

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno II - N. 1, 2013
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Diabete e Cuore

Giorgio Gentile, Paolo Verdecchia

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **"The lower the better": un falso mito nella terapia dell'ipertensione in pazienti diabetici?**

Angelo Cignarelli

Association of systolic and diastolic blood pressure and all-cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study
Panna Vamos E et al., BMJ 2012;345:e5567

7 **La terapia insulinica prolungata non migliora il compenso glicemico del LADA rispetto al DM2**

Patrizia Di Fulvio

Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy
Andersen CD et al., Diabetologia, 56: 252-258 (2013)

9 **L'integrazione del microinfusore con il monitoraggio continuo del glucosio: un importante passo avanti verso lo sviluppo di un sistema di infusione di insulina ad "ansa chiusa"**

Ilaria Dicembrini

The Use of an Automated, Portable Glucose Control System for Overnight Glucose Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes
O'Grady MJ et al., Diabetes Care November 2012; 35:2182-2187

11 **Un inaspettato aiuto nella lotta al diabete di tipo 1 dalla flora batterica intestinale?**

Alessio Filippi

Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease
Atkinson MA et al., Diabetologia (2012) 55:2868-2877

13 **Identificato un nuovo possibile strumento per controllare la glicemia: l'interleuchina-13**

Marta Letizia Hribal

Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice
Stanya KJ et al., J Clin Invest. 2013 Jan 2;123(1):261-71

Beyond Glycemia

Anno II - N. 1, 2013
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
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 Marco Comaschi
Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Roberto Pontremoli
Paolo Verdecchia

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

Redazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

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

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2013 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

Il secondo anno di vita della nostra rivista scientifica si apre a qualche novità editoriale, che crediamo necessario sottolineare proprio in apertura, per dar modo ai Lettori di apprezzarne il significato. Dal punto di vista di immagine, abbiamo ritenuto opportuno ridisegnare parzialmente la copertina del giornale, cercando di renderla visivamente più accattivante, ma soprattutto inserendo nell'indice, ben visibile in prospetto, alcuni titoli di "richiamo" sugli argomenti tratti dai lavori scientifici selezionati, in modo che l'attenzione dei Colleghi lettori fosse direttamente condotta verso la lettura dell'intero commento al lavoro di maggior interesse. Così, in questo numero, si potrà apprezzare per esempio, che l'interessante lavoro retrospettivo di coorte pubblicato recentemente sul British Medical Journal pone qualche consistente dubbio sul paradigma eccessivamente apodittico del "The lower the better" così spesso usato parlando dei valori di Pressione Arteriosa nei diabetici di recente diagnosi.

Una seconda novità, cui teniamo molto, è la presentazione, a rotazione nei diversi numeri della Rivista, dei singoli componenti il Board Editoriale. Colleghi impegnati e preparati che si presentano ai lettori con un breve curriculum e con il loro volto,

e testimoniano il loro lavoro di divulgazione scientifica in favore della comunità. In questo numero troviamo l'amico Riccardo Candido, che, oltre ad avere un curriculum scientifico di altissimo valore, ha una capacità di comunicazione interpersonale di rara qualità, che utilizza al meglio sia nei suoi compiti di formatore, sia nella sua pratica clinica quotidiana.

Un'ultima novità non è direttamente collegata alla rivista "cartacea", ma bensì alla comunicazione per via elettronica: i Colleghi iscritti al nostro sito web www.beyondglycemia.it riceveranno periodicamente e regolarmente ai loro indirizzi E-mail una "newsletter" che li terrà informati sui principali argomenti trattati, e che costituirà un ulteriore impegno del Board per l'aggiornamento specialistico della comunità scientifica.

Infine, uno sguardo al Leading Article del primo numero del 2013: l'argomento è di enorme interesse, Diabete e Cuore. Gli Autori sono di altissimo livello scientifico e clinico, e sono stati in grado di sintetizzare all'interno di questo articolo le più importanti conoscenze ed i più recenti sviluppi della ricerca clinica e di base, in grado di fornire rilevanti "take home messages" per tutti coloro che nella pratica clinica quotidianamente affrontano i problemi delle persone con diabete.

Il Board Scientifico

La scheda del Board

RICCARDO CANDIDO



Il dott. Riccardo Candido, Responsabile della S.S. Centro Diabetologico Distretto 3 dell'A.S.S. 1 Triestina, è nato a Cittaducale (Rieti) il 17 gennaio 1967. Ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Trieste nel 1993 con il punteggio di 110/110 e lode e dignità di pubblicazione della tesi ed il diploma di Specializzazione in Medicina Interna nel 1999 con il punteggio di 50/50 e lode. Nel 2000 gli viene conferita dal Consiglio della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Trieste la qualifica di "Cultore della materia" e nello stesso anno risulta vincitore della selezione per il conferimento di un Assegno di Ricerca per il settore scientifico-disciplinare F07A-Medicina Interna. Vincitore di numerosi premi e borse di studio per laureati da tra le quali 2 borse di studio del CNR per ricerche nel campo delle Biotecnologie e Biologia Molecolare e nel campo delle Scienze Biologiche e Mediche. È stato Visiting Research Fellow presso il Gruppo di Studio delle Complicanze Diabetiche dell'Università di Melbourne e Visiting Scientist presso il Baker Heart Research Institute di Melbourne. Nel 2004 ha conseguito il titolo di Dottore di Ricerca in Scienze e Tecnologie Cliniche presso l'Università degli Studi di Udine. È stato componente del Consiglio Direttivo 2008-2010 della Sezione Regionale F.V.G. dell'Associazione Medici Diabetologi ed è attualmente Presidente Eletto della Sezione Regionale F.V.G. della Società Italiana di Diabetologia. È Socio Ordinario della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, dell'Associazione Medici Diabetologi, della Società Italiana di Diabetologia e della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi. E' attualmente componente del Gruppo Nazionale a progetto "Diabete nell'Anziano" dell'Associazione Medici Diabetologi ed è Formatore tutor della Scuola di Formazione della stessa Associazione. La sua attività clinica e di ricerca si è concretizzata fino ad oggi nella realizzazione, di numerosi lavori scientifici che sono rappresentati da 67 articoli pubblicati su autorevoli riviste in lingua inglese ed italiana e da 136 relazioni e contributi a congressi internazionali e nazionali. Ha inoltre contribuito come primo autore alla stesura di un capitolo dal titolo: "Vasoactive Peptides and the Kidney" per la 7a e per la 8a Edizione del prestigioso trattato "The Kidney" edito da B.M. Brenner.

“The lower the better”: un falso mito nella terapia dell’ipertensione in pazienti diabetici?

Associazione tra mortalità per tutte le cause e pressione sistolica e diastolica in pazienti diabetici di nuova diagnosi: studio di coorte retrospettivo

Association of systolic and diastolic blood pressure and all-cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study

Panna Vamos E, Harris M, Millett C, Pape UJ, Khunti K, Curcin V, Molokhia M, Majeed A
BMJ 2012;345:e5567

Angelo Cignarelli

Le attuali linee guida raccomandano un target di pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg in pazienti ipertesi. Inoltre, è raccomandata un’ulteriore riduzione al di sotto di 130/80 mmHg in pazienti ad alto rischio, tra cui i pazienti affetti da diabete mellito, malattia coronarica e cerebrovascolare o insufficienza renale.

Recentemente, sulla base dei dati di alcuni nuovi trial e dell’analisi post hoc dei dati ottenuti in pazienti a rischio elevato in trial precedenti, c’è stato un ripensamento rispetto ai primi entusiasmi, forse eccessivi, a favore di una riduzione aggressiva della pressione arteriosa.

Questi risultati hanno sollevato il dubbio che in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, i regimi terapeutici che riducono la pressione arteriosa sistolica (PAS) a valori prossimi o inferiori a 120-125 mmHg e la pressione arteriosa diastolica (PAD) sotto i 70-75 mmHg potrebbero dare luogo ad un aumento, piuttosto che ad un’ulteriore riduzione, dell’incidenza degli eventi coronarici.

Pertanto, gli Autori di questo studio retrospettivo hanno voluto studiare l’associazione tra PAS e PAD nel primo anno di trattamento ed il rischio di mortalità per qualsiasi causa, in un’ampia coorte di pazienti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2, con o senza malattia cardiovascolare.

Per questo studio è stato esaminato un ampio campione (n=126.092) di pazienti adulti con nuova diagnosi di diabete di tipo 2 e lungo periodo di follow-up (almeno un anno) ottenuti dall’archivio “General Practice Research Database” dei medici di base della Gran Bretagna dal 1990

al 2005. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in accordo con i valori medi di pressione sistolica e diastolica:

- Controllo pressorio aggressivo (PAS <130 mmHg, PAD <80 mm Hg)
- Controllo pressorio convenzionale (PAS da 130 a <140 mmHg, PAD da 80 a <85 mm Hg)
- Pressione arteriosa non controllata (PAS ≥ 140 mm Hg, PAD ≥ 85 mmHg)

Inoltre, è stata effettuata un’ulteriore suddivisione in due gruppi in base alla presenza o assenza di malattia cardiovascolare documentata precedentemente all’arruolamento nello studio.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la pressione arteriosa inferiore a 130/80 mm Hg non è associata ad un minor rischio di mortalità per qualsiasi causa nei pazienti diabetici sia con che senza malattia cardiovascolare nota, anche dopo correzione per le caratteristiche basali (età al momento della diagnosi, sesso, livello socio-culturale, indice di massa corporea, fumo, HbA1c e livelli di colesterolo e pressione arteriosa). Inoltre, è stato rilevato che bassi livelli di pressione arteriosa, in particolare al di sotto di 110/75 mm Hg, sono associati ad un aumentato rischio di morte.

Inoltre, una PAS di 110 mmHg determinava un sensibile aumento del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto ad una PAS sottoposta a controllo convenzionale (130-139 mm Hg), con un hazard ratio di 2,79 (IC 95% 1,74-4,48). Similmente, sempre rispetto ai pazienti del gruppo di controllo pressorio diastolico convenzionale (80-84 mm Hg), il rischio aumentava a 1,32 per i pazienti con PAD a 70 -74 mmHg (IC 95% 1,02-1,78) e a 1,89 per PAD <70 mm Hg (IC 95% 1,40-2,56). Associazioni simili

