

Dalla Letteratura

Una variante del gene TCF7L2 (transcription factor 7-like 2) aumenta il rischio di diabete tipo 2

Nature Genetics 2006;38:320-3

Grant SFA¹, Thorleifsson G¹, Reynisdottir I¹, Benediktsson R^{2,3}, Manolescu A¹, Sainz J¹, Helgason A¹, Stefansson H¹, Emilsson V¹, Helgadottir A¹, Styrkarsdottir U¹, Magnusson KP¹, Walters GB¹, Palsdottir E¹, Jonsdottir T¹, Gudmundsdottir T¹, Gylfason A¹, Saemundsdottir J¹, Wilensky RL⁴, P Reilly MP⁴, Rader DJ⁴, Bagger Y⁵, Christiansen C⁵, Gudnason V², Sigurdsson G^{2,3}, Thorsteinsdottir U¹, Gulcher JR¹, Kong A¹, Stefansson K¹

¹deCODE Genetics, Reykjavik, Iceland; ²Icelandic Heart Association, Iceland; ³National University Hospital, Reykjavik, Iceland; ⁴University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁵Center for Clinical and Basic Research A/S, Ballerup, Denmark

L'adiponectina nell'obesità dei bambini e degli adolescenti e la sua associazione con i marcatori di infiammazione e le componenti della sindrome metabolica

J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4415-23

Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, Seyal AA, Weiss R, Burgert TS, Caprio S

Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

Premessa. Sino a ora i geni implicati nel diabete mellito tipo 2 (T2DM) sono parsi conferire solo un rischio moderato e in molti casi gli studi di associazione hanno fornito risultati inconsistenti. Di recente nella popolazione islandese è stato riportato un *linkage* suggestivo con il cromosoma 10q, confermato anche nei Messicani-americani.

Metodi. Al fine di valutare ulteriormente il locus 10q, sono stati tipizzati 228 marcatori microsatellitari su un intervallo di 10,5 Mb in 1185 soggetti islandesi affetti da T2DM e in 931 controlli. Uno di questi microsatelliti, DG10S478, nell'introne 3 del gene TCF7L2 (transcription factor 7-like 2 gene, in passato conosciuto con la sigla TCF4) è risultato associato al T2DM ($p = 2,1 \times 10^{-9}$). Questo risultato è stato replicato in una coorte danese ($p = 4,8 \times 10^{-3}$) e in una statunitense ($p = 3,3 \times 10^{-9}$). In confronto con i non portatori, i soggetti eterozigoti e omozigoti per questo allele (rispettivamente 38% e 7% della popolazione) hanno un rischio relativo di 1,45 e di 2,41, il che corrisponde a un rischio attribuibile su base popolazionistica pari al 21%.

Conclusioni. Il prodotto del gene TCF7L2 è un fattore di trascrizione *box-containing* ad alta mobilità, che già in precedenza è stato implicato nella regolazione della omeostasi della glicemia. Si ritiene che esso agisca nelle cellule enteroendocrine attraverso la regolazione dell'espressione del gene del proglucagone mediata dalla via di regolazione di Wnt.

L'articolo ha suscitato notevole interesse e ulteriori riscontri, tanto che nel numero di gennaio 2007 su Diabetologia vol. 50 sono comparsi 2 editoriali:

- Zeggini E, McCarthy MI. *TCFL2: the biggest story in diabetes genetics since HLA?* pp. 1-4;
- Smith U. *TCFL2 and type 2 diabetes: we WNT to know.* pp. 5-7;

e 2 articoli che confermano l'importanza dell'associazione tra gene TCFL2 e T2DM nella popolazione olandese (vedere l'articolo di van Vliet-Ostaptchouk JV, pp. 59-62) e in quella indiana (Chandak GR, pp. 63-67).

Premessa. I livelli di adiponectina sono più bassi nei bambini e negli adolescenti obesi, mentre i marcatori di infiammazione e le citochine proinfiammatorie sono più elevati. L'ipoadiponectinemia può contribuire allo stato di infiammazione cronica latente associato all'obesità pediatrica. È stato valutato se la proteina-C reattiva (PCR), il prototipo delle molecole infiammatorie, è correlata all'adiponectina in modo indipendente dall'insulino-resistenza e dalla massa adiposa.

Metodi. In una popolazione multiethnica composta da 589 bambini e adolescenti obesi, è stato somministrato un test di tolleranza al carico orale di glucosio e sono stati determinati i valori basali di adiponectina, il profilo lipidico plasmatico, la PCR, l'interleuchina-6(IL-6) e la leptina.

Risultati. Stratificando la coorte sulla base dei quartili di adiponectinemia e aggiungendo per le variabili potenzialmente confondenti, come età, sesso, gruppo etnico, indice di massa corporea *z-score*, status puberale e sensibilità all'insulina, si è osservato che bassi livelli di adiponectina sono associati non solo con alti livelli di PCR, ma anche con componenti della sindrome metabolica come ipocolesterolemia-HDL ed elevato rapporto tra trigliceridi e lipoproteine ad alta densità.

