

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno IV - N. 4, 2015
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Nuove Evidenze nel Rischio Cardio-Vascolare del Paziente Diabetico

Luigi Laviola

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **Gli antibiotici ed il diabete tipo 2: una relazione pericolosa**

Angelo Cignarelli

Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study.
Mikkelsen KH et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Oct; 100 (10): 3633-40.

7 **L'iperglicemia un'ora dopo carico orale di glucosio individua il rischio di diabete tipo 2 meglio dell'alterata glicemia a digiuno**

Patrizia Di Fulvio

One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose.
Fiorentino TV et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3744-3751.

9 **Efficacia e sicurezza del trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 in somministrazione settimanale nel lungo termine**

Ilaria Dicembrini

Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study.
Weinstock RS et al. *Diabetes Obes Metab* 2015 Sep; 17 (9): 849-58.

11 **Perdere una notte di sonno potrebbe avere effetti a lungo termine sul controllo metabolico**

Marta Letizia Hribal

Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men.
Cedernaes J et al. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2015; 100 (9): E1255-E1261.

13 **Controllo glicemico e rischio di eventi cardiovascolari o morte dopo bypass aorto-coronarico in pazienti con diabete tipo 1**

Ilaria Malandrucchio

Glycemic Control in Type 1 Diabetes and Long-Term Risk of Cardiovascular Events or Death After Coronary Artery Bypass Grafting.
Nyström T et al. *JACC*. Vol. 66, NO. 5, August 2015; 535-43.

Beyond Glycemia

Anno IV - N. 4, 2015
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

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 Luigi Laviola
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

Copyright ©2015 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

Cari Lettori,

l'approfondimento della complessa relazione tra diabete e rischio cardio-metabolico, al di là della semplice iperglicemia, si arricchisce in questo numero di ulteriori, interessanti sfaccettature. Il primo lavoro presentato delinea la relazione tra diabete e prescrizione di antibiotici, dimostrando non solo che l'impiego di antibiotici è più frequente nella persona con diabete, ma anche che l'uso di antibiotici è associato al rischio di sviluppare la malattia diabetica. Il secondo studio analizza con dati molto interessanti le caratteristiche di pazienti pre-diabetici in relazione al valore di glicemia dopo 1 ora dal carico di glucosio in corso di OGTT, proponendo un nuovo indice clinico per la stratificazione del rischio metabolico. Il trial AWARD-5, presentato nel terzo lavoro della rassegna, evidenzia gli effetti a lungo termine del confronto tra dulaglutide e sitagliptin. Nello studio sono stati confrontati pazienti trattati con 2 dosi di dulaglutide (0,75 mg/settimana o 1,5 mg/settimana) rispetto a pazienti trattati con sitagliptin 100 mg/giorno. Lo studio, della durata di 104 settimane, ha evidenziato un miglior controllo metabolico (riduzione della HbA1c) con entrambe le dosi di dulaglutide rispetto

a sitagliptin, e un maggior effetto favorevole sul peso corporeo con la dose di 1,5 mg. L'ultimo aggiornamento dalla letteratura presenta dati molto interessanti sulla relazione tra deprivazione di sonno e sviluppo di diabete, con correlati di potenziale interesse per il rischio cardio-metabolico dei lavoratori turnisti. Il leading article, infine, affronta una tematica di primo piano nel dibattito scientifico della diabetologia moderna: l'effetto della terapia dell'iperglicemia sul rischio cardio-vascolare. Infatti, mentre la relazione epidemiologica tra iperglicemia e aumentato rischio di eventi cardio-vascolari è assolutamente evidente, gli studi di intervento in cui si voleva verificare la possibilità di ridurre il rischio cardiovascolare con farmaci ipoglicemizzanti hanno dato risultati eterogenei e articolati. La recentissima pubblicazione dello studio EMPAREG-OUTCOME, sugli effetti cardio-vascolari della terapia con empagliflozin, ha fornito risultati di grande interesse e numerosi spunti di ulteriore riflessione sui meccanismi del danno cardio-vascolare nel diabete e sulle possibili strategie di intervento in pazienti diabetici con rischio particolarmente elevato di eventi cardiovascolari. Buona lettura!