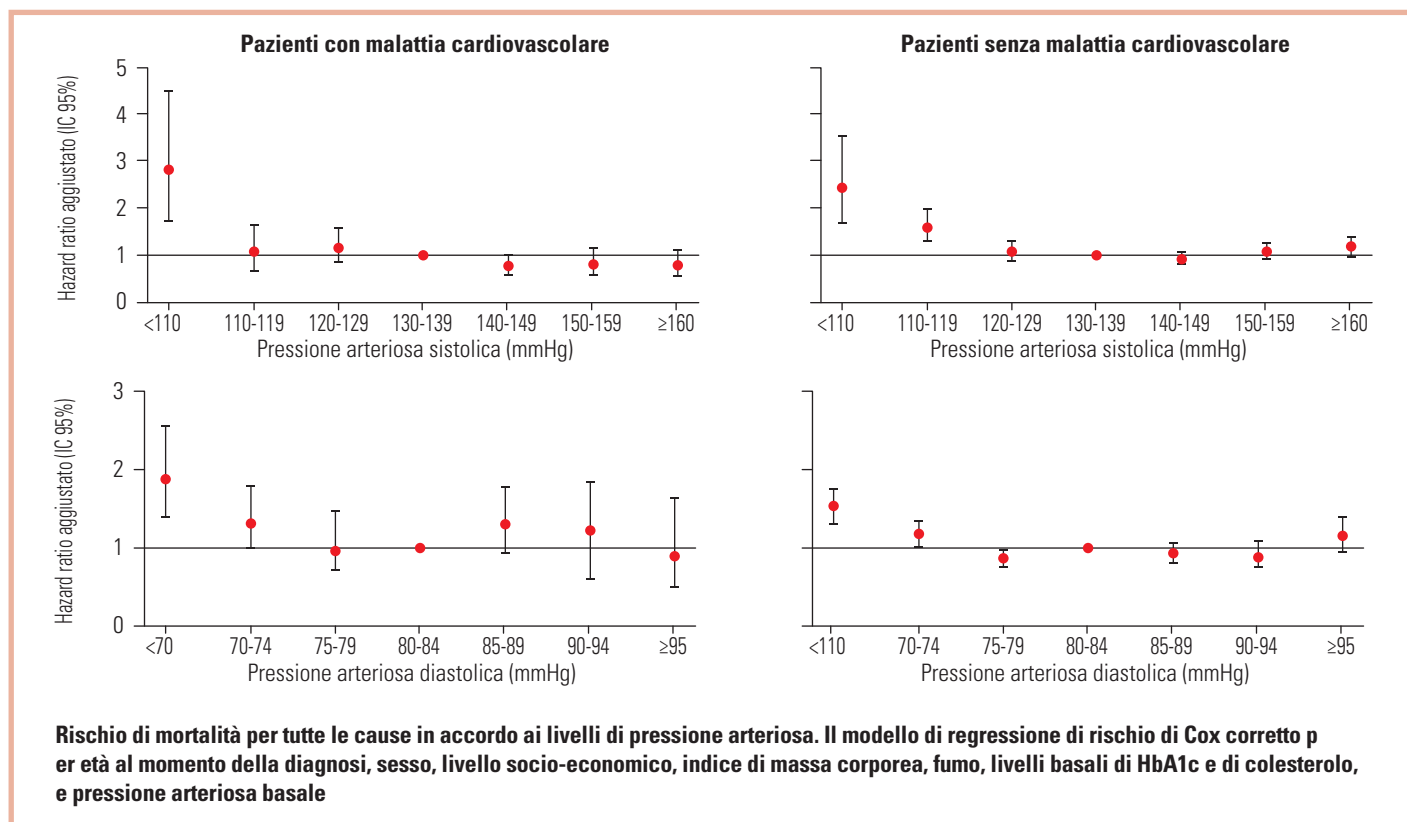


Figura 1

sono state osservate in pazienti senza malattia cardiovascolare (Fig. 1). I dati di questo studio si allineano pertanto con le segnalazioni ottenute da grandi trial che, di fatto, non hanno mai confermato chiaramente i vantaggi del ridurre la pressione arteriosa al di sotto di 130/80 mmHg. Nello studio ACCORD, ad esempio, condotto su pazienti diabetici randomizzati a ricevere un regime terapeutico intensivo (PAS<120 mmHg) o una terapia standard (PAS<140 mmHg) non è stata osservata nessuna riduzione significativa degli eventi cardiovascolari quando la PAS veniva portata al di sotto di 120 mmHg, rispetto al gruppo in cui la pressione arteriosa sistolica è rimasta al di sopra di 130 mmHg, sebbene il gruppo di pazienti sottoposti a trattamento intensivo sembrasse essere avvantaggiato rispetto al rischio di ictus.

Questi dati portano quindi a riconsiderare l'ipotesi che la PA sia talvolta ridotta in modo eccessivo, con conseguente ipoperfusione degli organi vitali e aumento del rischio cardiovascolare; infatti, è da sottolineare come sia particolarmente importante evitare di ridurre la pressione diastolica arteriosa al di sotto di un livello critico per garantire il flusso coronarico durante la diastole.

Concludendo, è importante sottolineare che, a causa della natura osservazionale dello studio, il riscontro di un aumentato rischio di morte associato ad uno stretto controllo della pressione arteriosa non implica necessariamente causalità.

Questo lavoro, proponendo una riflessione su un tema evidentemente controverso, rilancia la necessità di studi clinici prospettici *ad hoc* per chiarire se l'obiettivo del trattamento antiipertensivo nei pazienti diabetici e nei pazienti con pregressi eventi cerebro- o cardiovascolari debba essere quello di raggiungere valori di PAS al di sotto di 130 mmHg e su quali siano i valori dei più bassi livelli "sicuri" da raggiungere con il trattamento antiipertensivo nelle diverse condizioni cliniche.

Pertanto, alla luce dei dati di questo studio e dal momento che l'obiettivo pressorio normalmente raccomandato nei pazienti diabetici (meno di 130/80 mmHg) non è supportato da evidenze certe derivanti dai trial, gli Autori consigliano di mantenere la pressione arteriosa tra 130-139/80-85 mmHg, attraverso l'impiego della terapia farmacologica e di altri interventi sullo stile di vita al fine di ridurre gli eventi cardiovascolari.

La terapia insulinica prolungata non migliora il compenso glicemico del LADA rispetto al DM2

Peggior controllo glicemico in pazienti LADA rispetto a quelli con diabete di tipo 2, nonostante un tempo più lungo di terapia insulinica

Worse glycaemic control in LADA patients than in those with type 2 diabetes, despite a longer time on insulin therapy

Andersen CD, Bennet L, Nyström L, Lindblad U, Lindholm E, Groop L, Rolandsson O
Diabetologia, 56: 252-258 (2013)

Patrizia Di Fulvio

Il LADA (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult) condivide alcune caratteristiche cliniche con il diabete tipo 2 (DM2) - si presenta in età adulta e in genere non necessita di terapia insulinica alla diagnosi - e la patogenesi autoimmune con il diabete tipo 1 (DM1) - produzione di autoanticorpi diretti verso l'insula pancreatica, in particolare gli anti-GAD65. È stato dimostrato che dal 5 al 10% dei casi inizialmente inquadrati come DM2 è in realtà LADA. Per questa patologia, definita anche NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes), non sono ancora del tutto noti i meccanismi patogenetici e fisiopatologici e non c'è consenso unanime circa il beneficio della terapia insulinica precoce.

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare le differenze nel controllo glicemico tra pazienti LADA e DM2 e l'influenza esercitata su di esso dalla durata della terapia insulinica; gli autori hanno estrapolato i dati clinici e le informazioni sulla terapia ipoglicemizzante (dieta e attività fisica, ipoglicemizzanti orali, insulina) dalle cartelle mediche di 372 pazienti LADA e 372 soggetti con DM2, paragonabili per sesso, età e anno alla diagnosi, residenti in due differenti regioni svedesi (Skane, n=272+272; Vasterbotten, n=100+100). Al baseline, i pazienti LADA e DM2 presentavano un livello medio di emoglobina glicata (HbA1c) paragonabile e differivano solo per l'indice di massa corporea (BMI) - i pazienti LADA erano significativamente più magri dei DM2 - e per la positività anticorpale. Al follow-up, i pazienti LADA, che

continuavano ad avere un BMI mediamente invariato rispetto al basale, presentavano però un valore di HbA1c significativamente superiore ai DM2 (Fig. 1), nonostante un inizio della terapia insulinica più precoce e una durata totale di trattamento con insulina superiore, verosimilmente segno di una forma più severa di diabete. Più in dettaglio, dopo un follow-up medio di 107 mesi, circa i 2/3 dei pazienti LADA presentavano un compenso glicemico non soddisfacente (HbA1c $\geq 7.0\%$) che alla regressione multivariata risultava influenzato in maniera negativa dal valore basale di HbA1c e in maniera positiva dall'età alla diagnosi.

I dati raccolti in questa analisi retrospettiva ci offrono alcuni spunti di riflessione, mettendo in correlazione il compenso glicemico dei pazienti con la diagnosi di LADA, a parità di approccio terapeutico; i due gruppi

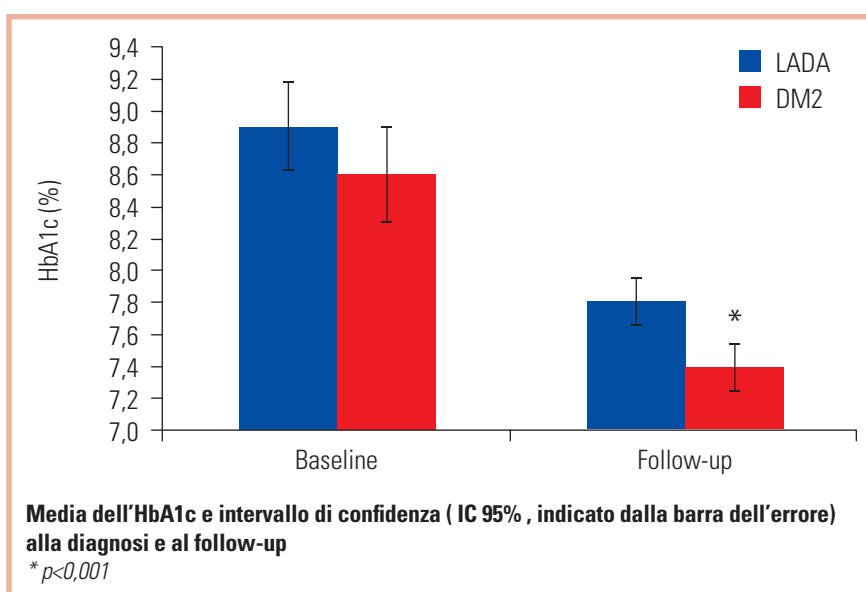


Figura 1

Caratteristica	Totale		Skane		Vasterbotten		Skane/Vasterbotten		
	n	LADA 372	DM2 372	LADA 272	DM2 272	LADA 100	DM2 100	LADA/LADA p	DM2/DM2 p
Baseline									
Età (anni)		54,4±10,8	54,5±10,8	54,4±11,8	54,4±11,8	54,9±7,3	54,8±7,4	n.s.	n.s.
BMI		27,7±5,9*	31,0±5,5	27,3±6,1*	31,2±5,8	28,8±5,2**	30,6±4,8	0,05	n.s.
HbA1c (%)		8,9±2,5	8,6±2,5	8,9±2,4	8,6±2,3	8,8±2,6	8,7±2,9	n.s.	n.s.
Follow-up									
BMI		27,9±5,5*	30,2±5,1	27,8±5,7*	30,7±5,5	28,1±4,8	29,2±4,0	n.s.	0,01
HbA1c (%)		7,8±1,5*	7,4±1,4	7,9±1,6*	7,4±1,4	7,5±1,3	7,3±1,4	0,02	n.s.
HbA1c >7 (%)		67,8*	53,0	68,0*	53,2	67,0**	52,6		
Mesi di follow-up		107±60,6	107±63,3	94,7±52,3	95,5±54,8	137±69	135±73	<0,001	<0,001
Durata del regime terapeutico									
Dicta/attività fisica		17,9±30,7*	28,5±6,5	14,3±26,3*	26,1±32,6	27,0±38	34,0±44	0,003	n.s.
Ipoglicemizzanti orali		32,3±37,6*	49,0±42,6	27,8±33,7*	45,2±42,1	43,5±44**	58±43	0,002	0,014
Insulina		46,0±60,9*	14,3±35,8	44,2±55,1*	10,3±26,7	50,5±73,6**	24,1±50,5	n.s.	0,011
Combinazione		9,1±24,4**	15,3±33,7	6,4±17,9*	13,5±30,4	15,8±35,1	19,7±40,4	0,01	n.s.
Insulina totale		53,3±62,4*	28,8±47,2	48,8±51,1*	23,1±38,9	65,1±78,0**	42,5±61,0	0,06	0,01
Mesi prima dell'insulina		23±39,4*	67±51,1	21,0±37,0*	65±43,0	25,0±45,5**	71,5±63,3	n.s.	n.s.

