

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno IV - N. 1, 2015
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Iperuricemia, diabete, ipertensione e danno renale: associazioni casuali?

Roberto Pontremoli, Francesca Viazzi, Paola Fioretto

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **Un'arma a tre punte: GLP1, GIP e Glucagone in un'unica molecola contro obesità e diabete**

Angelo Cignarelli

A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents
Finan B et al. *Nat Med.* 2015 Jan;21(1):27-36. doi: 10.1038/nm.3761. Epub 2014 Dec 8

7 **È davvero necessario diversificare la prevenzione del diabete tra uomini e donne? Differenze di genere nella prevenzione del diabete: revisione sistematica e metanalisi**

Patrizia Di Fulvio

Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis
Glechner A et al. *Diabetologia* (2015) 58:242-254

9 **E' possibile valutare gli effetti cardiovascolari del trattamento con inibitori della DPP-4 in base ai risultati degli studi clinici finora condotti?**

Ilaria Dicembrini

Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis
Savarese G et al. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 3;181C:239-244. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.017

11 **Identificato un biomarcatore dello stato di salute delle beta-cellule pancreatiche**

Marta Letizia Hribal

β Cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals
Herold KC et al. *J Clin Invest.* 2015;125(3):1163-1173

13 **Prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) e decadimento delle funzioni cognitive**

Ilaria Malandrucchio

Associations of Advanced Glycation End-Products With Cognitive Functions in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: The Maastricht Study
Spauwen PJJ et al. *Clin Endocrinol Metab*, March 2015, 100(3):951-960

Editore SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Patrizia Di Fulvio
Ilaria Dicembrini
Marta Letizia Hribal
Ilaria Malandrucchio

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

EDITORIALE

Cari Lettori,

nel primo numero del 2015 prosegue l'offerta di aggiornamento mediante selezione di contributi tratti dalla letteratura più recente e rilevante, scelta e commentata dal nostro Board Editoriale.

In apertura un interessante articolo, commentato da Angelo Cignarelli, da poco pubblicato su Nature Medicine. Nello studio condotto su un modello animale di obesità sono riportati i risultati dell'impiego di una molecola di sintesi in grado di stimolare simultaneamente i recettori per il glucagone, il glucagone-like peptide-1 (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP). Questa sostanza "triagonista", ottenuta dalla fusione di distinte porzioni delle sequenze di ciascun ormone è in grado di determinare una riduzione considerevole di peso corporeo, glicemia, insulinemia, colesterolemia e contenuto lipidico epatico e potrebbe costituire un promettente candidato per contrastare l'obesità.

Patrizia Di Fulvio ci riferisce invece sull'utilità o meno di diversificare le strategie di prevenzione CV negli uomini e nelle donne diabetiche. Una recentissima metanalisi e revisione della letteratura apparsa su Diabetologia sembra indicare infatti che gli interventi di prevenzione del DM2 hanno la stessa efficacia in uomini e donne con pre-diabete. Bisogna tuttavia prestare attenzione ad alcuni aspetti qualitativi che dimostrano disparità di genere: più elevata incidenza di DM2 negli uomini di mezza età, lacune nella qualità delle cure tra uomini e donne diabetici.

In un ulteriore articolo, i risultati di una metanalisi sugli effetti cardiovascolari del trattamento con inibitori della DPP-4 sono commentati da Ilaria Dicembrini. I benefici extraglicemici correlati al trattamento con inibitori della DPP-4 sembrano essere strettamente correlati alle caratteristiche cliniche dei pazienti. In particolare, le attuali evidenze suggeriscono potenziali effetti benefici sul rischio cardiovascolare legati al trattamento con inibitori della DPP-4 nelle fasi più precoci della malattia diabetica.

Il leading article di questo numero è dedicato ad un argomento di grande attualità che sta riscuotendo un interesse crescente in letteratura e potrebbe presto avere un impatto pratico nella gestione clinica del paziente ad alto rischio. Sono infatti sempre più solidi e numerosi gli studi che indicano un'associazione causale tra livelli di acido urico e lo sviluppo di diabete, ipertensione e complicanze cardio-renali. Sembra inoltre che la riduzione farmacologica dei valori di uricemia possa contribuire a prevenire lo sviluppo di queste due patologie. Qualora questi risultati fossero confermati da studi di numerosità e durata adeguate l'uricemia potrebbe a buon diritto essere considerata non solo un potente predittore di eventi ma un vero e proprio fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e renali. In quest'ottica, vale la pena di ricordare come, nel panorama dei farmaci ipoglicemizzanti, i cosiddetti "glicosurici", abbiano tra i numerosi effetti "ancillari" favorevoli, la peculiarità di ridurre i valori di uricemia, promuovendo l'escrezione urinaria di acido urico mediante l'inibizione specifica di un cotrasportatore glucosio-urato a livello del tubulo renale.

In due ulteriori articoli di commento alla letteratura infine Marta Letizia Hribal e Ilaria Malandrucchio ci riferiscono su un nuovo biomarcatore dello stato di salute delle beta-cellule pancreatiche (è stato riportato che la quantità di DNA codificante per l'insulina non metabolizzato rilasciato in circolo è proporzionale al numero di cellule beta-pancreatiche che vanno incontro a morte cellulare) e su uno studio clinico che dimostra come i prodotti finali di glicazione siano correlati al decadimento delle funzioni cognitive in soggetti con o senza diabete di tipo 2.

Come i lettori potranno constatare anche in questo numero di Beyond Glycemia l'offerta di aggiornamento è assai ampia e diversificata. Ci auguriamo che possa incontrare il vostro interesse ed apprezzamento. Buona Lettura!

Il Board Scientifico

Un'arma a tre punte: GLP1, GIP e Glucagone in un'unica molecola contro obesità e diabete

A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents

Finan B, Yang B, Ottaway N, Smiley DL, Ma T, Clemmensen C, Chabenne J, Zhang L, Habegger KM, Fischer K, Campbell JE, Sandoval D, Seeley RJ, Bleicher K, Uhles S, Riboulet W, Funk J, Hertel C, Belli S, Sebkova E, Conde-Knape K, Konkar A, Drucker DJ, Gelfanov V, Pfluger PT, Müller TD, Perez-Tilve D, Di Marchi RD, Tschöp MH.
Nat Med. 2015 Jan;21(1):27-36. doi: 10.1038/nm.3761. Epub 2014 Dec 8

Angelo Cignarelli

Nuove terapie multi-molecolari mostrano effetti sulla perdita di peso sensibilmente maggiori di quelli ottenuti finora con singoli peptidi; questi agonisti sintetici progettati per integrare le azioni complementari di più ormoni endogeni metabolicamente correlati emergono, quindi, come candidati tra i più promettenti per contrastare l'obesità.

In questo studio, sono stati analizzati i possibili effetti benefici sinergici ottenuti dalla stimolazione simultanea dei recettori per il glucagone, il glucagone-like peptide-1 (GLP-1) ed il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) attraverso una singola molecola ibrida dei tre ormoni. Il triagonista è stato sintetizzato dalla fusione di distinte porzioni delle sequenze di ciascun ormone selezionate per impartire il profilo di attività desiderata ed è stato ottimizzato per ottenere un profilo farmacocinetico idoneo per gli studi in vivo. Il triagonista è stato inizialmente studiato in vitro per valutarne la specificità. In un saggio di legame competitivo recettoriale con oltre 70 diversi recettori è stato dimostrato come il triagonista non presenti alcuna cross-reattività con nessuno degli altri recettori, oltre a quelli per i quali è stato disegnato. In particolare, il triagonista non ha mostrato legame con il recettore del peptide intestinale vasoattivo (VIP) o con il recettore del polipeptide attivante l'adenilato-ciclastasi ipofisaria, due ormoni peptidici appartenenti alla classe glucagone/secretina. Pertanto, il triagonista è risultato altamente specifico per i recettori di GLP-1, GIP e glucagone.

Successivamente, in topi resi obesi con la dieta è stato osservato che il trattamento con il triagonista per 20 giorni causa una riduzione del peso corporeo rispetto al basale (32 %) significativamente maggiore rispetto a quella osservata nei topi controllo alimentati con la stessa quantità di cibo (21,6%; Fig. 1); lo studio della composizione corporea dei topi, peraltro, ha reso evidente come la riduzione del peso sia ascrivibile esclusi-

sivamente alla riduzione della massa grassa (Fig. 1). Inoltre, è stato osservato un notevole aumento del dispendio energetico ed un ridotto quoziente respiratorio nei topi trattati con triagonista rispetto ai controlli abbinati (Fig. 1), senza alcuna variazione nell'attività locomotoria (Fig. 1); questa osservazione suggerisce che il triagonista favorisca una maggiore ossidazione dei grassi. Inoltre, il trattamento con triagonista ha determinato, in misura superiore rispetto al coagonista, una riduzione dei livelli circolanti di insulina, suggestiva di un miglioramento della sensibilità all'insulina, confermata anche da una migliore tolleranza ai carboidrati e da un ridotto indice di insulino-resi-