Il Board Scientifico

Gli antibiotici ed il diabete tipo 2: una relazione pericolosa

Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study

Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A.
J Clin Endocrinol Metab 2015 Oct; 100 (10): 3633-40.

Angelo Cignarelli

Numerose patologie metaboliche come l'obesità e il diabete di tipo 2 sono state associate ad alterazioni della composizione e della funzione del microbiota intestinale. Questo studio è stato condotto su una popolazione danese, selezionata tra il 2000 ed il 2012 combinando i dati provenienti da differenti registri nazionali, composta da soggetti affetti da diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. I casi sono stati definiti sulla base della registrazione di una prima prescrizione (PP) di un farmaco ipoglicemizzante non insulinico (codice ATC A10B). Per ogni caso sono stati selezionati, mediante una strategia di campionamento casuale tra tutti i cittadini danesi, otto controlli, paragonabili per sesso e anno di nascita, e assegnazione di una data di prescrizione antibiotica identica al caso corrispondente. Gli antibiotici sono stati classificati come ad ampio spettro, a spettro ristretto, battericidi o batteriostatici, come variabili confondenti sono state considerate nell'analisi l'indice di comorbidità di Charlson e l'esposizione a determinate classi di farmaci noti per influenzare il rischio di diabete di tipo 2 (diuretici tiazidici, glucocorticoidi, contraccettivi orali, statine, inibitori della calcineurina, e antipsicotici). Per quanto riguarda l'esposizione agli antibiotici, sono state inizialmente incluse nell'analisi solo prescrizioni effettuate nei sei mesi precedenti la PP. Sono stati, quindi, identificati 170.504 casi confrontati con 1.364.008 soggetti di controllo non diabetici (52,3% maschi, età media 62 anni). Dall'analisi statistica è emersa una maggiore frequenza di prescrizione di antibiotici nei pazienti diabetici (0,8 e 0,5 prescrizioni per anno nei due gruppi rispettivamente). Inoltre, l'esposizione ad antibiotici è risultata associata ad un OR per diabete pari a 1,21 rispetto alla non esposizione. Un'associazione leggermente maggiore è stata osservata con battericidi e antibiotici a spettro ristretto rispetto ai gruppi trattati con antibiotici batteriostatici e ad ampio spettro, sebbene l'OR per diabete tipo 2 con i singoli tipi di antibiotici sia risultato generalmente omogeneo. Inoltre, è stata riscontrata una relazione dose-risposta tra l'e-

sposizione agli antibiotici e il diabete di tipo 2 per tutti i tipi di antibiotici (fig.1A); le associazioni osservate tra esposizione agli antibiotici e rischio di diabete di tipo 2 sono risultate sovrapponibili dopo stratificazione per età, sesso, e periodi di osservazione.

In ulteriori analisi, è stato riscontrato come una maggiore esposizione agli antibiotici nel gruppo dei pazienti diabetici fosse presente anche estendendo l'osservazione a 15 anni prima della PP con un tasso di esposizione relativo (casi rispetto ai controlli) gradualmente aumentato da 1,20 15 anni prima della PP fino a 1,35 nell'anno precedente la PP (Figura 1 B). I registri hanno permesso di ottenere il dato corretto per differenze di reddito, indice di Charlson di comorbidità, ed esposizione ai farmaci diabetogeni sia nel gruppo studio che nel gruppo controllo, non è stato tuttavia possibile correggere il dato per alcune variabili che avrebbero potuto suggerire eventuali meccanismi sottostanti le osservazioni emerse dall'analisi statistica, ad esempio misure antropometriche come il BMI, esami ematochimici, o valutazioni della composizione del microbiota intestinale. Inoltre, non è stato possibile studiare l'influenza delle prescrizioni di antibiotici verificatesi nei primi anni di vita della popolazione oggetto di studio, poiché il Registro Nazionale Danese delle Prescrizioni non ha dati relativi alle prescrizioni dei farmaci prima del 1995.