Caratteristiche dei pazienti LADA e DM2 nel campione totale e nelle due coorti Skane e Vasterbotten, espresse come media ± DS, tranne i "Mesi prima dell'insulina" espressi come mediana (range interquartile); n.s.: non significativo. * p<0,001, ** p<0,05

Tabella 1

di soggetti, LADA e DM2, presentano entrambi una mediana del tempo di latenza di circa 23 mesi, ad indicare che la diagnosi di LADA non ha condizionato la decisione di virare dalla terapia ipoglicemizzante verso l'insulina. In effetti, anche se i pazienti LADA all'inizio possono essere trattati come quelli DM2, la patogenesi autoimmune della malattia porta, prima o poi, alla necessità di insulinnizzazione, anticipata quando il titolo anticorpale è più elevato, e l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti come le sulfoniluree può addirittura accelerare la progressione della patologia. In questo studio gli autori mostrano, su una ampia coorte, come i pazienti LADA presentino un controllo glicemico peggiore rispetto ai DM2 a parità di durata di malattia, nonostante l'insulinnizzazione anticipata e il trattamento insulinico più prolungato. Tuttavia, come ammettono gli stessi autori, i limiti di questo lavoro risiedono nella natura stessa dello studio retrospettivo, nel fatto che non per tutti i pazienti erano disponibili dati completi, nell'impossibilità di confronto fra i vari regimi terapeutici adottati e sul numero delle unità di insulina praticate; inoltre è mancata omogeneità nelle metodiche utilizzate per il dosaggio dei GAD65, ma in questo modo lo studio ancor meglio descrive la realtà eterogenea della comune pratica clinica. La difficoltà dei soggetti con LADA a raggiungere il target glicemico è evidentemente sintomo di una malattia più aggressiva del DM2, ma probabilmente trattata anche in maniera non tempestiva e suf-

ficientemente intensiva (una sorta di inerzia terapeutica), vista l'ampia variabilità nei tempi intercorsi tra diagnosi e inizio della terapia insulinica e la durata totale del trattamento con insulina. D'altra parte, questa analisi prende in considerazione pazienti diabetici diagnosticati e trattati in un arco di tempo ampio e ben sappiamo come la farmacopea e le indicazioni per il trattamento del diabete si siano modificati nel tempo. Da notare che le due popolazioni prese in considerazione, Skane e Vasterbotten, sono dissimili per la durata media dell'osservazione (Tab. 1); infatti al follow-up le 2 coorti LADA sono differenti per HbA1c (paragonabile al DM2 nella coorte con il follow-up più lungo) e numero di mesi di trattamento insulinico, sebbene la percentuale di pazienti non a target si confermi significativamente superiore ai DM2. Questo articolo pertanto pone indirettamente l'attenzione sulla necessità di un inquadramento diagnostico corretto del LADA, che va diversificato dal DM2 e avvicinato maggiormente al DM1 in modo da adeguare in maniera appropriata la terapia e ottenere il massimo risultato possibile. Questa forma di diabete necessita sicuramente di ulteriori approfondimenti fisiopatologici, anche alla luce delle nuove opportunità terapeutiche a disposizione. E' inoltre importante sottolineare che i dati proposti non sono in disaccordo, come in apparenza potrebbe sembrare, con gli studi che riportano un vantaggio derivante dall'inizio precoce del trattamento insulinico nei LADA.

Diabete e Cuore

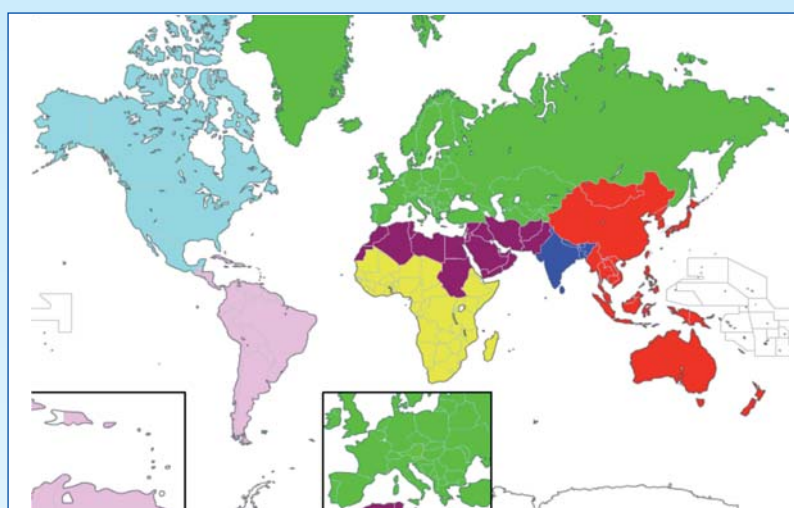
Giorgio Gentile¹, Paolo Verdecchia²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Perugia, ²Unità Operativa di Medicina Interna, Ospedale di Assisi

Introduzione

Il diabete mellito è un'epidemia globale in continua espansione, che rappresenta una sfida per tutta la collettività. Si stima che il numero di pazienti diabetici fosse pari a oltre 370 milioni nel 2012 (Figura 1), in oltre il 90% dei casi di tipo 2, valore che supererà il mezzo miliardo nel 2030, soprattutto per il grande aumento della prevalenza di malattia nei Paesi in via di sviluppo o di nuova industrializzazione, come

Cina ed India (1, 2). La concomitante presenza di ipertensione arteriosa, evidente in oltre il 70% dei casi di diabete tipo 2 (3), è senz'altro una delle principali cause dell'aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare in questi pazienti, poiché essa raddoppia il rischio di stroke e di morte per tutte le cause, triplica il rischio di coronaropatia ischemica ed accelera la progressione delle complicanze microangiopatiche del diabete (nefropatia, retinopatia e neuropatia) (4, 5). In tali pazienti, infatti, per ogni 5 mmHg di incremento della pressione arteriosa sistolica o diastolica si osserva un aumento del rischio di eventi cardiovascolari o morte del 20-30% (6). Non desta meraviglia, pertanto, che sebbene l'interessamento renale rappresenti tuttora la più frequente causa di morbilità in tali pazienti (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004; figura 2), le complicanze cardiovascolari, in primis infarto del miocardio e stroke, rappresentino invece la prima causa di morte (7, 8).



Legenda

Colore sulla mappa	Nome della macroarea	Numero di pazienti diabetici
■	Europa	55 milioni
■	Nord America e Caraibi	38 milioni
■	Centro America e Sudamerica	26 milioni
■	Africa	15 milioni
■	Medio Oriente e Nordafrica	34 milioni
■	Asia sudorientale	70 milioni
■	Pacifico	132 milioni

Numero di pazienti diabetici nelle diverse macroaree globali

Fonte: International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 2012*

Figura 1

Fisiopatologia

Per numerosi anni, si è ritenuto che le complicanze cardiovascolari in corso di diabete fossero essenzialmente dovute alle classiche lesioni aterosclerotiche e ad alterazioni del normale flusso vascolare. Più recentemente, tuttavia, è stato dimostrato come altri meccanismi fisiopatologici siano almeno altrettanto importanti, se non di più, nel determinismo dell'elevato rischio cardiaco di questi pazienti. Anzitutto, le classiche acquisizioni sui processi di aterogenesi hanno conosciuto un considerevole ampliamento (Figura 3), ed è oggi noto come lo sviluppo delle lesioni aterosclerotiche sia un processo infiammatorio a più tappe, che inizia con la disfunzione endoteliale per poi progredire sotto l'influenza di specifici fattori di rischio, fra cui l'iperglicemia e l'azione di

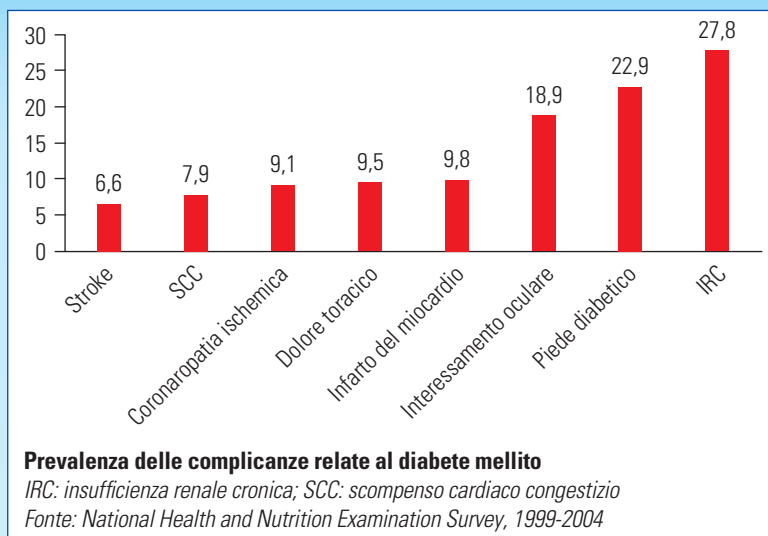


Figura 2

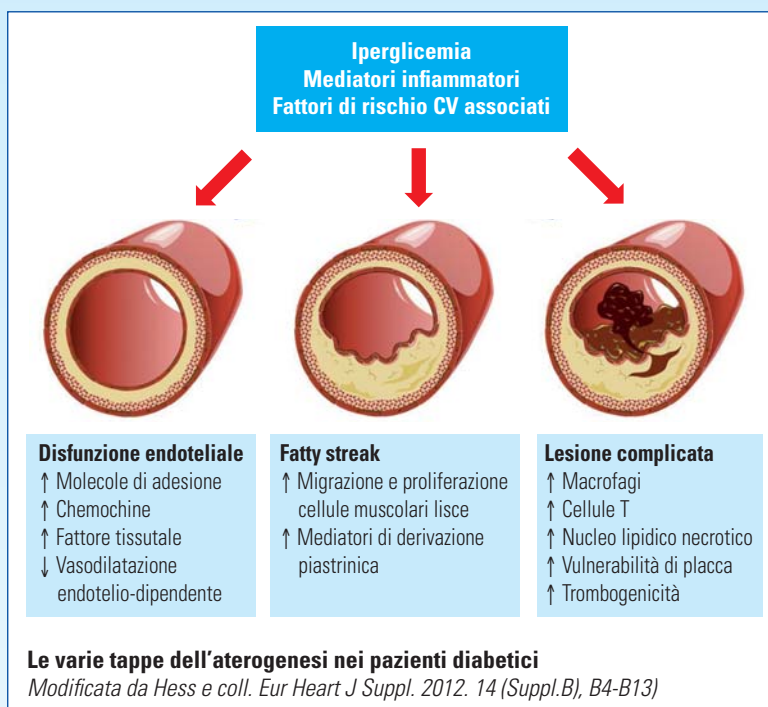
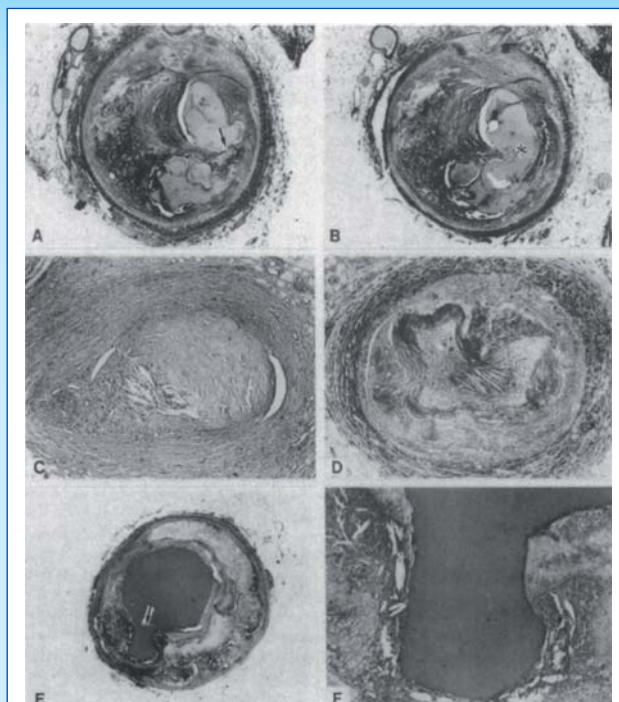