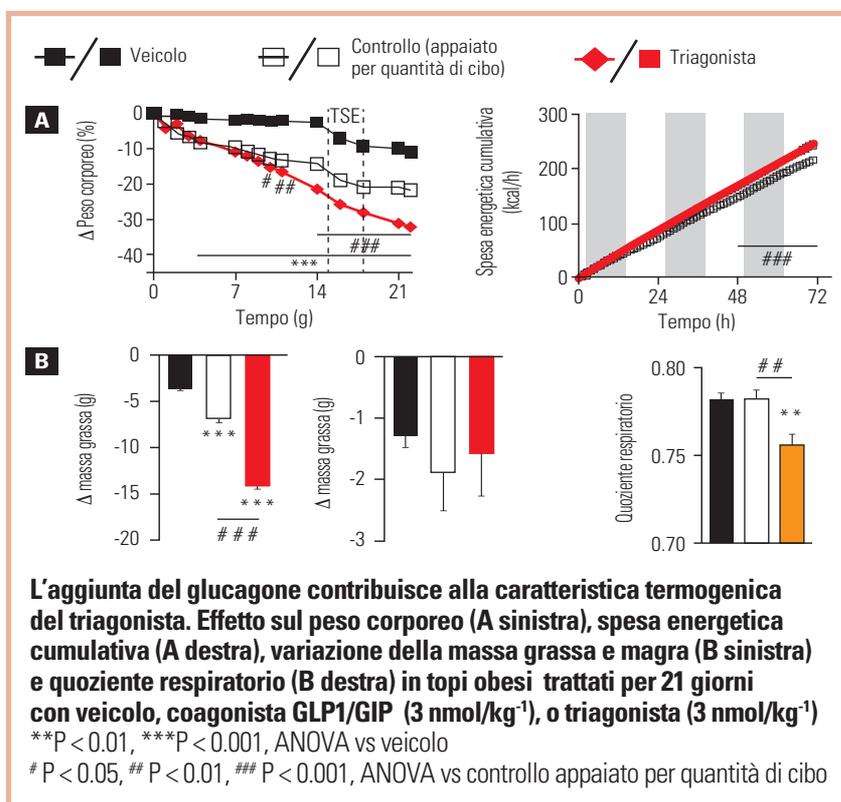


Figura 1

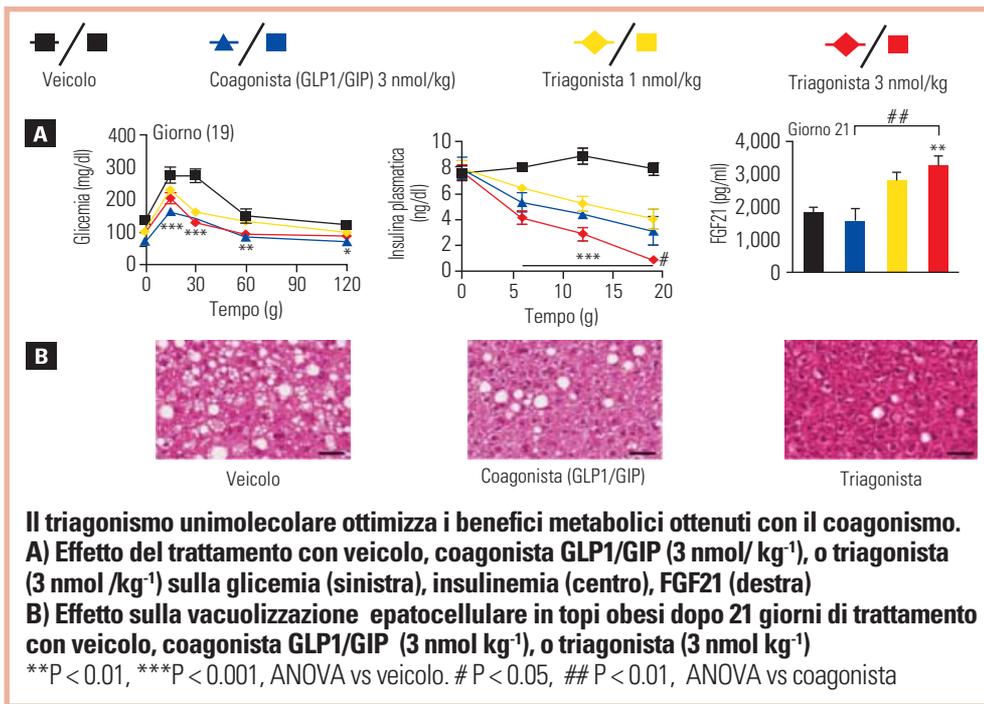


Figura 2

stenza HOMA. Inoltre, nei topi trattati con il triagonista si è osservata una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo, a cui si è associata una marcata riduzione del contenuto lipidico epatico e della vacuolizzazione epatocellulare (Fig. 2). Un dato interessante è rappresentato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di fattore di crescita dei fibroblasti 21 (FGF21) ottenuto esclusivamente con il triagonista e non con il coagonista, ad indicare una azione selettiva del glucagone acquisita dal triagonista.

Secondo gli Autori, questa maggiore potenza del triagonista potrebbe essere in parte attribuibile alla supplementazione dell'effetto del glucagone ed il suo conseguente contributo all'aumento della spesa energetica e al miglioramento dell'omeostasi lipidica epatica, verosimilmente indotti dall'aumento dei livelli di FGF21 che si osserva solo con il triagonista.

Successivamente è stato studiato l'effetto del triagonista in ratti grassi diabetici Zucker. È stato osservato che il triagonista determina, in maniera dose-dipendente, una riduzione del peso corporeo e della glicemia a digiuno con un inizio rapido ed un'efficacia sostenuta, un miglioramento della tolleranza al glucosio e dei valori di emoglobina glicosilata ed una conservazione della cito-architettura delle isole pancreatiche rispetto al trattamento di controllo. In particolare, il miglioramento del compenso glicemico osservato nei ratti

trattati con triagonista si mantiene per 3 settimane dopo la cessazione del trattamento, nonostante l'aumento del peso corporeo che torna ad un livello comparabile a quello dei ratti di controllo.

Dal punto di vista della sicurezza, è emerso che in topi magri euglicemici il triagonista induce una riduzione dose-dipendente della glicemia dopo un'iniezione intraperitoneale. A seguito del monitoraggio prolungato dopo l'iniezione del farmaco, non è stata osservata ipoglicemia a nessuna dose testata. Inoltre, il triagonista non ha ridotto il peso corporeo, la massa magra, o l'assunzione di cibo dopo il trattamento cronico a nessuna delle dosi testate in questo modello di topi magri ad indicare che, in questa fase di studio preclinico, il triagonista non ha provocato effetti collaterali rilevanti.

Tuttavia, oltre ad una valutazione degli outcomes cardiovascolari, il trattamento con questa molecola richiede una valutazione approfondita a lungo termine della chetoacidosi diabetica, considerata la consistente perdita di peso e la riduzione dei livelli circolanti di insulina osservati in questo studio. Il trattamento con questo triagonista unimolecolare rappresenta, ad oggi, l'unica terapia farmacologica in grado di determinare efficacemente e ad un basso dosaggio una riduzione ragguardevole del peso e delle sue complicità metaboliche in modello di roditori. È sempre più evidente che le risposte entero-endocrine contribuiscono agli importanti e rapidi miglioramenti metabolici ottenuti con la chirurgia bariatrica, ciò suggerisce che la modulazione simultanea di queste vie molecolari possa offrire un'opportunità farmacologica per replicare gli effetti endocrini osservati con la chirurgia bariatrica. I miglioramenti metabolici ottenuti dal trattamento con triagonista superano, nel modello di roditori, quelli indotti dalla chirurgia bariatrica; ed è importante sottolineare che si tratta di un intervento farmacologico privo dei rischi derivanti dall'invasività dell'atto chirurgico. In ultima analisi, il trattamento con triagonista rappresenta un considerevole passo in avanti rispetto ai precedenti tentativi di trattamento con coagonisti e indica come le politerapie unimolecolari stiano affermandosi come il gold standard per la cura dell'obesità e del diabete.

Il triagonista GLP1/GIP/Glucagone è in grado di determinare una riduzione considerevole di peso corporeo, glicemia, insulinemia, colesterolemia e contenuto lipidico epatico.

L'efficacia sulla riduzione del peso ottenuta dal triagonista non è semplicemente una conseguenza del ridotto apporto calorico, ma anche dell'aumento della spesa energetica e di una maggiore ossidazione dei grassi.

È davvero necessario diversificare la prevenzione del diabete tra uomini e donne?

Differenze di genere nella prevenzione del diabete: revisione sistematica e metanalisi

Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis

Glechner A, Harreiter J, Gartlehner G, Rohleder S, Kautzky A, Tuomilehto J, Van Noord M, Kaminski-Hartenthaler A, Kautzky-Willer A
Diabetologia (2015) 58:242-254

Patrizia Di Fulvio

Nei soggetti con prediabete, l'intervento sullo stile di vita e l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti sono risultati efficaci nel prevenire o rallentare la progressione verso il diabete tipo 2 (DM2) conclamato. Gli studi epidemiologici indicano che esistono importanti differenze di genere nell'età di insorgenza, nella diagnosi e nella gravità della patologia: negli uomini di mezza età infatti la prevalenza del DM2 è più elevata rispetto alle donne, mentre la ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT) senza alterazione della glicemia a digiuno (IFG) risulta più comune nelle donne; ciò comporta che la condizione di prediabete rimane più spesso misconosciuta nel sesso femminile, che tuttavia presenta mediamente una migliore insulino-sensibilità. Si potrebbe quindi pensare di diversificare gli interventi atti a prevenire il DM2 tra uomini e donne con prediabete. Ma è davvero necessario?

Gli Autori di questo articolo hanno cercato di fornire una risposta a questa domanda, mediante una revisione sistematica dei dati di trials randomizzati controllati (RCT), pubblicati tra il 1980 e giugno 2013, che avevano confrontato l'efficacia delle comuni strategie di prevenzione del DM2, dagli interventi sullo stile di vita, agli agenti ipoglicemizzanti orali (OAD) fino al confronto tra i due approcci, tra uomini e donne con prediabete. Gli outcome presi in considerazione in questi trials erano in particolare le differenze nell'incidenza del DM2 tra i due sessi, la riduzione della glicemia plasmatica a digiuno

Gli interventi di prevenzione del DM2 hanno la stessa efficacia in uomini e donne con pre-diabete.

e di quella a 2 ore dal carico orale di glucosio (OGTT), la perdita di peso. Da questa analisi sono stati volutamente esclusi i dati relativi alle donne con pregresso diabete gestazionale (GDM) a causa della ovvia mancanza di correlazione con un controllo maschile. Quando erano disponibili tre o più studi simili per popolazione ed intervento, che fornissero dati utili per una analisi quantitativa, sono state inoltre eseguite delle metanalisi. Gli Autori hanno quindi calcolato il rischio relativo (RR) di riduzione dell'incidenza di diabete oppure la media ponderata della differenza nella glicemia a digiuno e a 2 ore dall'OGTT e della riduzione di peso corporeo. Per individuare le differenze tra uomini e donne, sono state eseguite poi delle analisi per sottogruppi e confrontati gli effetti.