Il passaggio dall'insulina alle sulfoniluree orali nei pazienti con diabete da mutazioni del Kir6.2

Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Søvik O, Polak M, Hattersley AT for the Neonatal Diabetes International Collaborative Group

N Engl J Med 2005;355:467-77

Premessa. L'eterozigosi per mutazioni attivanti del gene *KCNJ11*, che codifica la subunità Kir6.2 del canale del potassio ATP-sensibile (K_{ATP}), causa dal 30 al 58% dei casi di diabete diagnosticati in pazienti sotto i sei mesi di età. Questi pazienti presentano chetoacidosi e iperglicemia grave e sono trattati con insulina. Il diabete è causato dall'assenza di secrezione di insulina da parte delle beta-cellule per mancata chiusura del canale del potassio ATP-sensibile in risposta all'aumento dell'ATP-intracellulare. Le sulfoniluree chiudono il canale K_{ATP} attraverso una via ATP-indipendente.

Metodi. Il compenso glicemico è stato valutato in 49 pazienti consecutivi portatori di mutazioni di Kir6.2 che hanno ricevuto dosi adeguate di sulfoniluree e, in piccoli sottogruppi, è stata determinata la risposta secretoria insulinica al carico orale o endovenoso di glucosio, a un pasto misto e al glucagone. La risposta dei canali mutanti K_{ATP} alla tolbutamide è stata saggiata in ovociti di *Xenopus*.

Risultati. In totale è stato possibile sospendere la terapia insulinica, dopo somministrazione di sulfoniluree, in 44 pazienti (90%). L'entità del blocco dei canali K_{ATP} indotta *in vitro* dalla tolbutamide è apparsa corrispondente alla risposta secretoria osservata *in vivo* nei pazienti. I livelli di emoglobina glicata sono migliorati in tutti i pazienti che sono passati alla terapia con sulfoniluree (da 8,1% prima del trattamento a 6,4% dopo 12 settimane di trattamento, $p < 0,001$). Il miglioramento del controllo glicemico si è mantenuto a un anno di distanza. Il trattamento con sulfoniluree ha aumentato la secrezione di insulina che è risultata maggiormente stimolata dal glucosio per bocca o dal pasto misto rispetto al glucosio endovena. Il glucagone esogeno ha aumentato la secrezione di insulina solo in presenza di sulfonilurea.

Conclusioni. La terapia con sulfoniluree è sicura nel breve termine per i pazienti con diabete causato da mutazioni di *KCNJ11* ed è probabilmente più efficace della terapia insulinica. Questa risposta farmacogenetica alle sulfoniluree può essere attribuita alla chiusura dei canali mutanti K_{ATP} con aumento della secrezione insulinica in risposta alle incretine e all'innalzamento della glicemia.

L'incidenza del diabete negli studi clinici sui farmaci antipertensivi: una metanalisi di rete

The Lancet 2007;369:201-7

Elliott WJ, Meyer PM

Department of Preventive Medicine, Rush Medical College of Rush University at Rush University Medical Center, Chicago, USA, welliott@rush.edu

Premessa. L'effetto delle differenti classi di farmaci antipertensivi sullo sviluppo di diabete mellito è controverso perché le tradizionali metanalisi sono state limitate dalla eterogeneità dei trial e dall'assenza di studi che confrontino gli inibitori della convertasi (ACE-inibitori) con i farmaci che bloccano i recettori dell'angiotensina (ARB). È stata pertanto effettuata una metanalisi di rete, tenendo conto dei confronti sia diretti sia indiretti, per valutare gli effetti dei farmaci antipertensivi su casi incidenti di diabete.

Metodi. Un esame sistematico della letteratura fino al 15 settembre 2006 ha portato all'identificazione di 48 gruppi randomizzati che facevano parte di 22 studi clinici condotti su 143.153 partecipanti che non avevano il diabete al momento della randomizzazione e che pertanto erano adatti a essere inclusi nell'analisi. Diciassette trial avevano reclutato pazienti con ipertensione, tre trial pazienti ad alto rischio ipertensivo e uno pazienti con scompenso cardiaco. Il principale indicatore di outcome dell'analisi è stato la proporzione di pazienti che avevano sviluppato diabete.

Risultati. La terapia farmacologica iniziale utilizzata nei trial (e il numero dei pazienti con diabete sul totale dei pazienti a rischio) era: ARB (1189 su 14.185, pari a 8,38%), ACE-inibitori (1618 su 22.941, pari a 7,05%), calcio-antagonisti (CCB, 2791 su 38.607, pari a 7,23%), placebo (1686 su 24.767, pari a 6,81%), β -bloccanti (2705 su 35.745, pari a 7,57%), diuretici (998 su 18.699, pari a 5,34%). Prendendo come standard di riferimento la terapia con solo diuretico nella fase iniziale (otto gruppi), il grado di incoerenza (una misura di quanto la rete sia "calzante") è risultato piccolo ($\omega = 0,000017$, otto gradi di libertà). Gli odd ratio sono stati: ARB (cinque gruppi) 0,57 (95% CI 0,46-0,72, $p < 0,0001$); ACE-inibitori (otto gruppi) 0,67 (0,56-0,80, $p < 0,0001$); CCB (nove gruppi) 0,75 (0,62-0,90, $p = 0,002$); placebo (nove gruppi) 0,77 (0,63-0,94, $p = 0,009$); β -bloccanti (nove gruppi) 0,90 (0,75-1,09, $p = 0,30$).

Interpretazione. L'associazione tra farmaci antipertensivi e diabete è dunque più bassa per ARB e ACE-inibitori, seguiti nell'ordine da CCB, placebo, β -bloccanti e diuretici.