Gli autori avanzano due ipotesi per spiegare i risultati: 1) i pazienti con diabete di tipo 2 sono più inclini a sviluppare infezioni anche molti anni prima della diagnosi e, pertanto, presentano un' aumentata esposizione agli antibiotici; 2) gli antibiotici aumentano il rischio di diabete di tipo 2. A sostegno della prima interpretazione, è l'osservazione che il tasso di esposizione agli antibiotici è risultato sostanzialmente invariato nei casi vs i

I pazienti con diabete di tipo 2 mostrano un maggiore tasso di esposizione agli antibiotici prima della diagnosi di diabete rispetto ai soggetti di controllo non diabetici

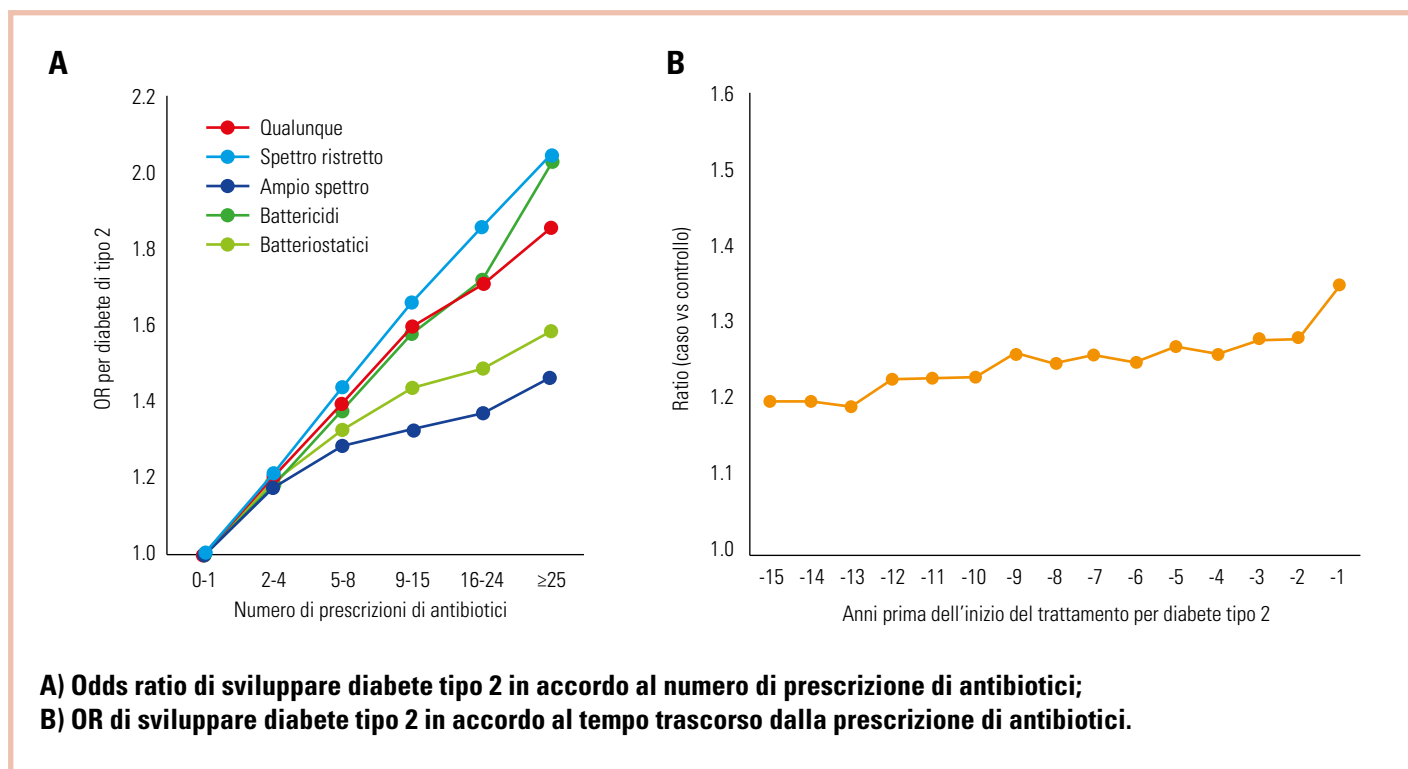


Figura 1

controlli tra il periodo precedente e quello successivo la diagnosi di diabete. Peraltro, in un precedente studio, Boursi et al avevano dimostrato una maggiore incidenza di infezioni del tratto urinario, della pelle e del tratto respiratorio nei diabetici rispetto ai controlli. Infatti, da un punto di vista eziologico, le complicanze del diabete di tipo 2 come la neuropatia sensoriale periferica, l'insufficienza vascolare e la neuropatia autonoma possono tutte contribuire all'aumentato rischio di suscettibilità alle infezioni, così come l'iperglicemia stessa può compromettere la funzione immunitaria. Inoltre, è noto come anche l'obesità, che spesso precede lo sviluppo del diabete di tipo 2, sia una condizione in grado di aumentare il rischio di infezione. Poiché alcuni dei pazienti selezionati potrebbero aver presentato una condizione di iperglicemia o diabete non diagnosticato per un periodo incerto prima della PP e poiché la prevalenza di obesità all'interno della popolazione oggetto di studio potrebbe essere aumentata nel gruppo dei casi, gli Autori non escludono che possa esserci un lieve aumento della richiesta di trattamento con antibiotici nel gruppo dei pazienti diabetici.

L'associazione tra impiego di antibiotici e diabete tipo 2 si manifesta anche a 15 anni dall'esposizione agli antibiotici

A sostegno della seconda interpretazione, vi è una crescente evidenza proveniente da studi condotti in modelli animali che suggeriscono come gli antibiotici siano in grado di modificare la sensibilità all'insulina, la tolleranza al glucosio, il metabolismo lipidico, e la capacità di assorbire energia mediante la variazione della composizione del microbiota intestinale. La maggior parte di questi studi sembra suggerire che gli antibiotici possano essere causa di una maggiore espansione del tessuto adiposo