Dalla valutazione di 6 studi che comprendevano oltre 1600 uomini e donne con prediabete, gli interventi sullo stile di vita si sono dimostrati globalmente efficaci nel ridurre il rischio di progressione verso il DM2 a tre anni (RR 0,63 - IC 95% 0,51-0,79), e nell'indurre una significativa perdita di peso (in media -2,45 kg, IC 95% -3,56, -1,33 kg) nonché un miglioramento sia della glicemia a digiuno (in media -0,28 mmol/L, IC 95% -0,47, -0,08) sia di quella a 2h dell'OGTT (in media -0,63 mmol/L, IC 95% -1,08, -0,18). L'efficacia di questi interventi risultava sostanzialmente sovrapponibile tra uomini e donne.

Bisogna prestare attenzione agli aspetti qualitativi che dimostrano disparità di genere: più elevata incidenza di DM2 negli uomini di mezza età, lacune nella qualità delle cure tra uomini e donne diabetici, ...

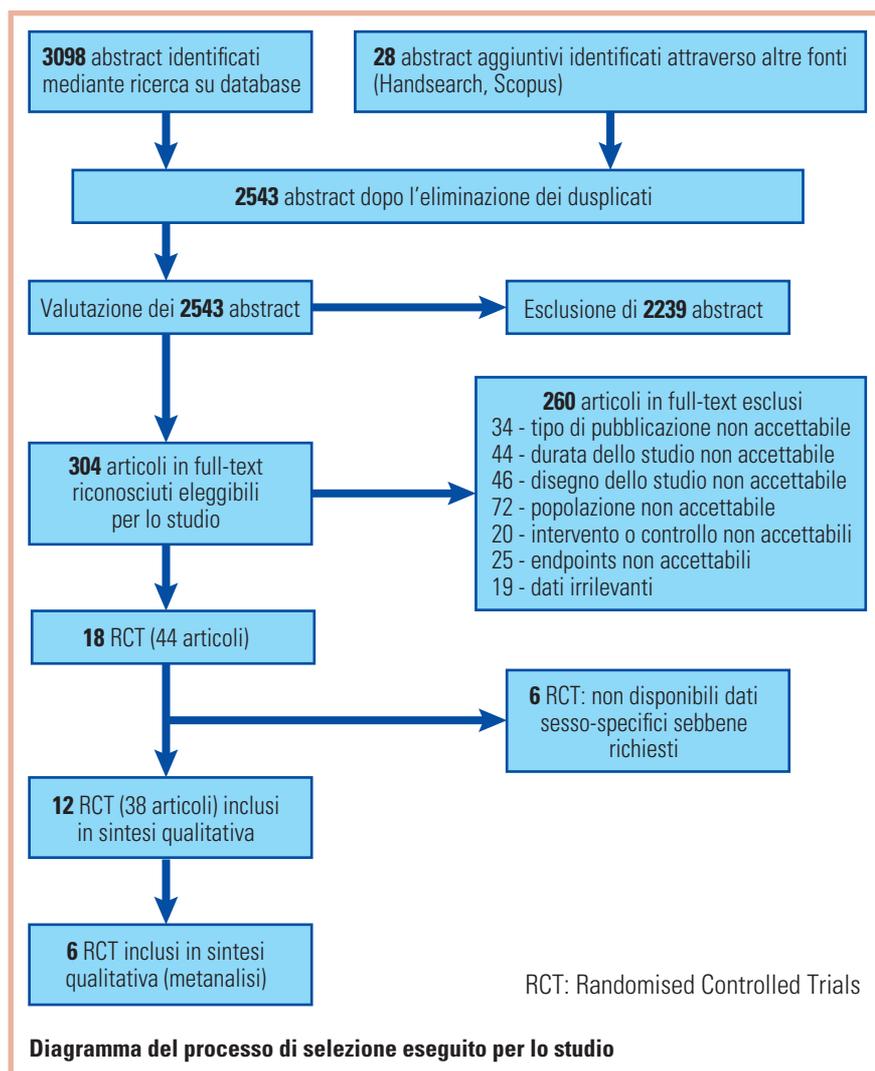


Figura 1

Per quanto riguarda gli studi di efficacia di diversi OAD (acarbose, metformina, pioglitazone, rosiglitazone e metformina + rosiglitazone), sono stati presi in considerazione 5 RCT controllati con placebo, che complessivamente fornivano i dati di oltre 3800 uomini e 5700 donne: in un follow-up variabile tra 2,4 e 3,9 anni, i soggetti trattati farmacologicamente presentavano una significativa riduzione dell'incidenza di DM2, paragonabile anch'essa tra i due sessi. Anche negli studi in cui l'efficacia degli interventi sullo stile di vita veniva confrontata con quella della metformina non si evidenziavano differenze significative tra i due sessi.

Il diabete mellito è un importante problema di salute del nostro secolo, visto che rappresenta una delle più comuni patologie non trasmissibili e la quarta o quinta causa di morte nella maggior parte dei paesi industrializzati. Date le proporzioni del problema, appare chiaro che co-

noscere l'efficacia dei programmi di prevenzione di questa patologia sia fondamentale per ottimizzare gli sforzi e le risorse economiche impegnati in questo senso. I dati derivanti dalla revisione eseguita dagli Autori di questo studio mettono chiaramente in evidenza come sia gli interventi sullo stile di vita sia le terapie con OAD risultino efficaci nel prevenire o comunque rallentare la progressione dalla condizione di prediabete a quella di DM2 conclamato. Pensare però di diversificare le strategie di prevenzione tra gli uomini e le donne con prediabete, al di là dell'importanza del follow-up delle donne con pregresso GDM, non porterebbe a nessun vantaggio aggiuntivo, nonostante tra i due sessi esistano delle inequivocabili differenze nell'età di insorgenza, nella diagnosi e nella gravità del DM2. Gli sforzi medici e organizzativi vanno allora orientati verso il tentativo di migliorare i programmi di screening del prediabete rivolti alle donne e soprattutto a implementare gli aspetti più qualitativi del problema, come l'aderenza agli interventi stessi: in particolare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita, che presentano il miglior rapporto costo beneficio, è fondamentale per ottenere dei risultati duraturi nel tempo in termini di prevenzione. E quindi, una opportunità potrebbe essere quella di avviare alla terapia farmacologica i pazienti con prediabete la cui aderenza risulti inadeguata (ipotesi non supportata al momento da dati robusti derivanti da trials ad hoc).

Gli stessi Autori ammettono che questa revisione sistematica soffre tuttavia di alcuni limiti, a partire dal fatto che un buon numero degli RCT considerati non forniva dati sesso-specifici; inoltre non si possono assolutizzare i risultati pensando di applicarli a popolazioni diverse in termini di età (più giovani o più anziane) e di etnie fin qui non considerate; infine, poiché gli Autori hanno preso in considerazione un'ampia fascia temporale, bisogna tener presente anche che la definizione di "prediabete" si è modificata nel tempo. Del resto i risultati assoluti non esistono; esistono però le buone osservazioni, come quelle fornite da questo studio, utili a migliorare gli approcci al fine di ottenere migliori risultati a fronte di una spesa economica invariata o addirittura diminuita, visto che con la riduzione della incidenza del DM2 ci si potrebbe aspettare anche una riduzione delle complicanze a lungo termine della patologia e quindi della mortalità.

Iperuricemia, diabete, ipertensione e danno renale: associazioni casuali?

Roberto Pontremoli¹, Francesca Viazzi¹, Paola Fioretto²

¹ Università degli Studi e I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino-IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

² Università di Padova, Dipartimento di Medicina, Clinica Medica 3

Abstract

Studi recenti hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione tra iperuricemia e patologie ad alto rischio cardiovascolare, quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e malattia renale cronica. Tale osservazione pone il quesito di quali siano i meccanismi fisiopatologici che sottendono tali associazioni. Mentre inizialmente si considerava l'aumento dei valori di acido urico come conseguenza di queste patologie, approfondimenti sul piano fisiopatologico, sperimentale e clinico hanno consentito di definirne un rapporto di tipo causale alla base di tali associazioni.

Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, l'iperuricemia cronica sembrerebbe favorire la vasocostrizione arteriolare con conseguente ispessimento ed irrigidimento della parete muscolare liscia dei vasi favorendo l'aumento progressivo dei valori pressori. Con un meccanismo di tipo pro-ossidante, inoltre, l'acido urico è in grado di aumentare la resistenza insulinica e favorire lo sviluppo di condizioni quali ipertrigliceridemia e steatosi epatica, che comunemente si riscontrano nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. L'iperuricemia è stata in passato considerata una delle componenti della sindrome metabolica, le cui manifestazioni cliniche si associano ad insulinoresistenza. Risultano interessanti, inoltre, i dati emersi da recenti studi che mostrano come i livelli di acido urico possano essere collegati direttamente al danno renale tramite meccanismi operanti sia a livello cellulare che tissutale. A sostegno di questi ipotesi è l'osservazione che tali condizioni

sembrerebbero in parte prevenibili riducendo l'esposizione ad alti livelli di acido urico mediante l'utilizzo di terapia ipouricemizzante. La dimostrazione di un nesso di causalità tra acido urico e complicanze cardio-renali permetterebbe di annoverare l'acido urico tra gli importanti e facilmente accessibili fattori di rischio cardiovascolare, con notevoli vantaggi in ambito di prevenzione primaria di eventi quali ictus e infarti che rappresentano ad oggi una delle principali cause di mortalità e morbilità nella popolazione generale.

Introduzione

La relazione tra lievi aumenti dei livelli di acido urico e malattie cardiovascolari è divenuta più evidente negli ultimi anni in seguito al drammatico aumento nella prevalenza di condizioni quali obesità, diabete, ipertensione arteriosa e malattia renale cronica. Una recente metanalisi condotta su studi di tipo prospettico ha dimostrato un aumento del 41% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa nei soggetti con iperuricemia lieve, indipendentemente dagli altri fattori di rischio tradizionali. Tale associazione è più evidente nei giovani e nelle donne (1).

