

Articolo n. 2/il Diabete n. 3/Settembre 2009

Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *SHBG e rischio di diabete tipo 2.*

N Engl J Med, August 2009; [Epub ahead of print]

Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S.

Riassunto

Background. È noto che i livelli plasmatici della proteina di trasporto che lega gli ormoni sessuali (SHBG) sono inversamente associati all'insulino-resistenza; tuttavia, non è definito se questi livelli siano in grado di predire il rischio di sviluppare diabete mellito.

Metodi. È stato condotto uno studio caso-controllo tra donne in fase post-menopausale che non erano in terapia ormonale nel Women's Health Study (359 con diabete mellito tipo 2 (DMT2) di nuova diagnosi e 359 controlli). Sono stati dosati i livelli di SHBG plasmatici; due polimorfismi del gene che codifica per l'SHBG, che erano fortemente associati ai livelli di proteina plasmatica, sono stati genotipizzati e applicati nelle analisi di randomizzazione mendeliana. Il dato è stato confrontato con quello ottenuto in uno studio replicato in una coorte indipendente di uomini del Physicians Health Study II (170 con DMT2 di nuova diagnosi e 170 controlli).

Risultati. Tra le donne i più alti livelli plasmatici di SHBG erano prospetticamente associati a un rischio più basso di DMT2: l'odds ratio era 1,00 per il primo quartile di livelli plasmatici (il più basso), 0,16 (95% intervallo di confidenza, da 0,08 a 0,33) per il secondo quartile, 0,04 (95% CI, da 0,01 a 0,12) per il terzo quartile e 0,09 (95% CI, da 0,03 a 0,21) per il quarto (più alto) quartile ($p < 0,001$ per trend). Queste associazioni sono state replicate nello studio condotto sugli uomini (odds ratio per il quartile più alto dei livelli plasmatici vs il quartile più basso, 0,10; 95% CI, da 0,03 a 0,36; $p < 0,001$ per trend). Confrontato con l'omozigosi dei rispettivi alleli wild-type, i portatori di una variante allelica di un polimorfismo del singolo nucleotide (SNP) della SHBG rs6259 avevano livelli più alti del 10% della SHBG ($p=0,005$) e i portatori della variante rs6257 avevano livelli plasmatici più bassi del 10% ($p=0,004$). Entrambi i polimorfismi si associavano a un rischio di DMT2 nella direzione corrispondente ai livelli di SHBG associati. Nell'analisi di randomizzazione mendeliana l'odds ratio predittivo per DMT2 per l'aumento della deviazione standard dei livelli plasmatici di SHBG era 0,28 (95% CI, da 0,13 a 0,58) tra le donne e 0,29 (95% CI, da 0,15 a 0,58) tra gli uomini, un dato che suggerisce come l'SHBG possa svolgere un ruolo causale nel rischio di sviluppare DMT2.

Conclusioni. I bassi livelli circolanti di SHBG rappresentano un forte fattore predittivo del rischio di sviluppare DMT2 in uomini e donne. L'utilità clinica di entrambi i genotipi dell'SHBG, della stratificazione in relazione ai livelli plasmatici della proteina e all'intervento per ridurre il rischio di DMT2 richiede ulteriori analisi.

Commento

Da questi studi sono emersi quattro risultati principali che riguardano i livelli di SHBG e il rischio di sviluppare DMT2.

Primo: il rischio di diabete tra i partecipanti con livelli di SHBG nel quartile più alto appariva essere solo 1/10 del rischio dei pazienti con livelli di SHBG nel quartile più basso.

Secondo: i polimorfismi della SHBG rs6257 e rs6259 sono risultati associati in maniera consistente ai livelli plasmatici della proteina e sono risultati predittivi del rischio di DMT2 in relazione al loro effetto sui livelli plasmatici della SHBG.

Terzo: la forte relazione tra i livelli plasmatici di SHBG e il rischio di DMT2 è stato confermato sia con un'analisi multivariata standard sia con l'analisi di randomizzazione mendeliana in cui appropriate varianti genetiche erano utilizzate come strumenti per la randomizzazione.

Quarto: i livelli di SHBG hanno mostrato una capacità predittiva per il rischio di DMT2, in aggiunta a quello dei fattori di rischio tradizionali, inclusi l'emoglobina glicata e la proteina C reattiva.

I risultati prospettici per i livelli plasmatici della SHBG e il rischio di DMT2 sono consistenti con i risultati di precedenti studi osservazionali. L'SHBG potrebbe giocare un ruolo importante nella patogenesi del DMT2, modulando gli effetti biologici degli ormoni sessuali (testosterone ed estrogeni) a livello dei tessuti periferici (i.e. fegato, muscolo e tessuto adiposo). Gli studi suggeriscono che gli ormoni sessuali legati alla SHBG potrebbero anche essere biologicamente attivi, amplificando il loro segnale, l'endocitosi o soprattutto le azioni biologiche. Per esempio, l'SHBG ha mostrato di svolgere un'azione di antagonismo cellulare rispetto agli estrogeni; l'interazione della SHBG con il recettore cellulare degli estrogeni potrebbe attivare una risposta biologica antiestrogenica, cioè un ulteriore meccanismo d'azione, oltre il semplice legame. Inoltre, questi dati potrebbero fornire una potenziale spiegazione degli effetti opposti sul rischio di diabete che si sono osservati in due trial randomizzati condotti con l'impiego dell'estradiolo transdermico (che aumenta i livelli di glicemia) e degli estrogeni orali (che riducono i livelli di glicemia). È stato mostrato che l'estradiolo transdermico non altera i livelli di SHBG, mentre la terapia orale a base di estrogeni favorirebbe l'incremento della proteina. Inoltre, l'identificazione di varianti geniche della SHBG legate a rischio di DMT2 ha permesso di utilizzare la randomizzazione mendeliana anziché i metodi convenzionali per l'analisi multivariata: questo ha consentito di prendere in considerazione i potenziali errori dovuti a cause residue e confondenti. La stima dell'associazione genotipo-malattia sembra supportare la possibilità di una relazione causale tra i livelli plasmatici di SHBG e il DMT2. L'analisi dei risultati ottenuti dalla coorte di donne e da quella degli uomini ha fornito un'associazione consistente tra i polimorfismi dell'SHBG, i fenotipi intermedi e il DMT2. La variante rs6257 si associa con un più basso livello di SHBG e un più alto rischio di DMT2, mentre la variante rs6259 si associa a un livello più alto di SHBG e a un più basso rischio di DMT2. I livelli più alti di SHBG tra i portatori dell'SNP rs6259 necessitano di ulteriori studi funzionali: potrebbero essere dovuti alla sostituzione di un aminoacido asparagina con l'acido aspartico (D356N) nel rs6259. Questo *locus* è, infatti, un sito di consenso di N-glicosilazione che altera il legame della SHBG ai recettori di membrana e ad altre proteine, riducendone la *clearance* e producendo livelli plasmatici più elevati di proteina.

In conclusione, questi due studi prospettici, condotti sia su donne in post-menopausa sia su uomini, hanno mostrato che i livelli più elevati di SHBG sono fortemente associati a una riduzione del rischio di DMT2. Due varianti nel gene SHBG sono state direttamente associate sia ai livelli plasmatici di SHBG sia al rischio di DMT2. Questi risultati, ottenuti in due coorti indipendenti, supportano la nozione che l'SHBG potrebbe giocare un ruolo importante nello sviluppo del DMT2, sia a livello genomico sia fenotipico e che questa proteina potrebbe essere un importante target per la stratificazione del rischio di diabete e per eventuali interventi di prevenzione primaria.

