

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

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Il Diabete n. 2/2015

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

Advances in Risk Prediction of Type 2 Diabetes: Integrating Genetic Scores With Framingham Risk Models – Avanzamenti nella predizione del rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2: integrazione degli score genetici con i modelli di rischio di Framingham

Brendan J. Keating.

Diabetes 2015; 64:1495-1497.

L'identificazione di soggetti a rischio di diabete di tipo 2 è particolarmente importante per poter attuare una efficace prevenzione. Diversi studi clinici hanno dimostrato che i familiari magri di pazienti con diabete mellito di tipo 2 sembrerebbero essere più insulino-resistenti rispetto ai familiari magri di soggetti non diabetici. È stato anche ipotizzato che questa predisposizione possa essere in parte legata al DNA mitocondriale che riduce l'efficienza dell'ossidazione del glucosio e degli acidi grassi, portando a condizioni di lipotossicità e di accumulo di lipidi nelle cellule muscolari scheletriche. Grazie all'avanzamento delle tecnologie, agli studi di aggregazione e alle meta-analisi su larga scala di studi di associazione genome-wide, ad oggi sono stati identificati più di 70 loci e di questi solo il 10% circa è in grado di spiegare la varianza genetica del diabete mellito di tipo 2. Negli ultimi cinque anni si è cercato di integrare lo score di rischio genetico (GRS, genetic risk score) con gli score convenzionali per il diabete mellito di tipo 2 come il FORS (Framingham offspring risk score). La predizione del rischio di malattia può essere migliorata integrando il GRS con i modelli statistici convenzionali e questo potrebbe essere di utilità clinica per identificare precocemente i soggetti ad alto rischio, in particolare quelli con BMI più basso o che non presentano i tradizionali fattori di rischio non genetici. Come si può osservare nella tabella 1 sono stati condotti diversi studi.

Nel 2008, la prima analisi GRS nello studio FOS (Framingham Offspring Study) ha utilizzato 18 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 2377 partecipanti non diabetici seguendoli per 28 anni: nel corso del follow-up 225 soggetti hanno sviluppato il diabete. È stato riscontrato un modesto ma significativo rischio relativo di incremento del 12% di incidenza di malattia per allele di rischio. Indipendentemente dallo score FORS, i soggetti che possedevano un GRS con punteggio più elevato (>21) rispetto a quelli con punteggio inferiore a 15 presentavano un aumento del rischio di diabete. Un altro studio ha utilizzato un approccio simile utilizzando 16-SNP: in questo studio il GRS mostrava un lieve miglioramento nella predizione di incidenza del diabete tipo 2 quando confrontato con uno score di soli fattori di rischio clinici.

Un altro studio è stato condotto da de Miguel-Yanes et al. con un periodo di follow-up più lungo sulla popolazione dello studio FOS, in cui 446 soggetti sviluppavano la malattia diabetica dopo 34 anni. È stato utilizzato uno score con 40-SNP ed è stato dimostrato che tale metodo era

Tabella 1 ♦ Principali studi che hanno utilizzato il GRS per indagare la predizione di diabete mellito di tipo 2. GRS: genetic risk score; FOS: Framingham offspring risk score; SNP: polimorfismi a singolo nucleotide; DM2: diabete mellito di tipo 2; FOS: Framingham Offspring Study; MPP: Malmo Preventive Project; CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young Adults; UCLEB: University College London-London School of Hygiene; NRI: net reclassification improvement; AROC: area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. Mod. da Brendan J. Keating, Diabetes 2015