I livelli plasmatici di acido urico sembrano associarsi anche alla presenza di sindrome metabolica (2,3) e dei suoi componenti (4), tanto che è stato proposto di includere l'iperuricemia tra i criteri di definizione della sindrome. Altri studi tuttavia non hanno confermato questa associazione in pazienti diabetici (5,6). Una re-

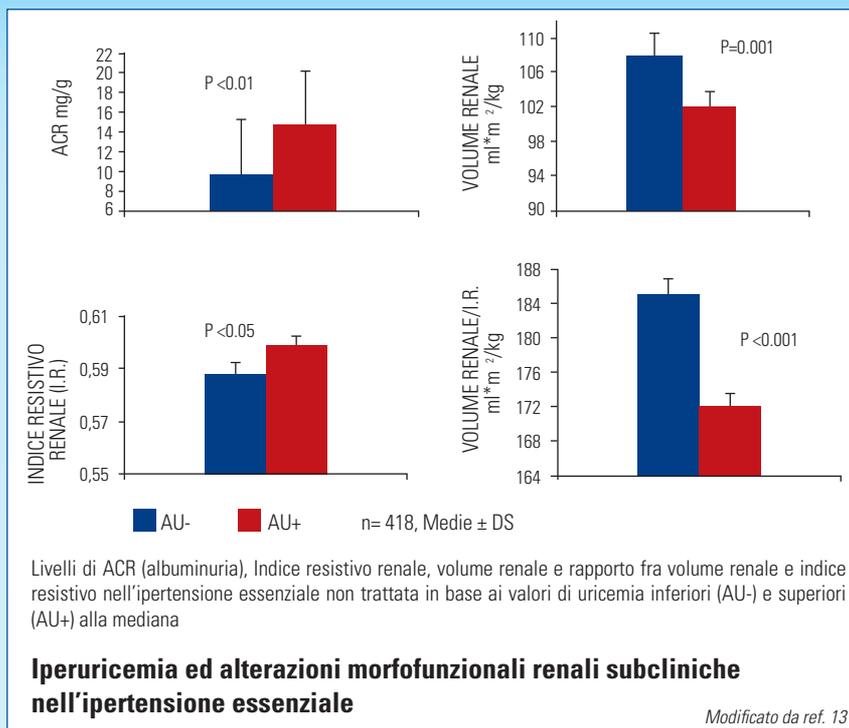


Figura 1

cente metanalisi ha dimostrato che per ogni aumento di 1 mg/dl di uricemia vi è un incremento del 17% del rischio di sviluppare diabete tipo 2 nella popolazione generale

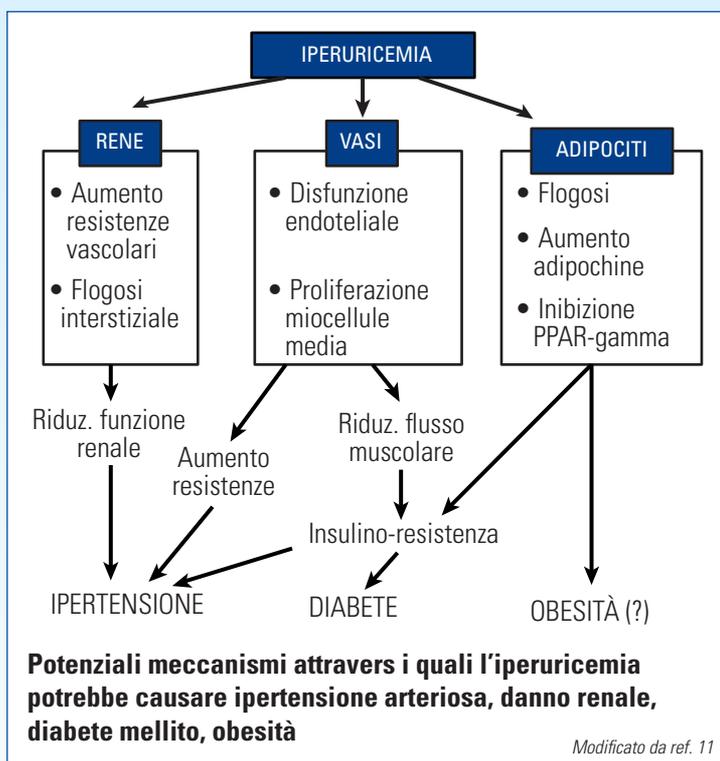


Figura 2

(7). Studi recenti hanno confermato il ruolo predittivo dell'uricemia nei confronti del diabete di nuova insorgenza in soggetti normali (8) ed in popolazioni di ipertesi ad elevato (9) e basso rischio (10).

Nel corso degli ultimi anni, si è andata inoltre consolidando l'evidenza che elevati livelli di acido urico sono correlati ad un maggior rischio di eventi renali (11). I meccanismi patogenetici che sottendono questa associazione riguardano prevalentemente lo sviluppo di vasocostrizione a livello dell'arteriola afferente glomerulare indotta dall'inibizione della produzione di ossido nitrico e dall'attivazione del sistema renina-angiotensina.

Inoltre l'iperuricemia asintomatica è stata associata alla presenza di danno d'organo subclinico, in particolare: a livello cardiaco si associa ad ipertrofia ventricolare sinistra (12); a livello renale ad aumento degli indici di resistenza all'esame ultrasonografico con doppler, riduzione del volume renale e riscontro di albuminuria (13) (Fig. 1)

Data l'esistenza di tali associazioni, risulta pertanto evidente l'importanza di stabilire se da un punto di vista patogenetico le correlazioni sopra descritte possano essere causali o casuali. La comprensione delle basi fisiopatologiche di tali associazioni consentirebbe, infatti, di considerare l'iperuricemia asintomatica non solo un semplice predittore ma un vero e proprio fattore di rischio per le complicanze cardio-renali con importanti ripercussioni anche di tipo terapeutico. In questa rassegna verranno discusse le principali evidenze sull'associazione tra iperuricemia asintomatica, ipertensione, diabete e malattia renale cronica e verranno presentati i risultati degli studi sperimentali e clinici che sembrano indicare come questa associazione possa avere un razionale di tipo fisiopatologico. (Fig. 2)

Acido urico ed ipertensione arteriosa

Risalgono agli anni '50-'60 i primi studi clinici che hanno evidenziato una correlazione tra elevati livelli di acido urico e ipertensione arteriosa (14). D'altra parte l'associazione tra ipertensione e gotta è documentata da molti anni in letteratura (15,16). Dai dati più recenti si stima che il 20-40% di pazienti ipertesi presentino iperuricemia agli esami ematologici, anche in assenza di sintomatologia correlata. In pazienti in terapia con diuretici questa percentuale aumenta (17).

Recentemente studi di coorte e di intervento condotti in pazienti con iperuricemia sintomatica e non sintomatica hanno suggerito un possibile ruolo dell'acido urico come precursore di insorgenza di ipertensione arteriosa e non come conseguenza di quest'ultima. Nell'Olivetti Heart Study ad esempio, i livelli basali di uricemia sono risultati i più potenti predittori di insorgenza di ipertensione; in questo studio ad ogni incremento di 1 mg/dl di uricemia era associato ad un incremento del 23% del rischio di sviluppare ipertensione arteriosa nell'arco dei dodici anni di follow up (18). In modo analogo, Perlstein and coll. (19) hanno dimostrato come i valori basali di uricemia erano correlati allo sviluppo di ipertensione nell'arco di oltre 10 anni di follow up. Recentemente uno studio di coorte condotto in Cina ha confermato, sia nei maschi che nelle femmine, una correlazione fra i valori di acido urico e l'insorgenza sia di ipertensione arteriosa che di sindrome metabolica (20).

Diverse condizioni cliniche possono portare a lievi aumenti dei livelli di acido urico: in presenza di insufficienza renale cronica, per riduzione della filtrazione di urato a livello glomerulare ed aumentato riassorbimento ad opera del tubulo prossimale; in presenza di patologie del piccolo intestino, poiché esso opera il 15% dello smaltimento di acido urico; in caso di sovraccarico delle vie metaboliche di smaltimento delle purine, in caso di accelerato ricambio o lisi cellulare, ed infine, più comunemente, come conseguenza di un eccessivo apporto dietetico di sostanze precursori, quali carne e pesce, ovvero in seguito di elevato consumo di alcool, cibi o bevande ad alto contenuto di fruttosio, che comporta un accelerato metabolismo delle purine (21).

Per quanto riguarda l'associazione con l'ipertensione arteriosa, Johnson fu il primo a proporre un meccanismo fisiopatologico a supporto della causalità nella relazione iperuricemia-ipertensione (22). Nell'animale da esperimento, l'induzione di iperuricemia lieve mediante somministrazione di acido ossonico è in grado di determinare nel lungo termine un aumento della pressione sistemica, presumibilmente secondario ad un attivazione del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone ed al simultaneo decremento nella produzione di Ossido Nitrico. Queste alterazioni possono essere prevenute dalla riduzione farmacologica dei livelli di acido urico (23). D'altra parte, il persistere di iperuricemia lieve determina, a livello renale e sistemico, l'attivazione di fattori di crescita che inducono proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi, ispessimento di parete, perdita di elasticità con l'instaurarsi di un'ipertensione sodio-sensibile (24).

A supporto del ruolo dell'iperuricemia come precursore dello sviluppo di ipertensione ipertensione nella popolazione adulta, sono stati condotti interessanti studi in popolazioni pediatriche ad elevato rischio cardiometabolico. Viazi e coll. hanno infatti dimostrato che i livelli di acido urico sono predittivi dello sviluppo di ipertensione arteriosa indipendentemente da funzionalità renale, insulino resistenza o altri possibili fattori confondenti (25).

Nello studio PREVEND, su un campione di oltre 5000 soggetti normotesi seguiti per un followup medio di 10 anni, il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa era proporzionale all'apporto di sodio con la dieta ed alle modificazioni dell'uricemia nel tempo. Interessante notare che l'associazione tra uricemia e sodiuria comportava un aumento del rischio di sviluppare microalbuminuria, una condizione che comporta una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari e renali (Figura 3). Va inoltre ricordato come nell'adulto vi sia una relazione diretta tra iperuricemia lieve e danno d'organo ipertensivo a livello renale, cardiaco e vascolare periferico (25). Un interessante studio ha dimostrato che i soggetti ipertesi con livelli di acido urico più elevato presentano inoltre un incremento delle resistenze vascolari renali, indicative di iniziale compromissione aterosclerotica (26).