Figura 3

numerose citochine, incluse interleukina 6 e tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), che attivano l'endotelio (9) (Figura 3). La conseguente espressione di molecole di adesione e l'ulteriore rilascio di mediatori infiammatori e chemochine facilitano il reclutamento di cellule infiammatorie linfo-monocitarie e l'amplificazione del processo infiammatorio. Inoltre, l'iperglicemia è anche in grado di incrementare la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la loro migrazione dalla tonaca media(10), nonchè di ridurre il rilascio di

ossido nitrico (NO), con aumento della vasocostrizione, dell'aggregazione piastrinica e dei livelli di LDL. Con il progredire delle lesioni aterosclerotiche, si osserva un aumento dell'apoptosi, della proteolisi e dell'accumulo di lipidi, con formazione del cosiddetto nucleo lipidico necrotico della placca. Attraverso questo processo, una placca stabile può trasformarsi in una placca instabile, che tipicamente esibisce un ampio nucleo necrotico, un considerevole infiltrato infiammatorio, ed un cappuccio fibroso sottile e vulnerabile (11). Nei pazienti diabetici, tali placche sono ad elevatissimo rischio di rottura e di secondari eventi tromboembolici. La rottura di placca è quindi emersa come la prima causa di infarto del miocardio e morte cardiaca improvvisa nei diabetici, cosa che era già stata suggerita da studi autoptici risalenti a trent'anni orsono (Figura 4) (12), ma che è stata recentemente supportata da eleganti studi basati sull'ecografia endovascolare con istologia virtuale, che hanno documentato come il diabete di lunga durata si associ alla formazione di fibroateromi con sottile cappuccio fibrotico, un fenotipo di placca associato al rischio di rottura e di eventi coronarici (13). Sebbene queste evidenze siano molto suggestive, il paradigma della rottura di placca come sola e unica causa dell'infarto del miocardio nei pazienti diabetici è stato recentemente messo in discussione. Intanto, in un certo numero di casi non è possibile identificare una franca rottura di placca, ovvero il trombo si sviluppa su una placca priva di endotelio, ma altrimenti intatta, una lesione definita come

"erosione di placca" (14), oppure in corrispondenza di una placca che presenta delle calcificazioni nodulari (15). Inoltre, una serie di dati suggeriscono come una serie di complesse alterazioni a livello ematologico (alterata funzione piastrinica, ipercoagulabilità, ipofibrinolisi, mediatori infiammatori, assetto delle lipoproteine, aumento dei markers di lipoperoxidazione, apoptosi ed attivazione del sistema immune) e miocardico giochino un ruolo almeno altrettanto importante (16). A proposito di queste ultime, si parla di miocardio vulnerabile per identificare un quadro che contribuisce sia allo



Recente rottura di placca ateromascia con rottura del cappuccio fibroso (A, freccia) e sua perdita parziale con formazione di un tragitto fra torrente ematico e materiale lipidico della placca (B, asterisco); ateroemboli in fase di avanzata organizzazione fibrotica a livello dell'arteria marginale sinistra (C) e della discendente anteriore sinistra (D) dello stesso paziente diabetico; cospicua emorragia intimale e breccia della parete vasale da perdita di materiale ateromascio (E,F)
 Fonte: Falk e coll. *Br Heart J.* 1983; 50:127-134

Figura 4

sviluppo della sindrome coronarica acuta che dello scompenso cardiaco e delle aritmie, anche fatali (17). Sebbene alcune delle componenti del miocardio vulnerabile siano ancora scarsamente note, altre sono state ben caratterizzate. Ad esempio, un sottogruppo di pazienti diabetici esibisce delle peculiari alterazioni fisiopatologiche, quali anomalie della glicolisi, dell'ossidazione del glucosio e del metabolismo degli acidi grassi liberi, disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintasi ed aumento dello stress ossidativo (18), alterazioni dell'omeostasi del calcio, accumulo di prodotti avanzati della glicazione (advanced glycation end products, AGE), abnorme attivazione del sistema renina-angiotensina, fibrosi miocardica, anomalie funzionali e strutturali dei piccoli vasi e disfunzione del sistema nervoso autonomico, che tutte insieme sono propriamente definite come cardiomiopatia diabetica (19). La cardiomiopatia diabetica può associarsi sia a disfunzione ventricolare sistolica che diastolica. La prima è

maggiormente correlata al livello di compromissione del numero e della funzionalità dei miociti, che può causare riduzione della contrattilità, della funzione di pompa e quindi della frazione di eiezione. Quella diastolica, invece, è maggiormente correlata all'accumulo di collagene e allo sviluppo di stiffness miocardica, mediato dagli AGE (20, 21).

Target pressori e rischio di infarto del miocardio e stroke

E' indubbio che la riduzione dei valori pressori consente di osservare un significativo miglioramento degli outcomes cardiovascolari e renali nel paziente diabetico. Nonostante questo concetto sia ormai ampiamente consolidato e avvalorato da numerosi studi di intervento (22-24) e meta-analisi (25, 26), persiste una considerevole incertezza circa i target pressori da perseguire negli ipertesi diabetici. Infatti, nonostante le principali linee guida internazionali raccomandino un target inferiore a 130/80 mmHg (27), valori di sistolica inferiori a 130 mmHg non sono in realtà mai stati raggiunti nel contesto di tre dei principali studi randomizzati controllati che hanno confrontato diversi livelli di controllo pressorio negli ipertesi diabetici, l'Hypertension Optimal Treatment (HOT)(22), l'Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD)(24) e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (Tabella 1) (23). Nello studio HOT, infatti, i valori pressori in corso di trattamento erano pari a 144/85, 141/83 e 140/81 mmHg, nei tre bracci assegnati ad un target diastolico di 90, 85 o 80 mmHg, rispettivamente; tali valori erano invece pari a 132/78 mmHg e 138/86 mmHg, rispettivamente, nei bracci intensivo o standard dello studio ABCD e, infine, a 144/82 e 154/87 mmHg nei bracci "intensivo" e standard dello studio UKPDS. La chiara discrepanza fra quanto raccomandato dalle linee guida ed evidenza disponibile ha spinto la European Society of Hypertension (ESH), nel 2009, a sottolineare come l'evidenza a favore di un controllo pressorio intensivo (< 130/80) fosse largamente inconclusiva, nonostante un target pressorio inferiore a 140/90 mmHg risultasse di indubbio beneficio negli ipertesi diabetici (28, 29). Il dibattito sulla materia è divenuto ancora più acceso a seguito della successiva pubblicazione dell'Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes- Blood Pressure Trial (ACCORD BP) (30). Tale studio arruolava pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (emoglobina glicata > 7,5 %), di età superiore a 40 anni, in caso di pregressi eventi cardiovasco-

Nome dello studio	Anno di pubblicazione	N	Target pressori nei diversi bracci	Livelli pressori in-trial nei diversi bracci	Outcomes principali
HOT	1998	18790	PAD \leq 90, 85, 80 mmHg	144/85, 141/83 e 140/81 mmHg	Riduzione del 51% del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nel gruppo assegnato a una PAD \leq 80 mmHg, rispetto al braccio con PAD \leq 90 mmHg
UKPDS 38	1998	1148	<150/85 vs < 180/105 mmHg	144/82 e 154/87 mmHg	Riduzione delle complicanze relate al diabete e delle morti relate al diabete nel braccio "intensivo"
ABCD	2000	470	PAD < 75 vs 80-89 mmHg	132/78 e 138/86 mmHg	Riduzione del rischio di morte per tutte le cause nel braccio intensivo
ACCORD BP	2010	4733	PAS < 120 vs < 140 mmHg	119,3/64,4 e 133,5/70,5 mmHg	Riduzione del rischio di stroke, ma non dell'outcome primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare) o dell'infarto del miocardio nel braccio intensivo

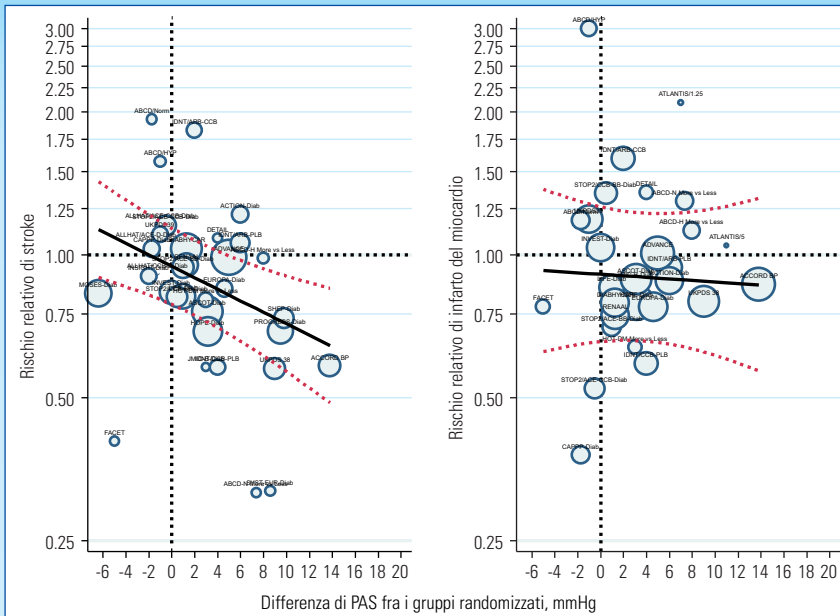
Principali caratteristiche degli studi randomizzati controllati e delle estensioni post-trial che hanno confrontato diversi target pressori nei pazienti diabetici

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; N: numero di pazienti arruolati

Tabella 1

lari, o 55 anni in presenza di severa malattia aterosclerotica, micro- o macroalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra o almeno due fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi. Due-milatrecentosessantadue pazienti sono stati assegnati ad un controllo pressorio intensivo (pressione arteriosa sistolica < 120 mmHg), gli altri 2371 ad un controllo pressorio standard (< 140 mmHg). A un anno, i valori pressori nei due gruppi erano 119,3/64,4 e 133,5/70,5 mmHg, rispettivamente, mentre la differenza pressoria media tra i gruppi era pari a 14,2 mmHg per la sistolica e 6,1 mmHg per la diastolica. Nonostante questo delta fosse assai significativo e sostenuto nel tempo, dopo 4,7 anni di follow-up non si osservava alcuna differenza tra i due gruppi in termini di endpoint composito primario (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e mortalità cardiovascolare) o infarto del miocardio. L'unico beneficio evidente era una riduzione del numero di ictus fatali e non fatali nel gruppo con controllo intensivo, a prezzo però di un maggior tasso di eventi avversi seri riferibili al trattamento anti-ipertensivo e di casi di ipokaliemia ed incremento della creatininemia. Ai quesiti sollevati dall'ACCORD BP si sono poi aggiunti quelli sollevati dai dati degli studi osservazionali, come l'analisi post-hoc dello studio International Verapamil SR-Trandolapril (INVEST), relativa a 6400 pazienti affetti da diabete mellito, ipertensione e coronaropatia, assegnati a tre diversi gruppi sulla base dei valori pressori sistolici medi in corso di trattamento: < 130