AUTORE, ANNO	SNP IN GRS	COORTE	PERIODO FOLLOW-UP (ANNI)	CASI INCIDENTI DI DM2 (%)	EFFETTO DELL'AGGIUNTA DEL GRS A FOS	EFFETTO DELL'AGGIUNTA DEL GRS A FOS SU AROC/C-STATISTIC	EFFETTO DELL'AGGIUNTA DEL GRS A FOS SULL'NRI
Meigs, 2008	18	FOS	28	225 (9,5)	Positivo	C-statistic=0,534 per FOS, 0,581 per FOS+GRS (p=0.001)	Positivo: fino al 4%
Lyssenko, 2008	16	Malmo Preventive Project e Botnia Study	23,5	2201 (11,7)	Positivo	Modesto incremento	Positivo: 9% in MPP e 20% in Botnia Study
Talmud, 2010	20	Whitehall	10	302 (5,5)	Positivo	Nessuno	Nessuno
De Miguel-Yanes, 2011	40	FOS	34	446 (12,8)	Significativo in pazienti con età <50 anni	Nessuno	Positivo: 10,2%
Vassy, 2014	62 62	FOS CARDIA	25,6 24,2	446 (12,8) 97 (5,9)	Positivo	C-statistic migliorava in FOS ma non in CARDIA	Modesto incremento
Talmud, 2015	65	UCLEB	10	804 (6)	Dal 30,7 (solo FOS) al 37,3%	Modesto incremento	Positivo: 8,1%

efficace per predire il rischio nei soggetti con età <50 anni ma nei soggetti con età >50 anni. Vassy et al., recentemente hanno ri-analizzato gli stessi dati dello studio FOS già analizzati da de Miguel-Yanes et al. nel 2011 completandoli con i risultati provenienti dai soggetti partecipanti allo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) e utilizzando un modello aggiornato con 62-SNP. In questa nuova analisi è stato dimostrato un modesto incremento della predizione del diabete tipo 2. Questi studi suggeriscono che il GRS potrebbe essere più utile nei soggetti più giovani probabilmente perché il diabete che colpisce questi soggetti potrebbe essere più strettamente legato a determinanti genetiche.

Un recentissimo studio del 2015 di Talmud et al. ha potenziato il ruolo del GRS utilizzando 65 varianti e ne ha esaminato l'impatto sul rischio di diabete mellito di tipo 2 in 7 studi prospettici del consorzio UK-based UCLEB (University College London-London School of Hygiene and Tropical Medicine-Edinburgh-Bristol). Dei 13.294 soggetti che all'inizio dello studio non erano diabetici, 804 hanno sviluppato il diabete di tipo 2 dopo circa 10 anni di follow-up. Anche i risultati di questo lavoro mostrano che l'aggiunta del GRS è in grado di discriminare meglio il rischio di diabete di tipo 2.

In conclusione, sebbene l'aggiunta del GRS sicuramente apporti un miglioramento nella predizione del rischio di insorgenza di diabete, l'utilità clinica deve essere ancora determinata su scala nazionale (alla luce dei costi, del rapporto costo-beneficio ecc.). In ogni caso, l'utilizzo dell'analisi genetica apporterebbe benefici soprattutto per quelle popolazioni ad alto rischio come i soggetti magri a rischio di diabete di tipo 2, che potrebbero così non presentarsi alle prime cure quando la malattia è già nelle fasi più avanzate.

ARTICOLO N. 2

Regulation of Obesity-Related Insulin Resistance with Gut Anti-inflammatory Agents – Regolazione dell'insulino-resistenza dipendente dall'obesità con gli agenti anti-infiammatori intestinali

Luck H, Tsai S, Chung J, Clemente-Casares X, Ghazarian M, Revelo XS, Lei H, Luk CT, Shi SY, Surendra A, Copeland JK, Ahn J, Prescott D, Rasmussen BA, Chng MH, Engleman EG, Girardin SE, Lam TK, Croitoru K, Dunn S, Philpott DJ, Guttman DS, Woo M, Winer S, Winer DA.
Cell Metabolism 2015; 21: 527-542.