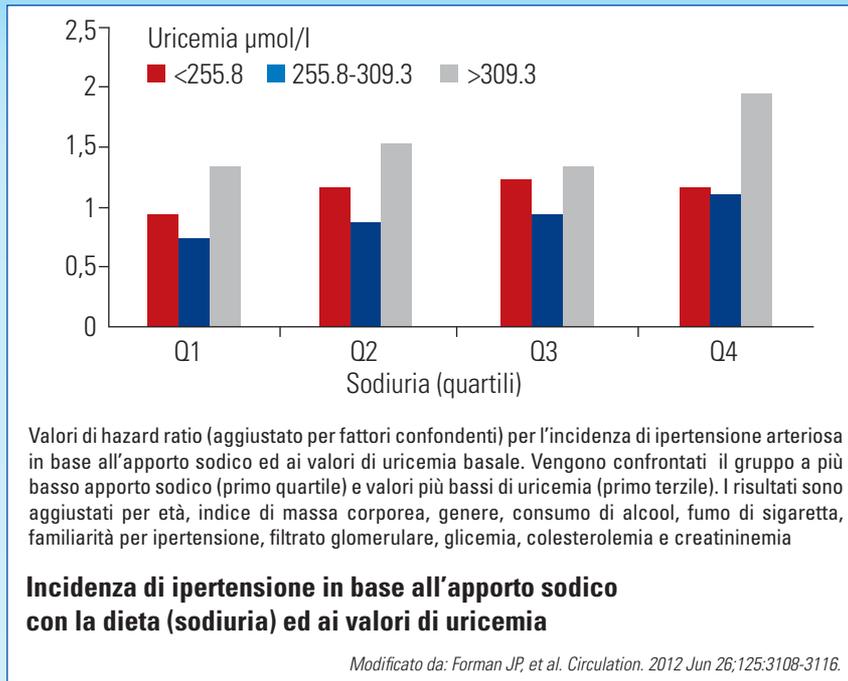


Figura 3

Acido urico e diabete mellito

Analogamente a quanto osservato a proposito della relazione tra iperuricemia e ipertensione arteriosa, alcune evidenze sperimentali hanno portato ad ipotizzare un nesso di causalità tra i valori di uricemia e l'insorgenza di diabete mellito di tipo 2 (10).

E' stata infatti descritta un'associazione tra la presenza di sindrome metabolica o diabete di tipo 2 e steatosi epatica, ipertrigliceridemia e iperuricemia (25). Dal punto di vista fisiopatologico, il meccanismo alla base di tali correlazioni prende origine dall'analisi dei meccanismi di metabolizzazione del fruttosio (26). Il fruttosio infatti è in grado di influenzare il catabolismo nucleotidico stimolando a livello epatico la conversione di ATP in ADP mediata da fruttochinasi; l'AMP prodotto dalla degradazione dell'ATP viene a sua volta deaminato ad acido urico determinandone l'accumulo (27). Queste ipotesi sono state confermate da studi epidemiologici che confermano una significativa associazione tra il consumo di bevande zuccherate, particolarmente ricche di fruttosio, e la prevalenza di iperuricemia, gotta, ipertensione e

diabete e malattie renali nella popolazione (28).

Inoltre l'iperuricemia può causare un'aumentata produzione di trigliceridi e l'accumulo di acidi grassi a livello epatico, fino alla condizione di steatosi epatica non alcolica. Numerose osservazioni supportano il concetto che l'acido urico possa contribuire allo sviluppo di insulino resistenza. Lo stress ossidativo indotto dall'acido urico, dovuto ad una diminuita produzione di ossido nitrico, può infatti interferire con i meccanismi di internalizzazione del glucosio da parte delle cellule, oltre ad esercitare un effetto tossico diretto sulle beta cellule pancreatiche (29).

Studi condotti sull'animale da esperimento supportano questa ipotesi (30); ratti resi iperuricemici sviluppavano steatosi epatica, incremento ponderale e insulino resistenza. Inoltre queste alterazioni potevano essere prevenute dal trattamento con farmaci ipouricemizzanti.

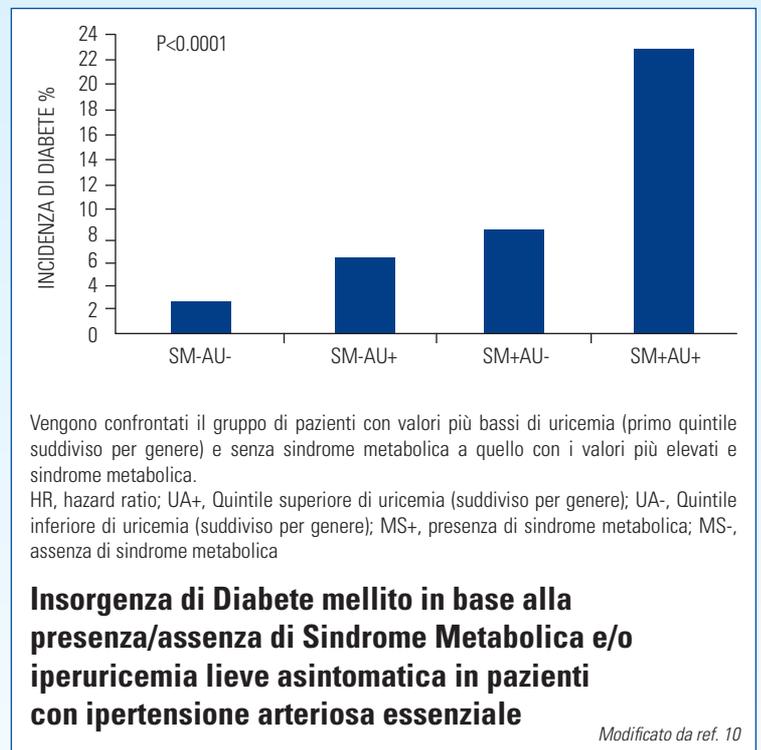


Figura 4

In ambito clinico numerosi studi e alcune metanalisi dimostrano una correlazione iperuricemia e sviluppo di diabete di tipo 2 (8). Recentemente in una coorte di ipertesi non diabetici seguiti per oltre 10 anni (10) i valori di uricemia basali risultavano essere potenti predittori dello sviluppo di diabete, indipendentemente da numerosi fattori confondenti (Figura 4).

Acido urico e sviluppo di danno renale

Il concetto che l'iperuricemia sia un fattore di rischio indipendente di malattia renale cronica è supportato da diversi studi condotti in popolazione con e senza ipertensione arteriosa. In particolare, uno studio di follow-up di sette anni, effettuato su un ampio campione di popolazione, ha dimostrato che i pazienti con acido urico elevato avevano un rischio di sviluppare malattia renale cronica del 26% più elevato, indipendentemente da altri fattori di rischio, fra cui il valore di GFR basale (31). Studi successivi quantificavano in un 7% l'aumento di rischio di malattia renale associato per ogni mg/dl di incremento di acido urico (32).

Infine, nei pazienti con diabete di tipo 2, l'iperuricemia risulta correlata sia alla micro che alla macroalbuminuria (33) e, nei trapiantati renali, ad un più elevato rischio di rigetto (34).

Terapia ipouricemizzante e nefropatia

Nonostante le evidenze presentate a favore di un ruolo causale dell'acido urico nella progressione del danno renale, esistono pochi studi di intervento che dimostrino un effetto favorevole della terapia ipouricemizzante nella prevenzione primaria. Ad oggi vi sono ancora controversie nel definire il limite di valori di acido urico da trattare in assenza di sintomatologia, anche se il parere degli esperti è piuttosto unanime nell'indicare un valore tra 6 e 7 mg/dl come il limite al di sopra del quale è prudente intervenire.

Tra le evidenze a favore dell'efficacia della terapia ipouricemizzante nella prevenzione del danno renale va ricordato un grosso studio condotto su oltre 9000 veterani affetti da iperuricemia (35), che dimostra una diminuzione di mortalità per tutte le cause di circa il 25% in presenza di trattamento con allopurinolo. Altri piccoli studi evidenziano una diminu-

zione dei valori di pressione arteriosa in soggetti in terapia con allopurinolo. Goicoechea e coll. hanno descritto una significativa riduzione della velocità di perdita del GFR nonché una riduzione del rischio cardiovascolare in un gruppo di pazienti con malattia renale cronica (36). E' poco chiaro tuttavia se questo sia dovuto alla diminuzione dei livelli di acido urico o al miglioramento della funzione endoteliale attribuibile al farmaco stesso. E' interessante ricordare come il Losartan abbia un effetto uricosurico in quanto, inibendo URAT1 a livello tubulare, blocca una delle principali vie di riassorbimento dell'acido urico. Tale meccanismo è di interesse in quanto sia nello studi RENAAL (37), condotto su 1342 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e nefropatia conclamata, che LIFE, condotto in pazienti ipertesi (38) i soggetti che ricevevano Losartan traevano beneficio in termini di protezione nefrocardiovascolare dal decremento dei livelli di acido urico nel sangue.

Tra le opzioni terapeutiche in ambito di farmaci ipouricemizzanti è necessario ricordare il febuxostat, un nuovo e più selettivo inibitore della Xantina-ossidasi. Alcuni studi suggeriscono che anche febuxostat possa fornire un effetto di nefroprotezione. E' stato infatti recentemente dimostrato che in pazienti cardiocirurgici (39) con danno renale lieve, ed anche in pazienti con danno renale avanzato (40), la terapia con febuxostat si associava, nei primi sei mesi di trattamento, ad un significativo miglioramento del filtrato glomerulare associato ad una riduzione dell'albuminuria. Di particolare interesse a questo proposito, la recente acquisizione che un'innovativa classe di farmaci ipoglicemizzanti recentemente introdotti nella pratica clinica per la terapia del diabete di tipo 2, i cosiddetti "glicosurici", abbia tra i suoi numerosi effetti "ancillari" favorevoli, la peculiarità di ridurre i valori di uricemia, promuovendo l'escrezione urinaria di acido urico mediante l'inibizione specifica di un cotrasportatore glucosio-urato (SGLT-9) a livello del tubulo renale (41, Figura 5). In particolare in uno studio randomizzato e controllato condotto su oltre 1500 pazienti con diabete di tipo 2 seguiti per due anni, la terapia con Empagliflozin (impiegata in "add on" a metformina), si è rivelata in grado di ridurre significativamente i valori di uricemia (-0.9 mg/dl circa) rispetto a Glimepiride. Questo

l'uricemia potrebbe a buon diritto essere considerata non solo un potente predittore di eventi ma un vero e proprio fattore di rischio per le malattie cardiovascolari e renali.