(intensivo), 130-140 (standard) e \geq 140 mmHg (non controllato) (31). Nel corso di 16.893 anni-paziente di follow-up, l'outcome primario - un composito di mortalità per tutte le cause, infarto del miocardio non fatale ed ictus non fatale - era raggiunto dal 12,7, 12,6 e 19,8% dei pazienti dei gruppi intensivo, standard o non controllato, rispettivamente. Pertanto, il controllo pressorio intensivo non si associava ad alcun beneficio rispetto a quello standard, ed era anzi associato ad un incremento del 15% della mortalità per tutte le cause (p=0,04). Una meta-analisi di 31 studi di intervento, inclusi i cinque studi clinici specificamente rivolti ad indagare gli effetti del controllo pressorio intensivo negli ipertesi diabetici, ha cercato di chiarire almeno in parte i suddetti dilemmi clinici (32). La meta-analisi, che includeva un totale di 73.913 pazienti diabetici, ha anzitutto confermato quanto già emerso in altri lavori (25), ovvero che la terapia anti-ipertensiva è in grado di ridurre il rischio di stroke degli ipertesi diabetici, indipendentemente dalla classe di farmaco utilizzata. Più nel dettaglio, l'allocazione dei pazienti ad un controllo pressorio intensivo riduceva il rischio di ictus del 39% (rischio relativo, RR, 0,61, p < 0,001), mentre si osservava solo un trend verso una riduzione del rischio di infarto del miocardio, che non raggiungeva la significatività statistica (RR 0,87; p=0,084). Tali rilievi si applicavano sia alla pressione arteriosa sistolica che alla diastolica (Figure 5 e 6); il rischio di ictus si riduceva infatti del 13% per ogni 5 mmHg di ridu-

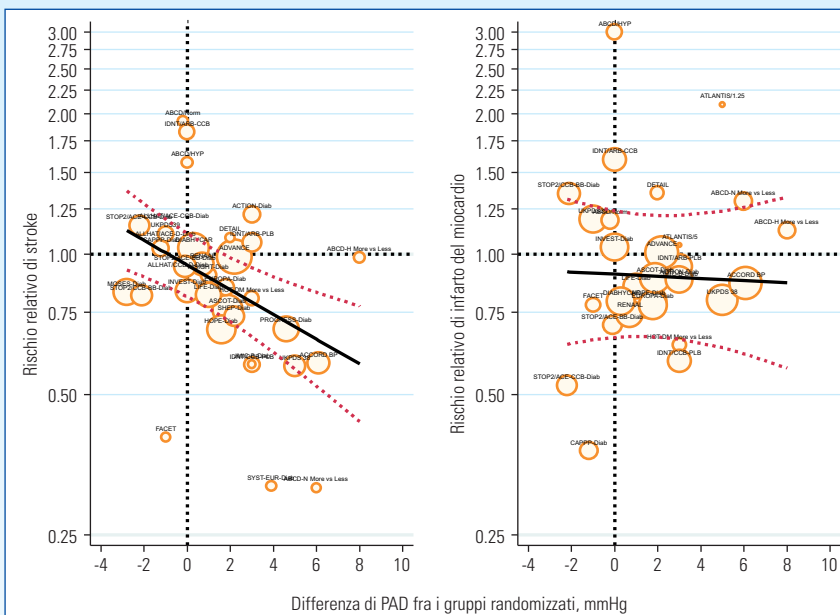


Relazione fra differenza nei valori di pressione arteriosa sistolica fra i due bracci degli studi e il rischio di stroke (a sinistra) e di infarto del miocardio (a destra). I cerchi rappresentano il rischio relativo nei singoli studi, ed hanno una dimensione proporzionale al loro peso nel modello ad effetti casuali. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di predizione al 95%

Fonte: Reboli e coll. *J Hypertens.* 2011. 29: 1253-1269

Figura 5

zione della sistolica e dell'11,5% per ogni 2 mmHg di riduzione della diastolica. Di contro, non era evidente alcuna associazione fra rischio di infarto ed entità della riduzione dei valori pressori. In altri termini, non si osservava la presenza di una curva J per gli eventi coronarici, che veniva chiaramente esclusa fino a livelli di pressione arteriosa sistolica di 120 mmHg. I valori pressori medi nei bracci intensivi degli studi inclusi erano pari a 129/69 mmHg, al confine di quanto attualmente raccomandato per i diabetici. I risultati della meta-analisi dimostrano che valori sistolici intorno a 130 mmHg non si associano ad un maggior rischio di infarto del miocardio negli ipertesi diabetici, consentendo però una riduzione estremamente significativa del rischio di stroke, un evento associato a severa disabilità e a enormi costi socio-economici in tali pazienti (33).



Relazione fra differenza nei valori di pressione arteriosa diastolica fra i due bracci degli studi e il rischio di stroke (a sinistra) e di infarto del miocardio (a destra). I cerchi rappresentano il rischio relativo nei singoli studi, ed hanno una dimensione proporzionale al loro peso nel modello ad effetti casuali. Le linee tratteggiate rappresentano gli intervalli di predizione al 95%.

Fonte: Reboli e coll. *J Hypertens.* 2011. 29: 1253-1269

Figura 6

Ipoglicemia e rischio cardiaco

Mentre l'evidenza clinica disponibile ha documentato in maniera molto chiara che un controllo glicemico intensivo è in grado di ridurre il rischio di complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia), sia nel diabete di tipo 1 (34, 35) che di tipo 2 (36-38), l'efficacia di tale regime sugli outcome macrovascolari è invece tuttora oggetto di dibattito. Negli ultimi anni, tale quesito clinico è stato indagato da ben tre studi randomizzati controllati, l'ACCORD(39), l'Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (40) e il Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (41), e da un'estensione a 10 anni dello studio UKPDS (42). Lo studio ACCORD si proponeva il target più ambizioso di HBA1c, inferiore al 6%. A un anno dalla

randomizzazione, l'HbA1c si riduceva da 8,1 a 6,4% nel braccio con controllo glicemico intensivo e da 8,1 a 7,5% in quello in terapia standard. Come era lecito attendersi, gli episodi di ipoglicemia severa erano tre volte più comuni nel primo braccio rispetto al secondo (3,3 versus 1,1%). Ciò che emergeva in maniera inaspettata, però, era un incremento statisticamente significativo del rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (257 versus 203 decessi; hazard ratio 1,22, $p=0,04$) nel braccio intensivo, rispetto a quello standard. Nonostante lo scrupoloso processo di aggrudicazione degli eventi, la causa più comune di morte era quella classificata come "inattesa/presumibilmente cardiovascolare" (86 decessi nel gruppo in terapia intensiva rispetto a 67 nel gruppo standard) (39, 43). Nello studio ADVANCE, in cui oltre 10.000 pazienti con diabete tipo 2 venivano assegnati a un controllo glicemico intensivo (HbA1c < 6,5%) oppure standard, si osservavano risultati sovrapponibili all'ACCORD in termini di episodi di ipoglicemia severa (2,7% nel braccio intensivo e 1,5% in quello standard), mentre il controllo glicemico intensivo aveva un effetto sostanzialmente neutro sugli outcome macrovascolari (infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità cardiovascolare). Quest'ultimo veniva anche evidenziato dallo studio VADT in 1791 veterani affetti da diabete mellito tipo 2, assegnati a un controllo glicemico intensivo (HbA1c target < 6%) o convenzionale. Dopo 5,6 anni di follow-up, l'endpoint composito di infarto del miocardio, stroke, mortalità cardiovascolare, scompenso cardiaco e vasculopatia periferica/amputazione veniva raggiunto da 235 pazienti del braccio intensivo (HbA1c raggiunta: 6,9%) e da 264 pazienti del braccio con controllo glicemico standard (HbA1c raggiunta: 8,4%). Ciò corrispondeva ad un hazard ratio di 0,88 ($p=0,14$). Inoltre, non si osservava alcuna differenza fra i due gruppi per ciascuno dei componenti dell'endpoint composito, considerati singolarmente, o in termini di mortalità per tutte le cause (hazard ratio 1,07; $p=0,62$) (41). Di contro, sebbene nell'originale studio UKPDS 33 non fossero evidenti differenze in termini di outcome macrovascolari fra i pazienti randomizzati a un trattamento intensivo (HbA1c media nel corso del trial: 7%) o convenzionale (HbA1c in-trial: 7,9%) (36), nel corso dei 9 anni del periodo di estensione dello studio si osservava un minor rischio di infarto del miocardio, decessi legati al diabete e morte per tutte le cause nei pazienti originariamente assegnati al controllo glicemico intensivo (trattato con sulfonil-

rea, insulina o metformina nei soggetti obesi) rispetto a quello convenzionale (trattato con la sola dieta). Questa differenza non era correlata a un diverso grado di controllo glicemico fra i due gruppi, dato che l'originale delta di 0,9% nelle HbA1c scompariva rapidamente, già dopo un anno dalla fine dell'originale trattamento randomizzato. L'estensione dello studio UKPDS, quindi, sembrerebbe documentare l'esistenza di un "effetto memoria" (legacy effect) nei pazienti originariamente assegnati a un trattamento intensivo. In altri termini, un prolungato periodo di controllo glicemico adeguato consentirebbe di ottenere dei benefici micro- e macrovascolari sostenuti nel tempo.

Per una corretta valutazione dei risultati dei suddetti studi, è necessario sottolineare come le caratteristiche dei pazienti inclusi, i regimi terapeutici impiegati ed i livelli di HbA1c raggiunti nel corso del trial siano molto diversi fra di loro (Tabella 2). Ad esempio, l'UKPDS 33 reclutava solo pazienti con diabete di nuova diagnosi, mentre altri studi reclutavano soggetti con una lunga storia di diabete. Ancora, alcuni studi, come l'ACCORD e il VADT, arruolavano una quota significativa di pazienti con pregressi eventi cardiovascolari. Inoltre, i pazienti dell'UKPDS erano significativamente più giovani (età media 54 anni) rispetto a quelli del VADT, dell'ACCORD o dell'ADVANCE (60,4, 62,2 e 66 anni, rispettivamente). Infine, la differenza fra i livelli di HbA1c raggiunti nei due bracci dello studio UKPDS è decisamente inferiore rispetto agli studi più recenti, ed inoltre i livelli medi in-trial di HbA1c nel gruppo con controllo glicemico "intensivo" dello studio UKPDS erano uguali o superiori rispetto a quelli raggiunti nei bracci con controllo glicemico convenzionale degli studi più recenti. Due meta-analisi pubblicate nel 2009 hanno consentito di chiarire parte dei dubbi sulla materia, esplorando l'eterogeneità tra i trial. La prima ha combinato i dati di cinque grossi studi randomizzati, i quattro già citati più lo studio UKPDS 34(37), per un totale di quasi 28.000 pazienti diabetici (44). Il controllo glicemico intensivo consentiva una riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolare gli infarti del miocardio non fatali, ma non della mortalità cardiovascolare o della mortalità per tutte le cause. È importante sottolineare come le analisi per sottogruppi documentassero una riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare o totale nei trial più vecchi ed un aumento del rischio di morte in quelli più recenti, che adottavano dei target di controllo glicemico più stringenti. In tutti gli studi, il controllo glicemico intensivo

Nome dello studio	Anno	N	FU	Età media	Durata media del diabete (anni)	% con progressi eventi CV	HBA1c target (%)	HBA1c basale/ in-trial (%)	Outcomes principali
ACCORD	2008	10251	3,5	62,2	10/10	35,6/34,8	< 6 vs 7-7,9	8,1/6,4 vs 8,1/7,5	Aumento della mortalità CV e per tutte le cause e delle ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo
ADVANCE	2008	11140	5	66	7,9/8	32,2/32,3	< 6,5 vs valori suggeriti dalle linee guida locali	7,2/6,3 vs 7,2/7	Nessuna differenza fra i due bracci in termini di infarto non fatale, stroke non fatale e mortalità CV; aumento del rischio di ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo
VADT	2009	1791	5,6	60,4	11,5/11,5	39,8/40,9	< 6 vs < 9	9,4/6,9 vs 9,4/8,4	Nessuna differenza fra i due bracci nell'endpoint composito (infarto del miocardio, stroke, mortalità CV, scompenso cardiaco e vasculopatia periferica/amputazione) e in termini di mortalità per tutte le cause; aumento del rischio di ipoglicemie severe con il controllo glicemico intensivo

Principali caratteristiche degli studi randomizzati controllati che hanno confrontato gli effetti di diverse strategie di controllo metabolico (intensivo versus convenzionale) nella prevenzione degli endpoint macrovascolari nei soggetti diabetici

N: numero di pazienti arruolati; HBA1c. emoglobina glicata; CV: cardiovascolare; FU: follow-up (anni)

Tabella 2

umentava il rischio di ipoglicemia severa. Risultati molto simili sono stati evidenziati dalla meta-analisi di Ray e collaboratori (45), che hanno documentato che il controllo glicemico intensivo è in grado di ridurre il rischio di infarto non fatale, ma non il rischio di stroke o la mortalità per tutte le cause.

