sito per l'immagazzinamento di energia, ma anche un attore in grado di regolare l'omeostasi energetica e il metabolismo. Il tessuto adiposo comunica con il fegato, il muscolo scheletrico e il cervello mediante la secrezione di adipochine. Queste ultime svolgono ruoli differenti e possono regolare il bilancio energetico a lungo termine (vedi la leptina) o la sensibilità insulinica (vedi l'adiponectina e la resistina). Recentemente in un animale, lo *P. obesus*, che sviluppa sia l'obesità sia la malattia diabetica, è stata individuata una nuova proteina (e il suo recettore). Gli autori hanno dimostrato che questa nuova proteina, denominata chemerina, aumenta nel tessuto adiposo degli animali obesi. I livelli circolanti di chemerina sono associati con l'indice di massa corporea, i livelli di trigliceridi plasmatici e la pressione arteriosa; questi risultati suggeriscono che la chemerina potrebbe svolgere un ruolo importante nella fisiopatologia dell'obesità e della sindrome metabolica. La chemerina è espressa in numerosi tessuti tra cui il fegato, il pancreas e il polmone mentre il suo recettore, denominato CMKLR1, è presente in modo predominante nelle cellule del sistema immunitario, come i neutrofilii, i macrofagi attivati e le cellule dendritiche. In questo lavoro è stato dimostrato non solo che la chemerina e il suo recettore sono presenti nel tessuto adiposo ma, mediante il frazionamento del tessuto adiposo nei diversi elementi cellulari che lo compongono, che la chemerina è maggiormente espressa negli adipociti maturi. Questi risultati, simili a quelli riguardanti l'espressione della leptina nel tessuto adiposo, suggeriscono che l'espressione della chemerina potrebbe riflettere lo stato di differenziazione degli adipociti, la loro grandezza o la massa grassa totale. Questo risultato è in accordo con il notevole incremento dei livelli di espressione della chemerina durante la differenziazione degli adipociti 3T3-L1 in adipociti maturi *in vitro*.

La sindrome metabolica è caratterizzata da un insieme di alterazioni metaboliche e cardiovascolari, quali l'obesità centrale, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'ipertrigliceridemia. Le basi molecolari della sindrome metabolica non sono del tutto note, ma certamente l'obesità gioca un ruolo centrale. Il tessuto adiposo, infatti, secreta adipochine e la loro disregolazione in presenza di obesità viscerale potrebbe avere un ruolo nello sviluppo della sindrome metabolica. I livelli plasmatici della chemerina mostrano una associazione forte e indipendente con i *markers* classici della sindrome metabolica tra cui l'obesità, l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione arteriosa. I livelli plasmatici della chemerina sono risultati strettamente associati con i livelli di pressione arteriosa in soggetti non diabetici: da qui l'ipotesi che essa possa rappresentare anche una nuova molecola che regola la pressione arteriosa. Da un punto di vista strutturale la chemerina è correlata con altri fattori circolanti che comprendono il chininogeno, le cistatine e le catelicidine. È da sottolineare che il prodotto della proteolisi del chininogeno è la bradichinina, un peptide vasoattivo. Inoltre, è interessante notare che la chemerina è altamente espressa nel rene, organo chiave per la regolazione della pressione arteriosa. Tutte queste osservazioni suggeriscono che ulteriori studi saranno necessari per chiarire l'eventuale ruolo della chemerina nel controllo della pressione arteriosa. Più recentemente è stato anche dimostrato che il tessuto adiposo è in grado di influenzare la sensibilità insu-

linica attraverso fattori secretori non ormonali come la proteina-4 che lega il retinolo (*retinol binding protein-4*, RBP4), la principale molecola in grado di trasportare l'acido retinoico nell'organismo. Elevati livelli di RBP4 sono stati riscontrati in topi e uomini obesi affetti da diabete tipo 2, mentre i topi che iperesprimevano RBP4 avevano un'elevata insulino-resistenza. Alcuni studi hanno dimostrato che l'espressione della chemerina e del suo recettore possono essere indotte dall'acido retinoico. Dato che l'RBP4 è il principale trasportatore dell'acido retinoico, elevati livelli di questa proteina conducono a un incremento del rilascio di acido retinoico al tessuto adiposo in animali obesi, inducendo così anche la chemerina e il suo recettore. In futuro sarà interessante determinare i livelli di espressione della chemerina in animali resi privi di RPB4 attraverso la manipolazione genetica (*knockout*) o in topi sottoposti a dieta priva di acido retinoico per poter chiarire i rapporti tra l'acido retinoico e la chemerina.