o di un aumento del peso indipendentemente dal tipo di antibiotico usato. In accordo con l'effetto anabolizzante ipotizzato, è noto come gli antibiotici siano utilizzati da decenni in agricoltura per ottenere un aumento di peso nel bestiame e come l'esposizione agli antibiotici sia associata con lo sviluppo di obesità e aumento dell'indice di massa corporea in diversi studi osservazionali.

Infine, gli Autori ipotizzano anche che gli antibiotici possano avere effetti sulla omeostasi del glucosio o sul rischio di diabete di tipo 2 indipendentemente dal microbiota intestinale. Tuttavia, tale meccanismo non è stato documentato da studi di intervento sull'uomo e, peraltro, va considerato che gli effetti metabolici degli antibiotici sono abrogati nei modelli sperimentali animali allevati in condizioni sterili.

I risultati di questo studio suggeriscono l'utilità di nuove indagini sugli effetti a lungo termine degli antibiotici sul metabolismo lipidico e glucidico e sull'aumento di peso corporeo nell'uomo.

L'iperglicemia un'ora dopo carico orale di glucosio individua il rischio di diabete tipo 2 meglio dell'alterata glicemia a digiuno

One-hour post-load hyperglycemia is a stronger predictor of type 2 diabetes than impaired fasting glucose

Fiorentino TV, Marini MA, Andreozzi F, Arturi F, Succurro E, Perticone M, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G
J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3744-3751

Patrizia Di Fulvio

La prevalenza del diabete tipo 2 (DM2) e delle disglucemie ad esso correlate (indicate come pre-diabete) è in globale aumento; per questo è imperativo individuare precocemente i soggetti a rischio, in modo da prevenire o ritardare l'insorgenza del DM2 e delle complicanze cardiovascolari legate alle alterazioni della glicemia. La condizione di pre-diabete, definita dalla presenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) e/o ridotta tolleranza glucidica (IGT), indicata da valori di glicemia superiori a 140 mg/dl 2 ore dopo l'ingestione di una soluzione contenente 75 grammi di glucosio (test di tolleranza orale al glucosio, OGTT), è caratterizzata da diversi gradi di resistenza e alterazione della secrezione insulinica; tuttavia, recentemente è stato suggerito che anche soggetti con OGTT normale (NGT) ma livelli di glicemia 1 ora dopo il carico orale di glucosio (T60) ≥ 155 mg/dL (NGT 1h-high) siano a rischio più elevato di DM2 e presentino un profilo di rischio cardiometabolico intermedio tra i soggetti NGT e quelli IGT.