Conclusioni

Nonostante gli sforzi della ricerca, il diabete mellito continua a causare un numero inaccettabile di complicanze invalidanti e di decessi. In attesa che nuovi farmaci vengano implementati con successo nella pratica clinica quotidiana, i medici di medicina generale e gli specialisti dovrebbero valutare accuratamente le caratteristiche del singolo paziente diabetico, in modo da personalizzare al meglio l'approccio terapeutico. Ad esempio, un soggetto giovane affetto da diabete mellito tipo 1 o 2 (una popolazione in drammatico incremento) potrà trarre i massimi benefici, in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare, da un controllo glicemico e pressorio intensivo ed istituito il più precocemente possibile. Di contro, in un diabetico di tipo 2 di 80 anni, con progressi eventi cardiovascolari, un controllo glicemico e pressorio intensivo rischierebbe di non portare alcun beneficio, esponendo invece il paziente al rischio di effetti collaterali anche assai gravi.

Bibliografia

1. Shaw JE, Sicree RA and Zimmet PZ: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 4-14, 2010.
2. International Diabetes Federation: *IDF Diabetes Atlas*. Update 2012. Disponibile all'URL <http://www.widforg.org/diabetesatlas/5e/Update2012>, 2012.
3. Sowers JR, Epstein M and Frohlich ED: Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37: 1053-1059, 2001.
4. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, 3rd and Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27: 2540-2553, 2004.
5. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al.: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 352: 341-350, 2005.
6. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-774, 1990.
7. Deshpande AD, Harris-Hayes M and Schootman M: Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy* 88: 1254-1264, 2008.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004.
9. Xu J and Zou MH: Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction. *Circulation* 120: 1266-1286, 2009.
10. Maile LA, Capps BE, Ling Y, Xi G and Clemmons DR: Hyperglycemia alters the responsiveness of smooth muscle cells to insulin-like growth factor-I. *Endocrinology* 148: 2435-2443, 2007.
11. Hansson GK, Jonasson L, Lojstved B, Stemme S, Kocher O and Gabbiani G: Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 72: 135-141, 1988.

12. Falk E: Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *British heart journal* 50: 127-134, 1983.
13. Lindsey JB, House JA, Kennedy KF and Marso SP: Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circulation Cardiovascular interventions* 2: 543-548, 2009.
14. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al.: Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93: 1354-1363, 1996.
15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A and Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 20: 1262-1275, 2000.
16. Naghavi M and Falk E: From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Asymptomatic atherosclerosis: pathophysiology, detection and treatment* Humana Press: 13-38, 2011.
17. Bakth S, Arena J, Lee W, et al.: Arrhythmia susceptibility and myocardial composition in diabetes. Influence of physical conditioning. *J Clin Invest* 77: 382-395, 1986.
18. Ansley DM and Wang B: Oxidative stress and myocardial injury in the diabetic heart. *The Journal of pathology* 229: 232-241, 2013.
19. Goyal B and Mehta A: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction. *Human and Experimental Toxicology*: 1-20, 2012.
20. Fang ZY, Prins JB and Marwick TH: Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine reviews* 25: 543-567, 2004.
21. Norton GR, Candy G and Woodiwiss AJ: Aminoguanidine prevents the decreased myocardial compliance produced by streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Circulation* 93: 1905-1912, 1996.
22. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
23. UKPDS SG: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 317: 703-713, 1998.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N and Schrier RW: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 Suppl 2: B54-64, 2000.
25. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 165: 1410-1419, 2005.
26. Vijan S and Hayward RA: Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 138: 593-602, 2003.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206-1252, 2003.
28. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al.: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 2121-2158, 2009.
29. Zanchetti A, Grassi G and Mancia G: When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 27: 923-934, 2009.
30. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 362: 1575-1585, 2010.
31. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al.: Tight Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes Among Hypertensive Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease. *JAMA* 304: 61-68, 2010.
32. Reboli G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G and Verdecchia P: Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73 913 patients. *J Hypertens* 29: 1253-1269, 2011.
33. Reboli G, Gentile G, Angeli F and Verdecchia P: Optimal therapy in hypertensive subjects with diabetes mellitus. *Curr Atheroscler Rep* 13: 176-185, 2011.
34. DCCT Study Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
35. EDIC Study Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
36. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352: 837-853, 1998.
37. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352: 854-865, 1998.
38. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
40. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
41. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139, 2009.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
43. Bloomgarden ZT: Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes Care* 31: 1913-1919, 2008.
44. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K and He J: Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 151: 394-403, 2009.
45. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al.: Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 373: 1765-1772, 2009.

L'integrazione del microinfusore con il monitoraggio continuo del glucosio: un importante passo avanti verso lo sviluppo di un sistema di infusione di insulina ad "ansa chiusa"

L'utilizzo di un sistema automatizzato e portatile per il controllo della glicemia nel periodo notturno in adolescenti e giovani adulti affetti da Diabete tipo 1

The Use of an Automated, Portable Glucose Control System for Overnight Glucose Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes

O'Grady MJ, Retterath AJ, Barry Keenan D, Kurtz N, Cantwell M, Spital G, Kremliovsky MN, Roy A, Davis EA, Jones TW, Ly TT
Diabetes Care November 2012; 35:2182-2187

Ilaria Dicembrini

Nel corso del recente meeting della Fondazione per la Ricerca sul Diabete Giovanile (JDRF), tenutosi nell'ambito della Sessione annuale dell'American Diabetes Association, è chiaramente emerso un panorama eterogeneo caratterizzato dalla presenza di numerose tipologie di microinfusori, di sensori per il monitoraggio in continuo della glicemia e, in particolare, di algoritmi e sistemi di controllo. I microinfusori ed i sensori attualmente disponibili in commercio stanno dimostrando un'accuratezza tale da consentire il loro utilizzo in un sistema di infusione dell'insulina e controllo della glicemia "ad ansa chiusa". Nonostante il ritardo nell'assorbimento e nell'azione dell'insulina rilasciata in sede sottocutanea, sempre più studi hanno dimostrato una superiorità di efficacia di questi sistemi rispetto alla terapia standard con microinfusore. Il rilascio automatizzato dell'insulina non rappresenta una novità. Tuttavia, i sistemi ad ansa chiusa finora valutati non risultano completamente automatizzati. In alcuni di questi sistemi, la glicemia rilevata dal sensore deve essere inserita manualmente ogni 5-15 minuti, in altri per le variazioni della velocità di infusione insulinica è richiesto l'intervento di un professionista sanitario. Inoltre, negli studi

finora pubblicati l'interazione tra monitoraggio in continuo della glicemia e infusione sottocutanea di insulina avviene mediante algoritmi di controllo installati su computer fissi o portatili. In pratica tali sistemi non risultano di applicazione pratica, cioè non sono utilizzabili dai pazienti nella loro vita quotidiana.

O'Grady MJ et al in questo lavoro presentano un sistema completamente automatizzato, portatile, che consente, attraverso la connessione wireless ad un network, anche una supervisione continua da parte del personale sanitario. Questo sistema è costituito da uno Smartphone con il sistema per il controllo della glicemia integrato con un microinfusore insulinico, due sensori sottocutanei per il monitoraggio della glicemia e due trasmettitori wireless, sviluppati dalla Medtronic e disponibili in commercio (Fig. 1). La glicemia sottocutanea rilevata dai sensori, viene trasmessa, mediante i trasmettitori, ogni minuto al sistema di controllo della glicemia installato nello smartphone. Tale sistema stabilisce quindi il rilascio di insulina necessario a mantenere la glicemia entro gli obiettivi stabiliti, in base ad uno specifico algoritmo che tiene conto del fabbisogno insulinico giornaliero e della velocità basale di infusione in corso.

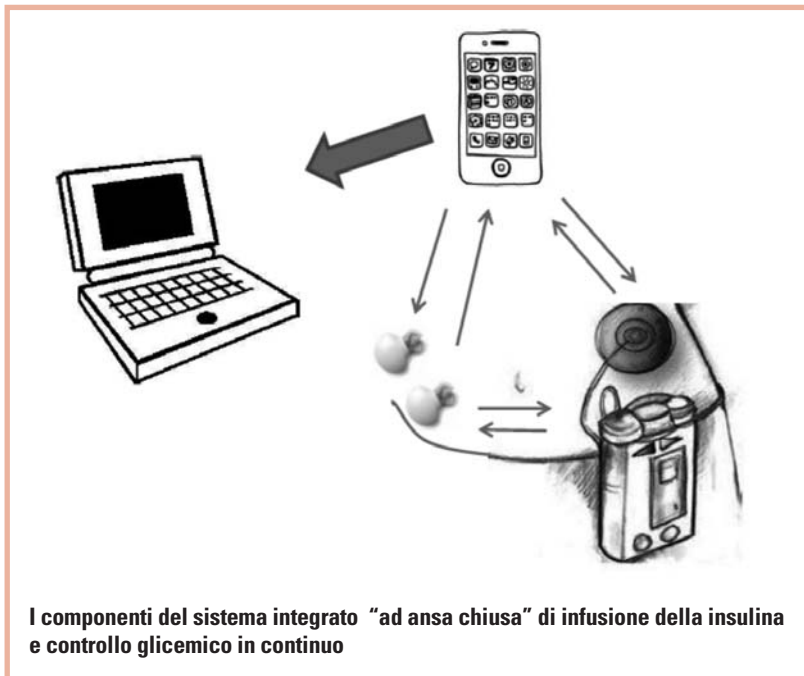


Figura 1

In questo studio, sono state valutate in 8 pazienti affetti da diabete tipo 1 l'efficacia e la sicurezza del sistema nel controllo delle glicemie nel periodo notturno, confrontando i risultati con quanto ottenuto mediante l'uso di un "sistema in aperto", costituito cioè da un microinfusore e da un sistema di monitoraggio in continuo non collegati tra loro. I pazienti analizzati erano in terapia con microinfusore da almeno 6 mesi; avevano un'età media di 14.8 anni, ed una durata media di malattia di 6.9 anni. Al momento dell'arruolamento nello studio il valore medio di glicata era di $7.3 \pm 1.1\%$, con un fabbisogno insulinico medio di 0.9 ± 0.1 unità pro kg di peso corporeo. La glicemia media notturna con il sistema ad ansa chiusa è risultata pari a 115 ± 31 mg/dl. La glicemia è risultata compresa tra 70 e 144 mg/dl per il 78% delle ore notturne monitorate, con il sistema in aperto tali valori venivano riscontrati solo per il 48% del periodo esaminato. Con il sistema ad ansa chiusa inoltre, sono state registrate glicemie inferiori a 70 mg/dl solo nel 7% del tempo, questi valori sono stati riscontrati prevalentemente nel corso delle prime 3 ore dall'attivazione del sistema. In conclusione, è stato evidenziato un marcato miglioramento dell'andamento glicemico notturno rispetto al sistema in aperto. In particolare è stata regi-

strata una riduzione significativa delle ipoglicemie con valori sotto 60 mg/dl ed un aumento significativo del tempo trascorso da ciascun paziente in normoglicemia (70-144 mg/dl).

