

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. 1/Marzo 2008

SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B.

La proteina SIRT1 migliora l'insulino-sensibilità in condizioni di insulino-resistenza mediante la repressione di PTP1B.

Cell Metab. 2007 Oct 6(4): 307-319.

Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, Zhai Q.

Riassunto

L'insulino-resistenza rappresenta un fattore critico che contribuisce allo sviluppo del diabete tipo 2. È stato dimostrato che SIRT1 è coinvolta nei processi che regolano il metabolismo del glucosio e la secrezione insulinica. Tuttavia, se SIRT1 sia direttamente coinvolta nei meccanismi che regolano l'insulino-sensibilità è ancora da confermare. In questo lavoro è stato dimostrato che i livelli di SIRT1 sono ridotti in cellule e in tessuti insulino-resistenti e che la riduzione dei livelli di SIRT1 induce insulino-resistenza. Inoltre, l'iperespressione di SIRT1 migliora la sensibilità insulinica, soprattutto in presenza di insulino-resistenza. A conferma di questo il resveratrolo, un attivatore di SIRT1, stimola la sensibilità insulinica in vitro in maniera SIRT-dipendente e attenua l'insulino-resistenza indotta da una dieta ad alto contenuto di grassi in vivo ad un dosaggio di 2,5 mg/kg/die. È stato dimostrato che l'effetto di SIRT1 sull'insulino-resistenza è mediato dalla repressione della trascrizione della proteina PTP1B a livello del DNA cromatinico. La capacità di SIRT1 di migliorare la sensibilità insulinica può avere un'importante risvolto nel trattamento dell'insulino-resistenza e del diabete tipo 2.

Commento

Recentemente è stato dimostrato che il resveratrolo, un composto contenuto nella buccia dell'uva nera, migliora la sensibilità-insulinica in un modello di obesità animale indotta dalla dieta. Poiché il resveratrolo è un attivatore di SIRT1, un enzima ad attività deacetilasica NAD-dipendente, si è ipotizzato che SIRT1 potesse essere coinvolto nella regolazione della sensibilità insulinica. Prima di questo lavoro non era ancora nota un'associazione diretta tra SIRT1 e la sensibilità insulinica. In questo studio è stato invece dimostrato che SIRT1 è direttamente coinvolto nella regolazione della sensibilità insulinica. In primo luogo, è stato visto che i livelli della proteina SIRT1 sono marcatamente ridotti nelle cellule insulino-resistenti. Inoltre, è stata osservata una riduzione dei livelli proteici di SIRT1 nel muscolo gastrocnemio di topi con ridotta tolleranza glicidica rispetto ai topi normotolleranti. Infine, l'inibizione di SIRT1 ha alterato la fosforilazione del recettore insulinico e la sintesi di glicogeno in risposta alla stimolazione con insulina.

In contrasto con i risultati ottenuti in questo lavoro, topi privi di SIRT1 (*knock-out*) hanno invece mostrato una

migliore capacità nel mantenimento dell'omeostasi glicemica rispetto ai topi di controllo. Il meccanismo responsabile di queste differenti osservazioni *in vivo* e *in vitro* rimane da chiarire. Tuttavia, va osservato che l'assenza totale di SIRT1 nel topo causa un'elevata mortalità nel periodo immediatamente post-natale: gli animali che sopravvivono mostrano un ritardo di crescita e un difetto nello sviluppo di diversi organi, quali occhi, polmoni, pancreas, cuore. Inoltre, i topi di entrambi sessi sono sterili. Pertanto, è ragionevole ipotizzare che il difetto di sviluppo in topi geneticamente modificati, che mancano completamente di SIRT1, possa condurre all'alterazione di normali processi fisiologici, quali il controllo dell'omeostasi del glucosio.

SIRT1 può migliorare direttamente la sensibilità insulinica mediante la stimolazione della trasduzione del segnale insulinico. Il meccanismo attraverso il quale SIRT1 migliora tale sensibilità insulinica coinvolge la tirosino-fosfatasi PTP1B, un enzima che de-fosforila il recettore insulinico, inattivandolo. Infatti, è stato dimostrato che SIRT1 riduce i livelli di trascrizione e quindi di espressione di PTP1B. La riduzione di PTP1B si associa a un miglioramento dall'attivazione del segnale dell'insulina. Al contrario, l'incremento dell'espressione di PTP1B è in grado di neutralizzare il miglioramento del trasporto del glucosio e la fosforilazione del recettore insulinico mediati da SIRT1. Pertanto, la capacità di SIRT1 di ridurre PTP1B contribuirebbe in larga misura all'induzione della sensibilità insulinica.

