

Articolo n. 2/il Diabete n. 4/Dicembre 2008

## Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. Fattori di rischio clinici, varianti genetiche e sviluppo di diabete mellito tipo 2.

*N Engl J Med*, 2008 Nov 20; 359(21): 2220–2232.

Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler D, Nilsson P, Groop L.

### Riassunto

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) si sviluppa a causa dell'interazione tra fattori ambientali e fattori genetici. In questo lavoro sono stati esaminati fattori genetici e/o clinici che sono in grado di predire la progressione verso lo sviluppo del diabete in due studi prospettici. Sono stati genotipizzati 16 polimorfismi del singolo nucleotide (SNPs) ed esaminati vari fattori clinici in 16.061 soggetti svedesi e 2.770 soggetti finlandesi. È stato dimostrato che il DMT2 si sviluppava in 2.201 (11,7%) di questi soggetti durante un periodo di follow-up durato in media 23,5 anni. Sono stati anche studiati gli effetti delle varianti genetiche sulle modifiche della secrezione e dell'azione insulinica. Forti predittori di diabete sono risultati la familiarità per la malattia, il BMI elevato, l'aumento delle transaminasi, l'abitudine tabagica e la riduzione della secrezione ed azione insulinica. Gli SNPs relativi a undici geni (TCF7L2, PPAR- $\gamma$ , FTO, KCNJ11, NOTCH, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, JAZF1 e HHEZ) si sono associati significativamente al rischio di sviluppare il DMT2, indipendentemente dai fattori di rischio clinici. I polimorfismi in 8 di questi geni erano associati ad alterazioni della funzione  $\beta$ -cellulare. La somma delle informazioni derivanti dallo studio degli SNPs in questi geni e dalle notizie cliniche migliorava in maniera lieve la predizione sul futuro sviluppo della malattia; tuttavia la grandezza di questo incremento è risultata significativa ( $p = 1 \times 10^{-4}$ ). Il potere discriminante dei fattori di rischio genetici aumentava con la maggior durata del periodo di follow-up, mentre quello dei fattori di rischio clinici si riduceva.

### Commento

Il DMT2 è una patologia genetica poligenica in cui varianti genetiche comuni interagiscono con i fattori ambientali rendendo manifesta la malattia. L'identificazione di persone ad alto rischio per la malattia ha come obiettivo quello di prevenirla. La familiarità positiva per diabete, l'aumento del BMI e l'alterata secrezione ed azione insulinica sono fattori di rischio per lo sviluppo del DMT2. Un obiettivo importante della ricerca in diabetologia è quello di identificare varianti genetiche in grado di spiegare l'aumento del rischio associato con la storia familiare positiva per diabete. Numerosi sono i geni responsabili della predisposizione al diabete: sino a poco tempo fa erano stati individuati solo tre geni (TCF7L2, KCNJ11 e PPAR- $\gamma$ ) che si associavano in maniera consistente al diabete mellito. Tuttavia, nel 2007, numerose nuove varianti genetiche (CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/CDKN2B, FTO, HHEX, SLC30A8 e WFS1) hanno dimostrato di poter spiegare la suscettibilità allo sviluppo della malattia diabetica in studi indipendenti. Una recente meta-analisi ha identificato 6 nuove varianti (JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8/LGR5, THADA, ADAMTS9 e NOTCH2) che si associano al DMT2.

Questo studio ha valutato soggetti reclutati in due ampi studi prospettici scandinavi e per un periodo medio di osservazione di 23,5 anni con l'obiettivo di stabilire se la presenza di queste varianti genetiche, da sole o in associazione, sia in grado di predire lo sviluppo del DMT2, possibilmente in associazione a modifiche della secrezione e/o dell'azione insulinica. Lo studio analizza anche l'importanza dei fattori clinici e il loro rapporto con le varianti genetiche. L'obesità è un forte fattore di rischio per il diabete, un rischio che diventa doppio nei soggetti con familiarità per diabete mellito. L'aggiunta dell'analisi dei polimorfismi di singoli geni ai fattori di rischio clinici (inclusa l'anamnesi familiare positiva per diabete) ha mostrato di avere un effetto minimo, anche se statisticamente significativo, sulla predizione della malattia diabetica. In particolare, tanto più lungo risultava il periodo di follow-up, tanto più migliorava la capacità dei fattori di rischio genetici di predire lo sviluppo della malattia, suggerendo che

tanto più precocemente vengono valutati i fattori di rischio genetici, tanto più forte è il loro impatto clinico. Nonostante i soggetti nello stato pre-diabetico presentassero le caratteristiche dell'insulino-resistenza, la funzione  $\beta$ -cellulare, che veniva aggiustata per il grado di insulino-resistenza, risultava essere un predittore più forte di sviluppo di diabete. L'aggiunta della valutazione della secrezione insulinica al modello clinico, che includeva principalmente i componenti della sindrome metabolica, migliorava ulteriormente il potere discriminante dell'analisi statistica. Dei 116 *loci* noti per essere associati al DMT2, è stato dimostrato che 11 di questi (e nello specifico: TCF7L2, PPAR- $\gamma$ , FTO, KCNJ11, NOTCH2, WFS1, CDKAL1, IGF2BP2, SLC30A8, JAZF1 e HHEX) si associavano all'aumento del rischio di sviluppare il diabete. Molte delle varianti genotipizzate influenzavano la funzione  $\beta$ -cellulare, probabilmente mediante un'azione sulla proliferazione, rigenerazione e apoptosi delle  $\beta$ -cellule. Si è anche osservato un incremento tempo-dipendente del BMI contestualmente a una riduzione della sensibilità insulinica e un incremento dell'insulino-resistenza che si rifletteva in un aumento della secrezione insulinica. Tuttavia, questo incremento risultava inadeguato a compensare l'aumento dell'insulino-resistenza in soggetti ad alto rischio genetico. Solo le varianti del gene FTO si associavano a un aumento del BMI. Sia FTO sia PPAR- $\gamma$ , insieme a TCF7L2 e KCNJ11, predicevano il passaggio dallo stato di *impaired fasting glucose* (IFG) o *impaired glucose tolerance* (IGT) al diabete manifesto: questo suggerisce che la combinazione obesità/insulino-resistenza, insieme al deterioramento della funzione  $\beta$ -cellulare, contribuisce al manifestarsi della malattia nei soggetti geneticamente predisposti. Questi risultati enfatizzano il ruolo critico dei difetti ereditari nella funzione  $\beta$ -cellulare per lo sviluppo del diabete.

In conclusione, l'inclusione di varianti genetiche comuni associate al DMT2 migliora, in maniera lieve, la predizione dello sviluppo futuro del DMT2, rispetto alla sola valutazione dei fattori di rischio clinici. Sebbene questo effetto risulti piccolo, potrebbe essere utile per selezionare i soggetti da includere in studi di intervento che hanno l'obiettivo di prevenire l'insorgenza del DMT2.