Nei 18 periodi notturni analizzati, l'intervento del personale medico è stato richiesto per 7 volte. In 4 di questi casi, la deviazione della glicemia rilevata dal sensore ha richiesto, a scopo precauzionale, una calibrazione mediante stick glicemico capillare. In un altro paziente per due volte si è verificata la perdita di connessione tra il sensore e lo smartphone, per cui quest'ultimo è stato riprogrammato. Infine, in un paziente che dopo essersi iniettato un bolo prandiale, non aveva terminato il pasto, è stata registrata un'ipoglicemia corretta con l'introduzione di carboidrati e mediante marcata riduzione dell'infusione di insulina nel periodo notturno tramite il sistema.

Il trattamento intensivo della glicemia nel diabete tipo 1 è necessario per ridurre l'incidenza delle complicanze croniche micro e macrovascolari correlate alla patologia ed il monitoraggio glicemico in continuo si è dimostrato superiore al controllo glicemico capillare nel ridurre i valori di emoglobina glicata (HbA1c) nei pazienti con diabete tipo 1 (riduzione media rispetto al basale di -0.30% [95% CI, $-0.37; -0.22\%$; $p < 0.001$]). Il controllo glicemico intensivo è tuttavia anche associato ad un'aumentata incidenza di ipoglicemie, in particolare, come dimostrato dallo studio Diabetes Control and Complications trial (DCCT), nel periodo notturno. Gli episodi ipoglicemici non solo presentano un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente, ma costituiscono anche un importante fattore di rischio per gli eventi cardiovascolari. Il rischio di andare incontro ad episodi di ipoglicemia rappresenta un importante limite, nella pratica clinica, al raggiungimento degli obiettivi terapeutici relativi ai livelli di HbA1c suggeriti dalle principali Società scientifiche nazionali e internazionali. Lo sviluppo di una tecnologia che consenta di ridurre l'incidenza delle ipoglicemie migliorando il controllo glicemico nel periodo notturno rappresenta quindi un importante passo avanti nella integrazione tra tecnologia e gestione della malattia diabetica.

Un inaspettato aiuto nella lotta al diabete di tipo 1 dalla flora batterica intestinale?

Che ruolo può avere la flora intestinale batterica nello sviluppo del diabete di tipo 1? Prime evidenze nell'uomo e in modelli animali

Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease

Atkinson MA, Chervonsky A
Diabetologia (2012) 55:2868-2877

Alessio Filippi

In questo lavoro viene approfondito il possibile ruolo eziopatogenico della flora batterica intestinale nello sviluppo del diabete di tipo 1 (DMT1). È noto che il diabete di tipo 1 è una malattia causata dalla distruzione autoimmunitaria delle beta-cellule pancreatiche in individui geneticamente predisposti, diversi fattori ambientali, quali infezioni virali, vaccini, consumo precoce di cereali o proteine del latte vaccino e mancato allattamento al seno, sono stati presi in considerazione quale fattore scatenante della risposta autoimmune, ma ad oggi non è stato possibile dimostrare il ruolo preponderante di uno specifico fattore. Esistono tuttavia numerose evidenze a sostegno dell'importanza dell'impatto ambientale sulla patogenesi della malattia, tra queste il marcato aumento dell'incidenza di DMT1 negli ultimi 50 anni e la distribuzione geografica dell'incidenza della malattia che mostra un gradiente nord-sud.

Il termine microbiota identifica una comunità microbica complessa presente all'interno del corpo umano, in grado di influenzare lo stato di salute dell'individuo ospite contribuendo alla sua nutrizione, alla prevenzione della colonizzazione dell'ospite da parte di batteri patogeni, e influenzando lo sviluppo e il mantenimento del sistema immunitario (S.I.). La relazione mutualistica tra animali e i loro commensali, fondamentale per la reciproca sopravvivenza, è ben nota fin dai tempi di Pasteur: questa simbiosi è tanto importante che si conserva nel corso dell'evoluzione. Animali "germ free" (GF) possono infatti sopravvivere e svilupparsi solo con adeguata nutrizione, ma mostrano alterazioni dello sviluppo del S.I. che svaniscono solo in parte con la ricolonizzazione batterica intestinale, lasciando un imprinting immunitario irreversibile: di fatto la resistenza alla colonizzazione di germi patogeni da parte della

flora batterica intestinale residente, rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo in quanto ne regola l'omeostasi e induce la risposta del sistema immunitario.

Il miglioramento della nostra capacità di sequenziare con precisione e rapidità grandi quantità di genoma (indipendentemente dal fatto che la fonte sia umana, virale o batterica) ha avuto un impatto enorme sul campo della ricerca del microbiota, consentendo non solo di confermare la presenza dei batteri, ma anche di caratterizzare ciascun campione in termini di generi e specie rappresentate. Tramite analisi delle sequenze del gene 16S rRNA batterico è stato possibile stabilire che la maggior parte della flora intestinale è costituita da batteri appartenenti a quattro soli phyla, ovvero Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria. A seconda della distribuzione geografica della popolazione umana ospite, questi phyla si combinano in modo diverso: sulla base di tali combinazioni attualmente sono stati identificati tre cosiddetti "enterotipi" che sembrano rispondere in modo diverso agli stimoli ambientali.

Esperimenti su animali "germ-free" hanno suggerito quattro meccanismi attraverso i quali la flora batterica intestinale può influenzare la capacità della risposta immunitaria agli agenti patogeni e commensali: 1. alcune malattie autoimmuni possono svilupparsi solo in presenza di batteri commensali; 2. la gravità delle lesioni nelle malattie autoimmuni dipende dalla presenza dei commensali; 3. la sensibilità alla flora batterica intestinale è legata a specifiche linee batteriche; 4. la flora batterica intestinale può influenzare risposte autoimmuni in tessuti lontani dall'intestino. Alterazioni della flora intestinale sono infatti associate allo sviluppo di una serie di disturbi attribuibili ad un'eccessiva attivazione del S.I. (ad esempio colite ulcerosa, morbo di Crohn), e sembrano poter influenzare anche lo sviluppo del DMT1. Anche nelle malattie autoimmuni indipen-

denti dalla flora batterica intestinale, essa esercita comunque un ruolo facilitatore: in particolare si è visto che i Bacteroidetes riducono l'infiammazione intestinale, mentre i batteri filamentosi segmentati (SFB) inducono una forma speciale di attività immune nota come risposta T helper 17, che presiede alla clearance di patogeni extracellulari attraverso l'attivazione dei neutrofili mediata da citochine.

Informazioni importanti sul ruolo del microbiota nella patogenesi del DMT1 sono state ottenute studiando due modelli animali di malattia: i topi non obesi diabetici (NOD) ed i ratti BioBreeding diabetes-prone (BB-DP). Quando tali animali venivano resi artificialmente germ-free, si osservava un aumento dell'incidenza del diabete; al contrario quando a topi NOD o a ratti BB-DP con normale flora intestinale veniva somministrata una terapia antibiotica, si osservava una riduzione dell'incidenza della patologia. Una possibile spiegazione per tale osservazione è che la terapia antibiotica seleziona specifiche linee microbiche in grado di contrastare il DMT1 anche in modelli animali geneticamente predisposti. Altre evidenze a favore del ruolo protettivo della flora intestinale sono rappresentate dall'osservazione che la somministrazione di preparazioni streptococciche o l'assunzione di probiotici sono anch'esse associate ad una ridotta incidenza di DMT1 in topi NOD.

Per quanto riguarda l'uomo, la colonizzazione batterica comincia poche ore dopo la nascita e la modalità del parto influenza il tipo di flora intestinale che si va a formare, riflettendo quella della flora vaginale nel caso

del parto per via vaginale, e quella cutanea nel caso di taglio cesareo: quest'ultima modalità si associa non a caso ad una maggior incidenza di DMT1 suggerendo che fin dai primissimi giorni di vita la composizione del microbiota intestinale possa influenzare la suscettibilità alla malattia.

Il numero di studi volti a caratterizzare la flora intestinale umana e le sue alterazioni in condizioni patologiche è ancora limitato; di particolare rilevanza tra questi primi studi sono i risultati di un'indagine condotta tramite tecniche di metagenomica su una popolazione finlandese. Da tali studi è emerso che gli individui che sviluppano il DMT1 mostrano un incremento percentuale di Bacteroidetes ed una riduzione del numero dei Firmicutes. Tale osservazione è particolarmente significativa in considerazione del fatto che, in soggetti sani, il rapporto tra i livelli di questi 2 phyla si modifica con l'età, suggerendo che essi abbiano un ruolo importante nel regolare la funzionalità intestinale.

In conclusione, i dati qui riassunti evidenziano come la patogenesi del DMT1 sia un processo complesso nel quale intervengono diversi fattori, schematizzati in figura 1; tra questi sembrerebbe avere un ruolo importante la composizione della flora batterica intestinale ed è possibile immaginare interventi terapeutici volti a modificarla in senso protettivo, favorendo la crescita di phyla con funzione difensiva, prima che ciò sia possibile sarà però necessario avere un quadro completo della composizione del microbiota in situazioni fisiologiche e patologiche e del ruolo delle diverse componenti batteriche.

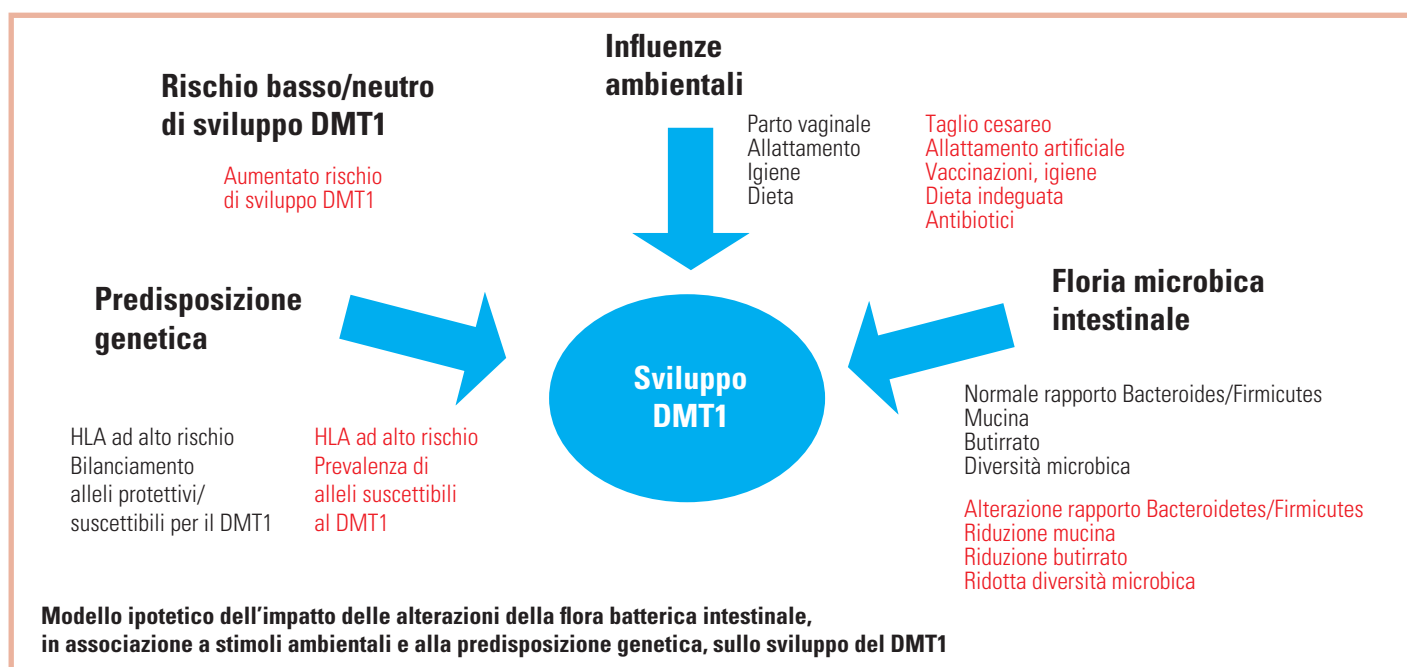


Figura 1

Identificato un nuovo possibile strumento per controllare la glicemia: l'interleuchina-13