Bibliografia

1. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63:102-10.
2. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007; 120:442-447.
3. Ishizaka N, Ishizaka I, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2005; 25:1038-1044.
4. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 512-516.
5. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001; 19: 1209-1215.
6. Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76:68-74.
7. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsumura K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1737-42.
8. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010; 123:957-61.
9. Wiik BP, Larstorp AC, Høiegggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, Lindholm L, Dahlöf B, Devereux RB, Okin PM, Wachtell K. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Am J Hypertens*. 2010; 23:845-51.
10. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care*. 2011; 34:126-8.
11. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359:1811-21 (Review).
12. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. Serum Uric Acid and Target Organ Damage in Primary Hypertension Hypertension 2005;45:1-6.
13. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, et al. Mild Hyperuricemia and Subclinical Renal Damage in Untreated Primary Hypertension *Am J Hypertens* 2007; 20:1276-1282.
14. Ruilope L.M, Pontremoli R. Current Serum uric acid and cardio-renal diseases *Medical Research & Opinion* Vol. 29, Supplement 3, 2013, 25-31.
15. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
16. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012;125:679-87.
17. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Eng J Med* 1966;275:457-64.
18. Mazza A, Pessina AC, Pavei A, et al. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1097-104.
19. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48: 1031-6.
20. Zhang W, Sun K, Yang Y, et al. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis. *Clin Chem* 2009;55:2026-34.
21. Feig D. The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young *The Journal of Clinical Hypertension* 2012 Vol 14, 6.
22. Feig D, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, Johnson RJ. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7.
23. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3553-3562.
24. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates

- monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41:1287-1293.
25. Viazzi F, Antolini L, Giussani M, et al. Serum Uric Acid and Blood Pressure in Children at Cardiovascular Risk. *Pediatrics* 2013; 132, 1.
26. Johnson R, Nakagawa T, Sanchez-Lozada L. G. Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*. 2013;62(10):3307-3315.
27. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:993-999.
28. Abdelmalek MF, Lazo M, Horská A, et al.; Fatty Liver Subgroup of Look AHEAD Research Group. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012;56:952-960.
29. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009; 30:96-116.
30. Curhan GC, Forman JP. Sugar-sweetened beverages and chronic disease. *Kidney Int*. 2010; 77:569-70.
31. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2407-13.
32. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1204-11.
33. Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1865-9.
34. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, et al. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;86:652-8.
35. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, et al. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:804-6.
36. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388-93.
37. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011;58:2-7.
38. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21:1157-62.
39. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH Trial). *Circ J*. 2013;77(8):2043-9.
40. Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*. 2014 doi: 10.1038/hr.2014.107.
41. Y. Chinoa,b, Y. Samukawac, S. Sakaid, Y. Nakaic, J Yamaguchib, T. Nakanishia, and I. Tamaia, SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria *Bio-pharm. Drug Dispos*. 35: 391-404, 2014
42. M. Ridderstråle, K. Robert Andersen, C. Zeller, G. Kim, H. J Woerle, U. C. Broedl, on behalf of the EMPA-REG H2H-SU trial investigators Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *thelancet.com diabetes-endocrinology* Published online June 16, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70120-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70120-2).

E' possibile valutare gli effetti cardiovascolari del trattamento con inibitori della DPP-4 in base ai risultati degli studi clinici finora condotti?

Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis

Savarese G, Perrone-Filardi P, D'Amore C, Vitale C, Trimarco B, Pani L, Rosano GM
Int J Cardiol. 2014 Dec 3;181C:239-244. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.017

Ilaria Dicembrini

Le metanalisi dei primi studi clinici sugli inibitori della DPP-4 condotti con obiettivi metabolici, hanno mostrato una riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio. Questi risultati non sono stati confermati dai successivi trial condotti con endpoint specificatamente cardiovascolare (SAVOR-TIMI 53 e EXAMINE). Recentemente, una metanalisi pubblicata sull'International Journal of Cardiology da Savarese G et al ha confermato, mediante l'analisi combinata di tutti gli studi, sia quelli con obiettivi glicemici che quelli con obiettivi cardiovascolari, l'assenza di effetti sull'incidenza di infarto del miocardio del trattamento con inibitori della DPP-4 (Figura 1). Questa metanalisi ha incluso 94 studi clinici randomizzati con una durata media del periodo di osservazione pari a 29 settimane, su un campione di 85.000 pazienti, la cui età media era di 57 ± 5 anni. L'analisi separata degli studi clinici con durata ≤ 29 settimane ha evidenziato una riduzione significativa del rischio di infarto del miocardio, riduzione che tuttavia non veniva mantenuta analizzando i risultati a lungo termine, in cui gli eventi riportati provengono principalmente dal SAVOR-TIMI 53 e dall'EXAMINE (Figura 1). Gli autori concludono ipotizzando un possibile effetto "transitorio" degli inibitori della DPP-4 sull'incidenza di infarto del miocardio. Tuttavia, se l'ipotesi di un beneficio cardiovascolare transitorio degli inibitori della DPP-4 fosse vera, ci si dovrebbe aspettare, proprio nel SAVOR-TIMI 53 e nell'EXAMINE, un andamento verso una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari durante i primi mesi di trattamento, con una progressiva riduzione delle differenze con il gruppo di controllo nel corso dei mesi successivi.

Al contrario in entrambi gli studi, sia saxagliptin che alogliptin sono risultati associati ad una incidenza di eventi del tutto sovrapponibile al gruppo di controllo per tutta la durata dell'osservazione. Questi dati suggeriscono quindi che la spiegazione dei risultati ottenuti non dipenda dalla durata dei trial. Gli studi SAVOR-TIMI 53 ed EXAMINE hanno arruolato pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, la maggior parte con un pregresso evento cardiovascolare e molto più spesso in terapia insulinica o con comorbidità associate (ad es. insufficienza renale) rispetto ai soggetti arruolati negli studi più precoci con obiettivi glicemici. Le differenze relative alla diversa popolazione diabetica studiata potrebbero essere quindi responsabili della differenza nei risultati relativi al rischio cardiovascolare. Se infatti andiamo ad analizzare gli studi clinici con durata ≥ 52 settimane, riprendendoli dalla lista di Savarese ed escludendo quelli con end-point cardiovascolare, il trattamento con inibitori della DPP-4 risulta associato ad una significativa riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio (OR 0.48[0.31-0.73], $p=0.001$), riduzione del tutto sovrapponibile a quanto riportato

La valutazione dei benefici extraglicemici correlati al trattamento con inibitori della DPP-4 sembra essere strettamente correlato alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

In particolare, le attuali evidenze scientifiche sembrano suggerire potenziali effetti benefici sul rischio cardiovascolare legati al trattamento con inibitori della DPP-4 nelle fasi più precoci della malattia diabetica.

Outcome	Follow-up breve				Follow-up lungo			
	RR	95% CI	p	i ²	RR	95% CI	p	i ²
Mortalità per tutte le cause	1,064	0,564-2,005	0,849	0,0%	1,012	0,909-1,126	0,829	0,0%
Mortalità Cardiovascolare	1,031	0,514-2,067	0,932	0,0%	0,962	0,843-1,098	0,565	0,0%
Infarto del miocardio	0,584	0,361-0,943	0,028	0,0%	0,939	0,835-1,056	0,290	7,1%
Ictus	0,665	0,365-1,213	0,183	0,0%	0,953	0,794-1,144	0,605	0,0%
Scompenso cardiaco	0,668	0,318-1,400	0,285	0,0%	1,158	1,011-1,326	0,034	0,0%

Effetti del trattamento con inibitori della DPP-4 su mortalità per tutte le cause, mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio, ictus e scompenso cardiaco negli studi clinici a breve e lungo termine finora condotti

Figura 1

dallo stesso Savarese sui trial a più breve durata (vedi commento Dicembrini I, Mannucci E. International Journal of Cardiology in pubblicazione).

La metanalisi di Savarese ha inoltre evidenziato un aumento nel rischio di ricovero per scompenso cardiaco, confermando i risultati inattesi del SAVOR-TIMI 53 (Fig. 1). Anche in questo caso il risultato riportato sembra essere limitato alla popolazione particolarmente a rischio, quale quella arruolata negli studi clinici con endpoint cardiovascolare. L'ipotesi più plausibile è quindi che il ri-

schio cardiovascolare associato al trattamento con inibitori della DPP-4 possa essere limitato a specifiche sottocategorie di pazienti e che i dati provenienti da una popolazione quanto mai eterogenea di pazienti affetti da diabete, possano darci informazioni parziali e fuorvianti nella nostra comune pratica clinica. In questo senso l'esigenza maggiore è rappresentata dalla necessità di individuare dei predittori di rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco che ci permettano di identificare i pazienti con maggior possibilità di benefici derivanti dal trattamento con inibitori della DPP-4.