Scopo di questo studio è stato confrontare le caratteristiche metaboliche e il rischio di DM2 in individui non diabetici classificati mediante OGTT in NGT 1h-low (glicemia a T60 < 155 mg/dL), NGT 1h-high, IFG isolata (secondo i criteri ADA) e IGT. Per questo, 595 soggetti, figli di pazienti con DM2, arruolati nel progetto EUGENE2 (campione 1), sono stati sottoposti a clamp euglicemico iperinsulinemico per determinare l'insulino-sensibilità (mediante il calcolo del *glucose disposal index*, M_{FFM}) e a OGTT 75 gr a 5 punti (T0, 30, 60, 90 e 120 minuti) per valutare la secrezione insulinica precoce (a 30 minuti) e tardiva (a 120 minuti) mediante *indice insulinogenico* (calcolato come $\Delta Ins_{0-30} / \Delta Gluc_{0-30}$ e $\Delta Ins[AUC] / \Delta Gluc[AUC]$ da 60 a 120 minuti) e la funzione β -cellulare mediante *disposition index* ($\Delta Ins_{30} / \Delta Gluc_{30} \times M_{FFM}$). Per valutare il rischio di DM2 nei soggetti NGT 1h-high, un secondo campione di 392 soggetti (campione 2), arruolati nello studio CATAMERI, è stato seguito con un follow-up a 5 anni.

Nel campione 1, rispetto al gruppo NGT 1h-low, i soggetti NGT 1h-high

I soggetti con glicemia a T60 dell'OGTT ≥ 155 mg/dL presentano un'alterazione della resistenza insulinica, una riduzione della funzione β -cellulare ed un aumentato rischio di DM2.

(con età e rapporto M/F significativamente più elevati) presentavano valori di glicemia (Figura 1) e insulinemia all'OGTT, trigliceridi (TG) e proteina C reattiva (PCR) più elevati, con livelli inferiori di sensibilità insulinica periferica e funzione β -cellulare, ma una fase tardiva di secrezione insulinica più pronunciata, anche dopo correzione per età, sesso e BMI. Rispetto al gruppo IFG, nei soggetti NGT 1h-high i livelli di glicemia e insulinemia sotto carico, PCR e TG erano più elevati,

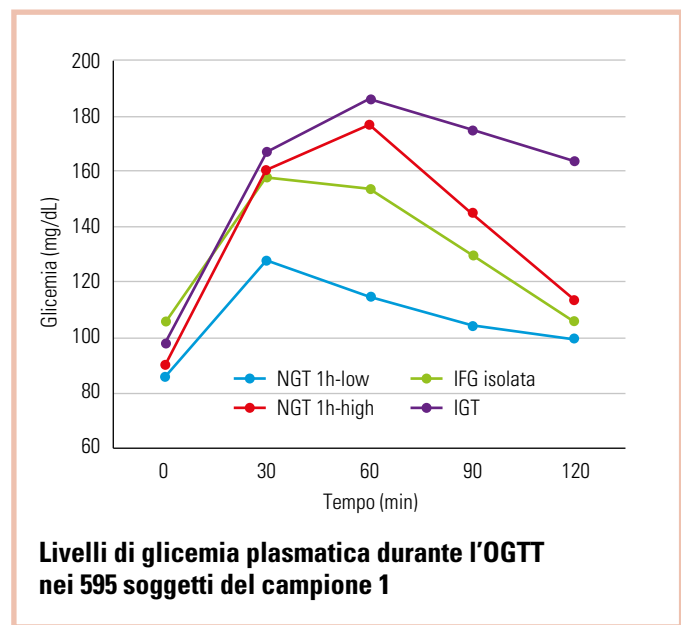


Figura 1

Livelli di glicemia plasmatica durante l'OGTT nei 595 soggetti del campione 1

la sensibilità insulinica, l'indice insulinogenico e il *disposition index* erano significativamente ridotti, a parità di secrezione insulinica tardiva. Rispetto infine al gruppo IGT, i soggetti NGT 1h-high presentavano livelli più bassi di adiposità, glicemia a digiuno (FPG), insulinemia a digiuno e sotto carico e TG; il *glucose disposal*, gli indici di secrezione insulinica e il *disposition index* erano paragonabili tra i due gruppi anche dopo correzione per età, sesso e BMI.