L'interleuchina 13 controlla la produzione epatica di glucosio in un modello murino
 Direct control of hepatic glucose production by interleukin-13 in mice

Stanya KJ, Jacobi D, Liu S, Bhargava P, Dai L, Gangl MR, Inouye K, Barlow JL, Ji Y, Mizgerd JP, Qi L, Shi H, McKenzie ANJ, Lee CH
J Clin Invest. 2013 Jan 2;123(1):261-71

Marta Letizia Hribal

L'omeostasi glicidica, in individui sani, è mantenuta grazie all'equilibrio tra la produzione ed il consumo di glucosio; l'insulina svolge un ruolo fondamentale nel controllare la produzione di glucosio, in quanto è in grado, tramite la chinasi Akt, di inibire fattori di trascrizione, quali FoxO-1 e CREB, che sono responsabili della trascrizione dei principali geni gluconeogenici. E' stato però dimostrato che in modelli animali privi di Akt o di FoxO-1 a livello epatico, l'inibizione della gluconeogenesi in seguito a carico orale di glucosio è parzialmente mantenuta; questa osservazione suggerisce che possano esistere meccanismi di regolazione dell'omeostasi del glucosio insulino-indipendenti. Poiché l'infiammazione cronica è ormai riconosciuta a pieno titolo tra i fattori patogenetici responsabili delle alterazioni del metabolismo glicidico, è stato ipotizzato che le citochine pro-infiammatorie, in particolare quelle appartenenti alla classe Th1 (TNF α , IFN γ , IL1 β), potessero essere coinvolte nella regolazione dell'omeostasi del glucosio e infatti modelli animali privi di tali citochine mostrano un miglioramento dell'intolleranza glicidica indotta da stress cronico. Nei processi infiammatori il rilascio di citochine Th1 è seguito e controbilanciato da quello delle citochine Th2, che spengono la risposta infiammatoria; gli autori di questo studio si sono quindi proposti di analizzare il ruolo di una citochina Th2, l'interleuchina 13 (IL-13) nell'omeostasi glicidica. Stanya e colleghi hanno osservato

che topi privi di IL-13 (IL-13 ko) svilupparono intolleranza al glucosio (Figura 1 a) ed insulino-resistenza a 7-8 mesi di età (Figura 1 b); inoltre, mentre in animali giovani, fino ai 4 mesi di età, non si osservavano differenze di peso tra i due genotipi, gli IL-13 ko invecchiando prendevano progressivamente più peso degli animali di controllo (WT), arrivando a 7 mesi a pesare circa il 15% in più (p<0,05). Gli Autori hanno anche valutato l'attivazione della via di trasmissione del segnale insulinico in tessuti fondamentali per la regolazione del metabolismo, quali il fegato, il muscolo

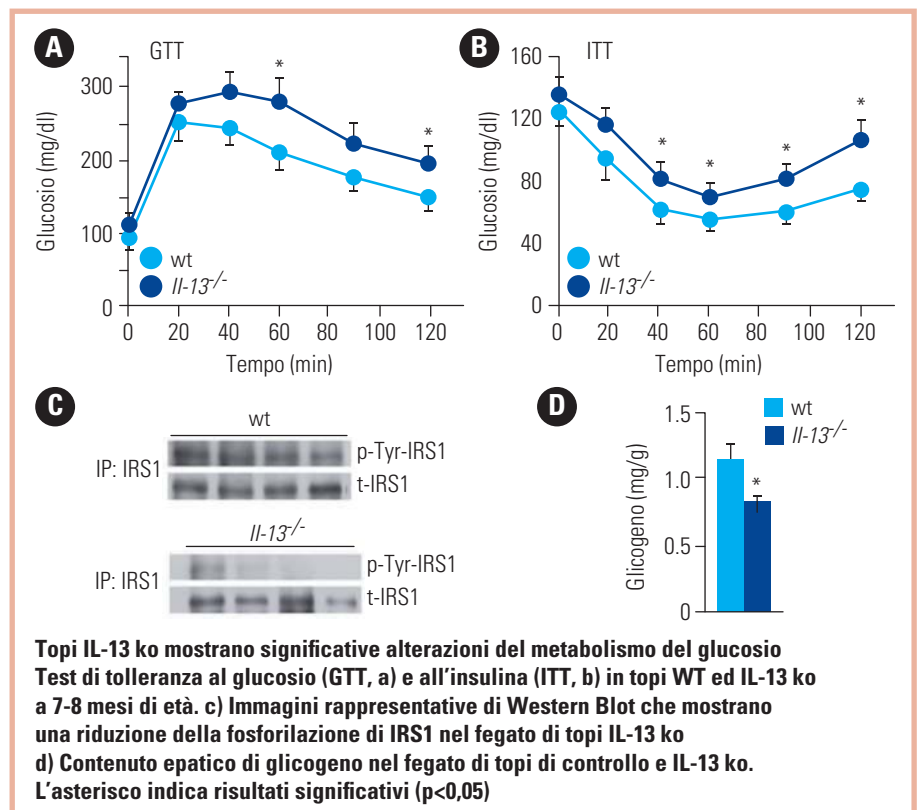


Figura 1

ed il tessuto adiposo bianco ed hanno osservato una significativa riduzione della fosforilazione ed attivazione della chinasi Akt in tutti e tre in tessuti. Tale riduzione era particolarmente significativa a livello epatico, dove si osservava anche una significativa riduzione dell'attivazione del principale substrato del recettore insulinico IRS-1 (Fig. 1c) e del contenuto di glicogeno (Fig. 1D). Poiché è stato dimostrato che i diversi ceppi di topi di laboratorio mostrano una diversa predisposizione alle malattie metaboliche, gli Autori hanno voluto confermare i dati fin qui riportati, ottenuti su animali appartenenti al ceppo C57Bl6, utilizzando animali appartenenti ad un ceppo resistente allo sviluppo di patologie dismetaboliche, il ceppo BALB/c. Hanno quindi generato un secondo modello privo di IL-13 (BALB IL-13 ko) ed hanno ripetuto gli esperimenti condotti sugli animali C57Bl6, osservando che per indurre insulino-resistenza ed intolleranza glicidica nei BALB IL-13 ko, in presenza quindi di un substrato genetico "protettivo", era necessario nutrire gli animali con una dieta diabetogena ad alto contenuto di grassi. Se infatti a dieta normale i due genotipi, BALB IL-13 ko e controlli BALB WT, non mostravano differenze significative, l'assunzione della dieta ad alto contenuto di grassi rendeva i BALB IL-13 ko significativamente più insulino-resistenti ed intolleranti degli animali di controllo. L'esecuzione di uno specifico test, il test di tolleranza al piruvato, volto a valutare la produzione epatica di glucosio mostrava inoltre che tale processo era significativamente aumentato nei BALB IL-13 ko. Per comprendere meglio i meccanismi molecolari alla base degli effetti di IL-13 sul metabolismo del glucosio, gli autori sono tornati al modello iniziale, gli IL-13 ko C57Bl6, e li hanno analizzati a 2 mesi di età, prima cioè che manifestassero le alterazioni metaboliche riscontrate in animali più anziani.

Valutando i livelli di espressione dei principali geni gluconeogenici in biopsie epatiche hanno osservato che il normale meccanismo di controllo per il quale l'espressione dei geni gluconeogenici è ridotta dopo il pasto non funzionava correttamente in animali privi di IL-13 (Fig. 2); la somministrazione di IL-13 esogena era in grado di ripristinare il funzionamento della regolazione di tali geni. Inoltre poiché è noto che le citochine Th2 hanno un ruolo importante nel controllo dei processi infiammatori, gli Autori hanno valutato l'espressione dei principali marcatori di infiammazione in animali transgenici e di controllo e non hanno osservato differenze né in animali a dieta normale né quando gli animali venivano sottoposti a stress metabolici, quali una dieta ad alto contenuto di grassi. Questi risultati suggeriscono che IL-13 controlli l'omeostasi glicidica tramite meccanismi indipendenti dal suo ruolo nei processi infiammatori. Ulteriore riprova di tale ipotesi è l'osservazione, ottenuta dagli Autori in un sistema in vitro, che, STAT6, il fattore di trascrizione classicamente attivato dalle citochine Th2, non è essenziale per la regolazione del metabolismo epatico da parte di IL-13, mentre sembra essere fondamentale un altro fattore della famiglia STAT, STAT3. In conclusione i dati ottenuti da Stanya e colleghi mettono in luce un importante meccanismo di controllo del metabolismo del glucosio, che non era stato precedentemente caratterizzato. L'individuazione di tale meccanismo rappresenta un primo, importante passo che potrebbe fornire nuovi strumenti terapeutici per controllare i livelli plasmatici di glucosio sia in soggetti diabetici che in soggetti che non hanno ancora sviluppato diabete franco, ma presentano già alterazioni del metabolismo glicidico ed insulino-resistenza, nei quali quindi il meccanismo di controllo classico, mediato dall'ormone insulina, risulta compromesso.

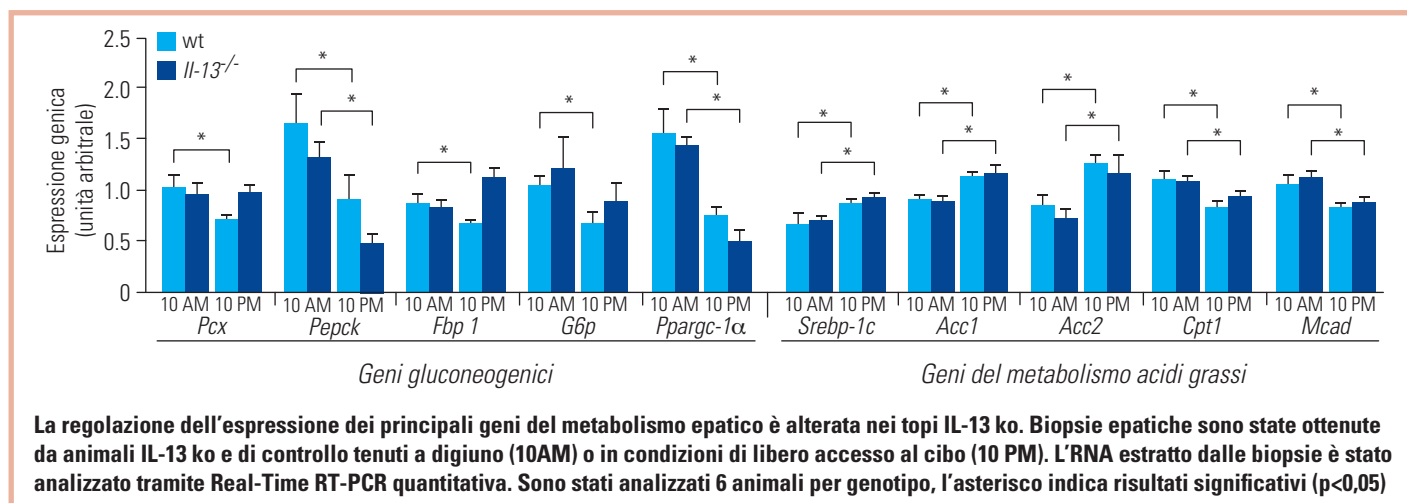


Figura 2