Identificato un biomarcatore dello stato di salute delle beta-cellule pancreatiche

β Cell death and dysfunction during type 1 diabetes development in at-risk individuals

Herold KC, Usmani-Brown S, Ghazi T, Lebastchi J, Beam CA, Bellin MD, Ledizet M, Sosenko JM, Krischer JP, Palmer JP, and the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group
J Clin Invest. 2015;125(3):1163-1173

Marta Letizia Hribal

La distruzione delle beta-cellule pancreatiche rappresenta il principale meccanismo patogenetico alla base del diabete di tipo 1 ed è noto che si tratta di un processo che ha inizio diverso tempo prima che le conseguenze metaboliche dell'insufficienza insulinica divengano evidenti. Seguire in vivo il processo di morte delle beta-cellule e ricostruire l'andamento temporale di tale fenomeno è però estremamente difficile perché non esistono strumenti che permettano di visualizzare direttamente le isole pancreatiche ed i diversi tipi cellulari che le compongono. In questo lavoro, i ricercatori dello studio Type 1 Diabetes TrialNet Natural History PTP propongono un metodo per valutare la vitalità beta-cellulare, misurando i livelli di metilazione del DNA codificante per l'insulina (INS DNA) in campioni di siero. L'INS DNA è infatti metilato in tutti i tipi cellulari nei quali non è attivo e che quindi non producono tale ormone, mentre è presente in forma non metilata esclusivamente nelle beta-cellule, l'unico tipo cellulare in cui viene sintetizzata insulina; esso può essere quindi riscontrato in circolo solo se viene rilasciato dalle beta-cellule in seguito a morte cellulare. Herold e colleghi hanno inizialmente valutato i livelli di INS DNA metilato presenti nel siero di parenti di soggetti con diabete di tipo 1 seguiti per un periodo di 3-4 anni (coorte 1, "a rischio" per diabete di tipo 1, Fig. 1) ed hanno riscontrato livelli di INS DNA non metilato significativamente più alti nei soggetti che nel periodo di follow-up svilupparono diabete (progressors, n=10) rispetto a coloro che nel medesimo periodo non svilupparono la malattia (non progressors, n=10). È importante sottolineare che i due gruppi di soggetti, progressors e non progressors, avevano un analogo rischio teorico iniziale di sviluppare diabete di tipo 1 in quanto parenti di soggetti diabetici; entrambi i gruppi presentavano infatti livelli di INS DNA non metilato superiori a quelli riscontrati in un gruppo di sog-

getti di controllo sani, non a rischio per la malattia diabetica (Fig. 2A). Per valutare se esistesse una correlazione tra livelli di INS DNA non metilato e disfunzione beta-cellulare, gli Autori hanno analizzato se la variazione di tali livelli dall'inizio alla fine dello studio mostrasse una correlazione con il peggioramento della secrezione insulinica, valutata tramite test di tolleranza orale al glucosio, ed hanno riscontrato una correlazione significativa nei progressors ($r=-0,475$; $p>0,0026$), ma non nei non progressors. Successivamente per valutare quanto a lungo INS DNA non metilato si mantenesse in circolo, Herold e colleghi hanno analizzato il tempo di comparsa e scomparsa di tale DNA

getti di controllo sani, non a rischio per la malattia diabetica (Fig. 2A). Per valutare se esistesse una correlazione tra livelli di INS DNA non metilato e disfunzione beta-cellulare, gli Autori hanno analizzato se la variazione di tali livelli dall'inizio alla fine dello studio mostrasse una correlazione con il peggioramento della secrezione insulinica, valutata tramite test di tolleranza orale al glucosio, ed hanno riscontrato una correlazione significativa nei progressors ($r=-0,475$; $p>0,0026$), ma non nei non progressors. Successivamente per valutare quanto a lungo INS DNA non metilato si mantenesse in circolo, Herold e colleghi hanno analizzato il tempo di comparsa e scomparsa di tale DNA

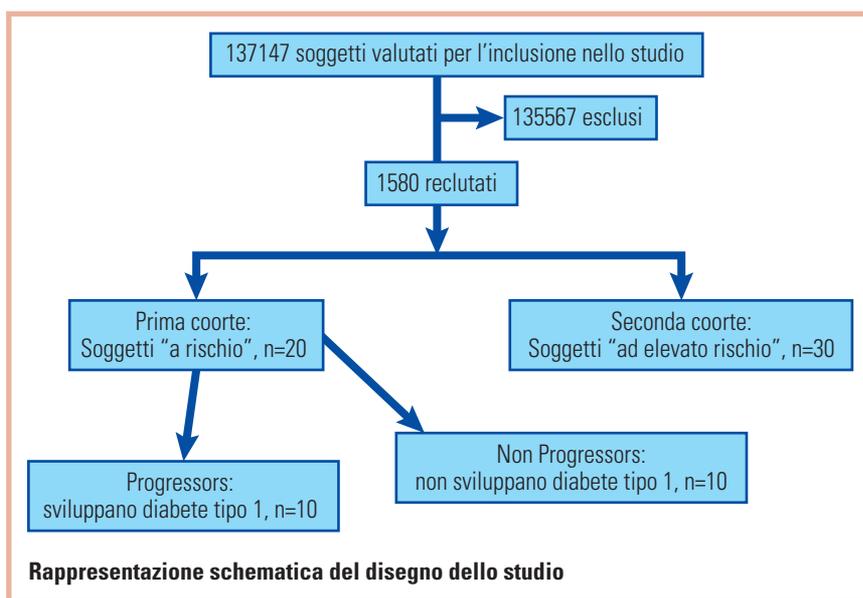


Figura 1

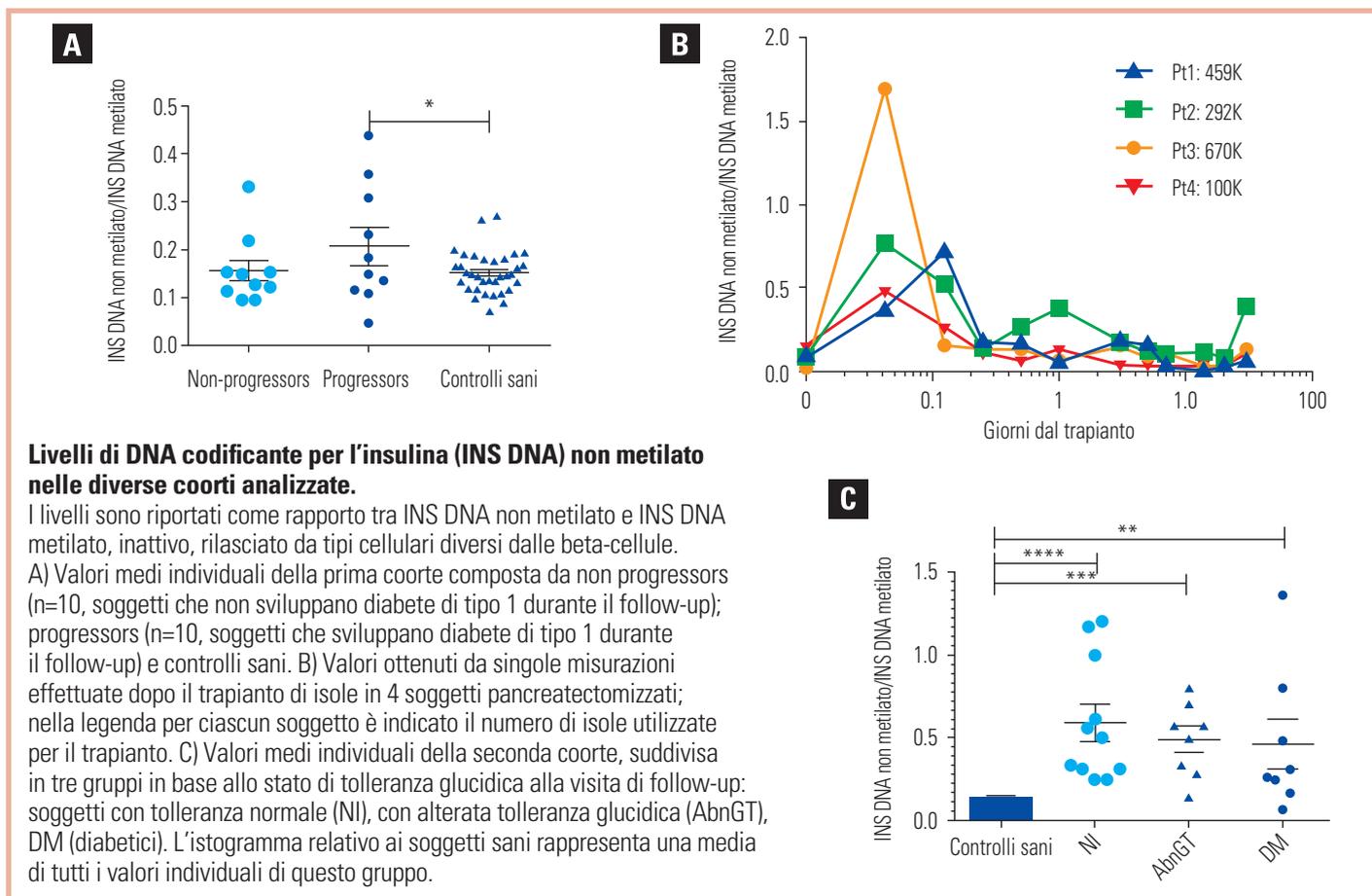


Figura 2

nel siero di 4 pazienti sottoposti a pancreatectomia totale seguita da trapianto di isole. È noto che immediatamente dopo il trapianto si verifica una massiva morte beta-cellulare nelle isole trapiantate; i livelli di INS DNA non metilato mostravano infatti un aumento 60 minuti dopo il trapianto, raggiungendo un livello massimo dopo 360 minuti (Fig. 2B). Esisteva inoltre una correlazione tra il numero di isole trapiantate e la quantità di INS DNA non metilato misurata; anche se non è stato possibile definire esattamente quale sia il numero minimo di isole che devono andare incontro a morte cellulare affinché vengano rilasciate in circolo quantità di INS DNA non metilato rivelabili con il saggio di PCR utilizzato nello studio. Sulla base dei dati ottenuti nei soggetti pancreatectomizzati la vita media di INS DNA in circolo è stata valutata pari a 117 ± 37 minuti; ciò ha fatto sorgere il dubbio che nello studio prospettico nei quali le visite di follow-up erano state effettuate ogni 6 mesi qualche picco di morte beta-cellulare potesse essere sfuggito all'analisi. Gli autori

hanno quindi analizzato un secondo gruppo di 30 soggetti, selezionati dalla stessa coorte dello studio PTP in base alla presenza di un elevato rischio di diabete di tipo 1 (positività per almeno 2 autoanticorpi e alterata tolleranza glucidica); in questo secondo gruppo (coorte 2, elevato rischio, Fig. 1) hanno effettuato due visite distanziate di 100 giorni l'una dall'altra. In 22 soggetti analizzati i livelli di INS DNA non metilato erano significativamente più alti di quelli riscontrati non solo nei soggetti sani e nei non progressors, ma anche nei progressors; non si riscontrava però alcuna variazione di tali livelli tra la prima e la seconda visita e non c'erano differenze significative tra i diversi gruppi quando i 30 soggetti ad elevato rischio venivano suddivisi in base al loro stato di tolleranza glucidica alla visita di follow-up (Fig. 2C). Nonostante lo studio sia stato condotto su un numero abbastanza ristretto di pazienti e debba quindi essere confermato, utilizzando coorti più ampie, di diversa età e con livelli diversi di rischio per diabete di tipo 1, questi risultati offrono una base di partenza molto interessante per provare ad individuare un marcatore non invasivo che permetta di monitorare il processo di morte beta-cellulare, consentendo di individuare, e quindi trattare precocemente, i soggetti che andranno incontro a diabete di tipo 1.