All'analisi di correlazione, dopo correzione per età, sesso e BMI, la glicemia a 60 e 120 minuti dell'OGTT ha mostrato una correlazione inversa con il *glucose disposal* ($r = -0.21$ e -0.22 rispettivamente; $p < 0.0001$) ed il *disposition index* ($r = -0.45$ -0.31 rispettivamente, $p < 0.0001$), anche quando dall'analisi sono stati esclusi i soggetti IGT.

Lo studio longitudinale condotto sul campione 2 (le cui caratteristiche antropometriche e metaboliche sono riassunte nella Tabella 1) ha messo in evidenza che, al termine del follow-up medio di $5,2 \pm 0,9$ anni, l'incidenza di DM2 nei NGT 1h-high era più elevata rispetto sia ai soggetti NGT 1h-low sia a quelli con IFG isolata (16,7% vs 2,9% e 12,5% rispettivamente), ma inferiore rispetto al gruppo IGT (31,4%). Anche l'Hazard Ratio (HR) per DM2 (Tabella 1) aveva lo stesso andamento ed era più elevato nel gruppo NGT 1h-high 4,02 (95% IC 1,06 – 15,26) rispetto ai soggetti con IFG isolata (1,91, 95% IC 0,44 – 8,29). Un trend analogo, sebbene non statisticamente significativo, si evidenziava anche quando i soggetti con IFG isolata erano classificati in base al valore di glicemia a T60 in 1h-low e 1h-high.

Questo studio fornisce per la prima volta un'immagine dell'assetto metabolico (analisi cross-sectional) e del rischio a lungo termine di DM2 (analisi longitudinale) in due coorti indipendenti di uomini e donne reclutate in modo omogeneo e caratterizzate mediante dosaggi di laboratorio ottenuti in maniera rigorosa e secondo protocolli supportati

dalla letteratura. Infatti, la correlazione tra OGTT normale con valore di glicemia al T60 ≥ 155 mg/dL e un'alterazione significativa di sensibilità insulinica e funzione β -cellulare è in accordo con quanto osservato in altre popolazioni e soprattutto con i risultati al follow-up a 5 anni, eseguito su una coorte indipendente, che hanno mostrato nel gruppo NGT 1h-high un rischio di DM2 superiore a quello dei soggetti IFG, ma inferiore al gruppo IGT.

I limiti di questi risultati possono essere individuati solo nella classificazione iniziale, basata su un OGTT unico, nella mancata valutazione dell'output epatico di glucosio durante il clamp e nell'aver preso in considerazione solo soggetti di razza bianca con familiarità per DM2. D'altra parte questo è quanto per lo più accade nella comune pratica clinica ed i risultati fin qui esposti in effetti forniscono uno spunto in più per utilizzare e leggere meglio un test quotidianamente impiegato nei nostri ambulatori.

In conclusione, questi dati evidenziano come la glicemia a T60 dell'OGTT ≥ 155 mg/dL sia un parametro in grado di individuare soggetti con un rischio più alto di DM2 (verosimilmente a causa dell'alterata resistenza insulinica e della ridotta funzione β -cellulare) che presentano caratteristiche intermedie tra i soggetti con IFG isolata e quelli con IGT. Studi prospettici con un follow-up più lungo saranno utili per valutare in maniera conclusiva la reale efficacia di questo parametro nell'identificazione dei soggetti a rischio di DM2 nell'ambito dei programmi di prevenzione.

I soggetti con iperglicemia a T60 dell'OGTT hanno caratteristiche intermedie tra i soggetti con IFG isolata e quelli con IGT.

Variabile	NGT 1h-low	NGT 1h-high	IFG isolata	IGT	p
	(1)	(2)	(3)	(4)	
n (M/F)	174 (67/107)	60 (32/27)	72 (50/22)	86 (42/44)	<0.0001
Età (anni)	41 \pm 11	44 \pm 10	50 \pm 11	50 \pm 11	<0.0001*
BMI (kg/m ²)	28.4 \pm 6.3	29.4 \pm 4.4	29.2 \pm 4.6	31.8 \pm 5.3	0.002
Glicemia a digiuno (mg/dL)	86 \pm 7	90 \pm 8	105 \pm 5	98 \pm 12	<0.0001
Glicemia a 1h (mg/dL)	113 \pm 22	180 \pm 19	161 \pm 46	187 \pm 33	<0.0001
Glicemia a 2h (mg/dL)	98 \pm 19	112 \pm 20	111 \pm 19	164 \pm 17	<0.0001
Soggetti che sviluppano DM2	5	10	9	27	<0.0001
HR (95% IC) di sviluppare DM2	1 (riferimento)	4.02 (1.06-15.26)	1.91 (0.44-8.29)	6.67 (2.09-21.24)	<0.0001