Il resveratrolo, un attivatore di SIRT1, migliora l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia indotte da una dieta ad alto contenuto in grassi. Questo dato è stato dimostrato sia in sistemi *in vitro* sia in modelli *in vivo*. Poiché diversi studi hanno mostrato che il resveratrolo è più efficiente *in vivo* piuttosto che *in vitro*, sono state testate *in vitro* differenti concentrazioni di questo composto. In lavori precedenti è stato riportato che il resveratrolo, alla concentrazione di 25–50 mM e per 30 minuti, migliora la fosforilazione di AMPK, proteina attivata anche dalla metformina, farmaco che interviene nel miglioramento della sensibilità insulinica. Alla concentrazione di 12,5 mM il resveratrolo non è stato in grado di riprodurre tale effetto. In questo studio è stato riscontrato che la fosforilazione di AMPK indotta dal resveratrolo si manifestava alla concentrazione di 50 mM e, come atteso, basse concentrazioni di resveratrolo (0,01–1 mM) utilizzate *in vitro* per migliorare la sensibilità insulinica non fosforilavano AMPK. Questi risultati suggeriscono, pertanto, che il resveratrolo attiva differenti meccanismi intracellulari in relazione alla concentrazione utilizzata. A basse concentrazioni, il resveratrolo agisce in maniera SIRT1-dipendente, mentre ad alte concentrazioni probabilmente utilizza una via indipendente da SIRT1. La nozione che basse concentrazioni di resveratrolo siano in grado di evocare una risposta insulino-sensibilizzante è di grande importanza terapeutica poiché una concentrazione più bassa indica una maggiore sicurezza biologica e anche minori costi farmaceutici.

In conclusione, mediante la repressione di PTP1B, SIRT1 migliora la sensibilità insulinica in presenza di insulino-resistenza. In maniera simile, il resveratrolo, un potente attivatore di SIRT1 contenuto nel vino rosso, aumenta la sensibilità insulinica sia *in vitro* che *in vivo*, inibendo PTP1B. Questi risultati suggeriscono che nuovi farmaci in grado di incrementare la funzione o i livelli di espressione di SIRT1 potrebbero rappresentare nuovi strumenti utili nel trattamento dell'insulino-resistenza e del diabete tipo 2.

Articolo n. 2/il Diabete n. 1/Marzo 2008

Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.

Effetto di un intervento multifattoriale sulla mortalità di pazienti affetti da diabete tipo 2.

N Engl J Med. 2008 Feb 7; 358(6): 580–591.

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.

Riassunto

Un trattamento multifattoriale intensivo – con stretto controllo della glicemia e l'uso di bloccanti del sistema reni-

na-angiotensina, di aspirina e farmaci ipolipemizzanti – è stato in grado di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari non fatali in pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria. Scopo dello studio è stato quello di valutare se questa modalità di intervento potesse influenzare i tassi di morte per tutte le cause e di morte per malattie cardiovascolari. Nello studio Steno-2 sono stati reclutati 160 pazienti con diabete tipo 2 e microalbuminuria, randomizzati a ricevere un trattamento standard oppure un trattamento intensivo. I dati iniziali dello studio sono stati pubblicati nel 2003, mentre in questo studio sono stati pubblicati i risultati di un follow-up ulteriore di 5 anni e mezzo. Lo studio si è concluso il 31 dicembre 2006. L'end-point primario a 13,3 anni di follow-up era rappresentato dal tempo osservato per la morte per qualsiasi causa. Ventiquattro pazienti del gruppo in trattamento intensivo sono morti, rispetto ai 40 del gruppo in terapia convenzionale (HR 0,54; intervallo di confidenza [CI] 95%, 0,32–0,89; P=0,02). Il trattamento intensivo è stato associato a un più basso rischio di morte per malattie cardiovascolari (HR 0,43; CI 95%, 0,19–0,94; P=0,04) e di eventi cardiovascolari (HR 0,41; CI 95%, 0,25–0,67; P<0,001). Un solo paziente nel gruppo in terapia intensiva ha sviluppato insufficienza renale terminale, rispetto ai sei pazienti del gruppo in terapia convenzionale (P=0,04). Un minor numero di pazienti del gruppo d'intervento rispetto al gruppo di controllo è stato sottoposto a fotocoagulazione retinica (HR 0,45; CI 95%, 0,23–0,86, P=0,02). In pazienti affetti da diabete tipo 2 ad alto rischio il trattamento intensivo, che prevede l'utilizzo di più farmaci in associazione alle modifiche dello stile di vita, è stato in grado di ottenere effetti positivi in termini di complicanze vascolari ed ha influenzato positivamente il tasso di morte per tutte le cause oltre che per quelle cardiovascolari.