L'obesità ha raggiunto proporzioni epidemiche ma ad oggi non è chiara la sua influenza sul sistema immunitario intestinale. In questo lavoro viene dimostrato che una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD, high-fat diet) altera il sistema immunitario gastrointestinale e questa alterazione potrebbe contribuire all'insulino-resistenza correlata all'obesità. È stato così ipotizzato che l'immunità intestinale possa rappresentare un nuovo target terapeutico per il trattamento dell'insulino-resistenza. Gli Autori hanno inizialmente dimostrato che l'obesità indotta da una dieta HFD induce un fenotipo cronico pro-infiammatorio con localizzazione di cellule del sistema immunitario nella lamina propria della mucosa intestinale. Successivamente, hanno utilizzato topi privi del gene della beta7-integrina, un modello sperimentale animale che si associa a ipoplasia del tessuto linfoide intestinale con conseguente riduzione del sistema immunitario locale. Questi topi, trattati con dieta HFD, sono risultati protetti dall'insorgenza dell'insulino-resistenza.

Alcuni studi che hanno indagato i meccanismi patogenetici dell'insulino-resistenza e del diabete mellito di tipo 2 hanno precedentemente dimostrato l'efficacia del trattamento con anti-infiammatori sistemici, come i salicilati e gli antagonisti dell'IL-1 beta, nella prevenzione di queste alterazioni. A tale riguardo, va considerato che diversi modulatori del sistema immunitario potrebbero determinare potenziali effetti collaterali a livello sistemico; così lo sviluppo di terapie localmente attive, ben tollerate e efficaci può rappresentare un importante obiettivo per la correzione della insulino-resistenza. La mesalamina (5-ASA) è un agente anti-infiammatorio localmente attivo utilizzato per il trattamento della malattia infiammatoria cronica dell'intestino. La 5-ASA è un derivato dell'acido salicilico con proprietà anti-infiammatorie locali a livello intestinale caratterizzato da un minimo assorbimento sistemico e pochi effetti collaterali. Come si può vedere dalla figura 1 la terapia con la 5-ASA ha effetti positivi sui parametri metabolici sistemici (riduzione della glicemia e della insulinemia) durante una dieta HFD, migliorando di conseguenza l'infiammazione del tessuto adiposo viscerale. Queste variazioni potrebbero riflettere gli effetti primari del farmaco, ma potrebbero anche essere secondarie alla riduzione della stessa infiammazione.

Il trattamento con la 5-ASA e la conseguente riduzione dell'infiammazione migliora la funzione della barriera intestinale. Questo effetto potrebbe essere legato alla riduzione dei livelli di citochine infiammatorie, come il TNF-alfa e l'IFN-gamma, citochine che hanno un effetto negativo sulla flora batterica intestinale. Inoltre la 5-ASA ha anche effetti di agonismo su PPAR-gamma, che potrebbero contribuire al fenotipo anti-infiammatorio osservato. È stato dimostrato in vitro che l'attivazione di PPAR-gamma interferirebbe sulla produzione dell'IFN-gamma da parte delle cellule T a livello intestinale. Inoltre, così come suggerito da altri studi, è stato osservato che la 5-ASA potrebbe indurre modifiche del microbiota intestinale incrementando la quantità di Firmicutes, Clostridiales e Ruminococcaceae. Le modifiche del microbiota intestinale si assocerebbero ad un effetto protettivo: ad esempio i Ruminococcaceae sono i principali produttori di acidi grassi a catena corta che hanno effetti protettivi sull'attività intestinale.

Gli Autori concludono che gli effetti benefici del trattamento con la 5-ASA sono dipendenti dalle modifiche dell'immunità a livello intestinale e si associano a una riduzione della permeabilità intestinale e della endotossinemia, con riduzione dell'infiammazione del tessuto adiposo viscerale e miglioramento della tolleranza antigene-specifica agli antigeni presenti nel lume intestinale. Pertanto, le alterazioni del sistema immunitario della mucosa intestinale si associano a diverse vie di segnale che conducono in ultima analisi ad insulino-resistenza, e possono rappresentare un nuovo target terapeutico per le malattie metaboliche.

Figura 1 ♦ Effetti del trattamento con 5-ASA sui livelli di glicemia e di insulinemia in topi esposti a HFD. Mod. da Luck H et al., Cell Metabolism 2015