I livelli di INS DNA non metilato circolanti sono più alti in soggetti a rischio per diabete di tipo 1 che in controlli sani.

Prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) e decadimento delle funzioni cognitive

Associations of Advanced Glycation End-Products With Cognitive Functions in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: The Maastricht Study

Spauwen PJJ, van Eupen MGA, Köhler S, Stehouwer CDA, Verhey FRJ, van der Kallen CJH, Sep SJS, Koster A, Schaper NC, Dagnelie PC, Schalkwijk CG, Schram MT, van Boxtel MPJ
Clin Endocrinol Metab, March 2015, 100(3):951-960

Ilaria Malandrucchio

I prodotti finali di glicazione avanzata (AGE) sono il risultato finale di un processo biochimico non-enzimatico attraverso il quale gli zuccheri reagiscono con i residui aminoacidici delle proteine. Essi sembrano avere un ruolo nella patogenesi della Malattia di Alzheimer (MA) e potrebbero rappresentare uno degli elementi coinvolti nella relazione tra il declino cognitivo e il diabete mellito. Gli AGE si depositano naturalmente nei tessuti con il passare degli anni, tuttavia è stato dimostrato che l'esposizione all'iperglicemia ne accelera l'accumulo. I pazienti con MA e diabete tipo 2 (DM2) sembrano avere forme più gravi di Alzheimer e livelli più elevati di AGE nel tessuto cerebrale rispetto ai pazienti con sola MA senza DM2.

Il livello degli AGE accumulati nei tessuti può essere stimato con un metodo relativamente semplice e non invasivo che misura l'autofluorescenza della pelle (skin autofluorescence SAF). Dati della letteratura consentono di ipotizzare che SAF rappresenti un indicatore degli AGE accumulati a livello cerebrale e un recente studio ha dimostrato un'associazione tra elevati livelli di SAF e maggiore probabilità di decadimento cognitivo, tuttavia il rapporto tra SAF e singole funzioni cognitive, valutate separatamente, non era stato finora studiato. Lo scopo del lavoro di Spauwen e colleghi è stato quello di esaminare l'eventuale associazione tra presenza di AGE (i cui livelli sono stati misurati nel plasma e stimati nei tessuti mediante SAF) e performance cognitiva, valutata esaminando separatamente molteplici funzioni cognitive nei partecipanti al Maastricht Study. È stato successivamente

analizzato se tali associazioni fossero differenti nei pazienti con o senza DM2.

Dei 764 soggetti arruolati, 215 (28,1%) erano affetti da DM2 con emoglobina glicata (HbA1c) media 6,9% (SD $\pm 0,8$), 549 non avevano il diabete e di questi 126 (16,5% del campione totale) presentavano alterazioni del metabolismo glucidico (IGM), comprendenti sia l'alterata glicemia a digiuno che l'alterata tolleranza al glucosio, il resto della popolazione era normotollerante (NGT). In tutti i pazienti sono stati misurati i livelli di AGE nel plasma, è stata determinata SAF ed è stata valutata la performance cognitiva sia globale che tramite valutazione di singoli aspetti specifici (velocità di elaborazione delle informazioni, richiamo immediato della parola, richiamo differito della parola, inibizione della risposta).

Dopo correzione per età i partecipanti con DM2 rispetto ai NGT presentavano punteggi significativamente più bassi in tutte funzioni cognitive valutate ($P < 0,001$), mentre non vi era alcuna differenza tra IGM e NGT pertanto le due categorie sono state analizzate come unico gruppo.

I tertili di SAF sono risultati significativamente associati con età, livello d'istruzione, metabolismo del glucosio, fumo, alcol, circonferenza vita (CV), pressione arteriosa sistolica (PAS), malattie cardiovascolari, HbA1c, uso di farmaci, filtrato glomerulare (GFR), livelli di pentosidina e funzioni cognitive. Dai risultati è emerso che, dopo correzione per età, livelli più elevati di SAF erano associati in maniera statisticamente significativa con funzioni cognitive peggiori, (funzione cognitiva globale, velocità di elaborazione delle informazioni, richiamo immediato della parola, richiamo differito della parola, inibizione della risposta, $P < 0,001$ per tutte

I soggetti con DM2 rispetto ai NGT presentano punteggi significativamente più bassi in tutte funzioni cognitive valutate, mentre non vi è alcuna differenza tra IGM e NGT.

Livelli più elevati di SAF sono associati con funzioni cognitive peggiori, in particolare con il maggior declino della memoria e non vi è differenza tra individui con o senza DM2.

le associazioni). Dopo correzione per sesso, livello d'istruzione e presenza di diabete, SAF era ancora significativamente associata con il richiamo immediato e differito della parola e con l'inibizione della risposta, ma non con la performance cognitiva globale né con la velocità di elaborazione delle informazioni. Dopo ulteriori correzioni per fumo, alcol, CV, rapporto colesterolo totale/HDLcolesterolo, trigliceridi, e terapia ipolipemizzante, l'associazione tra SAF e richiamo immediato della parola risultava non più significativo, mentre l'associazione con il richiamo differito della parola e con l'inibizione della risposta era attenuata ma ancora statisticamente significativa. Entrambe le associazioni perdevano invece di significatività dopo ulteriore correzione per PAS, malattie cardiovascolari, GFR e depressione (Tab. 1). Non sono state riscontrate differenze tra soggetti con e senza DM2 relativamente a nessuna delle associazioni analizzate. Livelli più alti di pentosidina erano associati ad un peggioramento della funzione cognitiva globale, (P=0,04) ma non agli AGE plasmatici.

Un punto di forza dello studio è rappresentato dal fatto che è stata valutata l'associazione tra la presenza di AGE e le diverse funzioni cognitive valutate singolarmente così da poter osservare se gli AGE potessero avere un'influenza maggiore su una funzione cognitiva rispetto ad un'altra. E' a questo proposito interessante notare che, in questo studio, l'associazione più significativa è emersa tra SAF e richiamo differito della parola il quale rappresenta il miglior predittore della MA.

Tuttavia, come gli stessi autori osservano, un limite dello studio è costituito dal fatto che non è del tutto chiaro se la valutazione dell'accumulo cutaneo degli AGE rifletta accuratamente l'accumulo degli AGE a livello cerebrale.

In conclusione lo studio ha osservato un'associazione inversa, statisticamente significativa, tra memoria e SAF suggerendo che gli AGE siano coinvolti nello sviluppo del declino cognitivo generale e del declino della memoria in particolare, forse, in parte, attraverso l'azione dei

fattori di rischio vascolare. Sono necessari ulteriori studi per approfondire l'effetto degli AGE presenti nei tessuti e nel plasma sul declino delle diverse componenti della performance cognitiva.

	b (coefficiente di regressione)	95% CI	P Value
Funzione cognitiva globale ^a			
Model 1	-0.25 ^c	-0.43 to -0.06	.01
Model 2	-0.10	-0.28 to 0.08	.29
Model 3	-0.08	-0.26 to 0.11	.42
Model 4	-0.08	-0.27 to 0.11	.41
Velocità di elaborazione delle informazioni ^a			
Model 1	-1.73	-3.03 to -0.42	.01
Model 2	-0.42	-1.68 to 0.84	.52
Model 3	-0.13	-1.42 to 1.17	.84
Model 4	0.07	-1.24 to 1.38	.91
Richiamo immediato della parola ^a			
Model 1	-2.58	-3.96 to -1.20	<.001
Model 2	-1.39	-2.68 to -0.10	.03
Model 3	-1.15	-2.46 to 0.17	.09
Model 4	-0.97	-2.30 to 0.36	.15
Richiamo differito della parola ^a			
Model 1	-0.74	-1.16 to -0.32	.001
Model 2	-0.48	-0.88 to -0.08	.02
Model 3	-0.44	-0.85 to -0.03	.04
Model 4	-0.38	-0.79 to 0.04	.07
Inibizione della risposta ^b			
Model 1	0.05	0.03 to 0.08	<.001
Model 2	0.03	0.00 to 0.05	.03
Model 3	0.03	0.00 to 0.05	.04
Model 4	0.02	0.00 to 0.05	.07
Model 1: correzione per età. Model 2: Model 1+ correzione per sesso, diabete e livello d'istruzione. Model 3: Model 2+ aggiustamenti per fumo, consumo di alcol, circonferenza vita, rapporto colesterolo totale/HDLcolesterolo, trigliceridi e uso di farmaci ipolipemizzanti. Model 4: Model 3+ correzione per pressione arteriosa sistolica, malattie cardiovascolari, depressione, e GFR. ^a punteggi più alti indicano prestazioni migliori. ^b punteggi più bassi indicano prestazioni migliori. ^c un coefficiente di regressione di -0,25 indica che un'unità di aumento del livello di SAF è associato con una diminuzione di 0,25 punti su un test per la funzione cognitiva globale			
Aggiustamento dell'associazione tra SAF e funzione cognitiva			

Tabella 1