Commento

Com'è noto, lo scopo dello studio Steno-2 era quello di valutare se una strategia di intervento intensivo, nei pazienti affetti da diabete tipo 2 e microalbuminuria, fosse maggiormente efficace, rispetto a una terapia convenzionale, nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Nello studio sono stati valutati 160 pazienti diabetici con microalbuminuria: 80 sono stati assegnati al trattamento convenzionale e 80 al quello intensivo. Nel braccio in trattamento intensivo, tutti i pazienti assumevano un ACE-inibitore o un antagonista dei recettori dell'angiotensina II (indipendentemente dal livello di pressione arteriosa), aspirina 150 mg/die, statina se necessario e un supplemento con vitamine e minerali. Accanto al trattamento farmacologico, ai pazienti sono state consigliate anche modifiche dello stile di vita tra cui la riduzione dei grassi a non più del 30% dell'apporto calorico totale e dei grassi saturi a meno del 10% ed è stato raccomandato un esercizio fisico leggero o moderato per un minimo di 30 minuti al giorno, da 3 a 5 volte alla settimana, con abolizione del fumo. Gli autori hanno dimostrato che, dopo un periodo di circa 13 anni (7,8 anni di intervento multifattoriale seguito da 5,5 anni di follow-up), il gruppo in trattamento intensivo ha presentato una riduzione del 20% del rischio di morte per qualsiasi causa rispetto al gruppo in terapia convenzionale. Il rischio assoluto di morte per cause cardiovascolari è stato ridotto del 13% in coloro che avevano ricevuto il trattamento intensivo. Durante l'intero periodo di follow-up gli episodi di morte nel gruppo in trattamento convenzionale sono stati ridotti del 50%; questo ultimo risultato sottolinea la cattiva prognosi di questi pazienti, in assenza di trattamento intensivo. Rispetto ad altri studi, sempre condotti in pazienti diabetici tipo 2 e che hanno valutato l'effetto del trattamento dei singoli fattori di rischio, la riduzione del rischio osservata in questo studio è considerevole.

È da notare come, durante il periodo di follow-up, i diversi fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, lipidi, emoglobina glicata) tendevano a convergere nei due gruppi di intervento. Solo il controllo della pressione sistolica peggiorava nel gruppo in terapia intensiva, mentre i livelli di glicemia, colesterolo, pressione arteriosa diastolica e la quantità di escrezione urinaria di albumina miglioravano nel gruppo in terapia convenzionale, cosicché i due gruppi presentavano livelli simili dei fattori di rischio dopo 13,3 anni. Tuttavia, il disegno di questo studio non permette di valutare l'esatto momento in cui i fattori di rischio miglioravano nel gruppo in trattamento convenzionale. Poiché tutti i pazienti erano passati al trattamento intensivo alla fine del periodo di intervento, è probabile che il miglioramento si sia realizzato nella fase iniziale del periodo di follow-up. L'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa e sugli end-point cardiovascolari si realizza in pochi mesi, mentre il beneficio della terapia ipolipemizzante è evidente dopo 1-2 anni. L'effetto del miglioramento del compenso glico-metabolico sugli end-point correlati alla malattia diabetica si realizza anche più tardi. Così, un intervento precoce rispetto ad un inter-

vento tardivo può essere una probabile spiegazione per la continua divergenza negli *end-point* cardiovascolari, piuttosto che una semplice relazione tra tempo ed effetto. Inoltre, i farmaci utilizzati nello studio differivano nei due gruppi. Per esempio, una maggior proporzione di pazienti nel gruppo in trattamento intensivo assumeva metformina o sulfanilurea nonostante i livelli glicemici fossero simili nei due gruppi di studio. Pertanto, le differenze nel trattamento farmacologico ipoglicemizzante o la combinazione di differenti farmaci potrebbero avere contribuito agli outcome a lungo termine.

Il rallentamento della progressione delle complicanze microvascolari si è realizzato dopo una media di 3,8 anni di terapia intensiva, cambiamento che è stato mantenuto a 13,3 anni. Inoltre, durante il successivo follow-up, questa riduzione si è tradotta in una significativa riduzione del rischio assoluto del 6,3% nella necessità di dializzare, una condizione che in molte parti del mondo equivarrebbe alla morte. Gli Autori dello studio non hanno monitorato gli effetti avversi in maniera continuativa; tuttavia, pochi eventi avversi seri sono stati rilevati durante le periodiche interviste con i pazienti. È possibile concludere che il trattamento intensivo e multifattoriale di pazienti con diabete tipo 2 porta alla riduzione non soltanto delle complicanze micro e macrovascolari nel diabete tipo 2, ma anche della mortalità per queste cause. Pertanto, la tempestiva e meticolosa applicazione delle attuali linee guida rappresenta un obiettivo fondamentale nella comune pratica clinica.