I dati sono espressi come media \pm DS. Le variabili categoriche sono state confrontate mediante test χ^2 . I confronti tra i 4 gruppi sono stati fatti mediante un modello lineare generale. Il valore della p di riferisce al risultato dopo correzione per età, sesso e BMI.

*p si riferisce al risultato dopo correzione per sesso.

Caratteristiche antropometriche e metaboliche dei 392 soggetti del campione 2, stratificati in base alla classe di tolleranza glucidica secondo i criteri ADA.

Tabella 1

Nuove Evidenze nel Rischio Cardio-Vascolare del Paziente Diabetico

Luigi Laviola

*Professore associato di endocrinologia, Medicina interna, endocrinologia, andrologia e malattie metaboliche.
Dipartimento dell'emergenza e dei trapianti di organi, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"*

Qual è la relazione tra diabete e malattie cardiovascolari? La domanda può apparire ingenua o retorica. In realtà dalla ormai celebre affermazione di Grundy, secondo la quale il diabete può essere considerato una malattia cardiovascolare (Grundy SM et al, Circulation, 1999), la discussione su questo punto è aperta e molto vivace. È indubbio, infatti, che da un punto di vista epidemiologico le malattie cardiovascolari sono la causa principale di mortalità e di morbidità dei soggetti diabetici tipo 2 (Haffner SM et al, NEJM 1998), verosimilmente per l'associazione dell'iperglicemia con molteplici fattori di rischio quali ipertensione, dislipidemia, obesità viscerale (Figura 1). Quando però si passi dalla epidemiologia agli studi di intervento, il discorso si fa più complesso e articolato. Certamente ci sono evidenze, sia da osservazioni longitudinali, sia da studi clinici randomizzati, che l'approccio multifattoriale alla malattia diabetica sia efficace nel determinare una protezione significativa dalle complicanze micro- e macrovascolari (studio STENO-2), verosimilmente per l'impatto complessivo della riduzione di molteplici fattori di rischio. D'altra parte, gli studi disegnati sull'ipotesi che la terapia dell'iperglicemia e la conseguente riduzione dell'HbA1c potessero di per sé ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari non hanno dato risultati univoci. Inoltre, gli studi ACCORD, VADT e ADVANCE, che si proponevano di ottenere una riduzione dell'HbA1c al di sotto del 7%, con una strategia terapeutica intensiva, hanno dimostrato che

l'ottimizzazione del controllo glicemico non sempre ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari, e che anzi la terapia più aggressiva potrebbe in alcuni casi aumentare la mortalità totale e cardiovascolare (Giorgino et al, Ann N Y Acad Sci, 2013).

In questo contesto, si è verificata negli ultimi anni una coincidenza di situazioni che hanno ulteriormente focalizzato l'attenzione del mondo diabetologico sul rapporto tra diabete e malattia cardiovascolare.



Figura 1

scolare: da un lato, la disponibilità di nuove classi farmacologiche, quali le incretine (analoghi del GLP-1 e inibitori dell'enzima DPP-4), e più recentemente gli inibitori del trasportatore tubulare renale del glucosio (gliflozine), tutti farmaci con effetti multipli, potenzialmente benefici, non solo sulla glicemia, ma anche su altri fattori di rischio cardiovascolare. D'altra parte, le autorità regolatorie hanno richiesto per tutti i nuovi farmaci ipoglicemizzanti la verifica di condizioni molto stringenti di sicurezza cardiovascolare, da attuarsi con studi di intervento specificamente disegnati per verificare non gli effetti metabolici, ma gli outcome cardiovascolari. In pochi anni, quindi, abbiamo avuto a disposizione risultati di trial estremamente interessanti e di grande numerosità, in cui singoli farmaci sono stati testati per il loro impatto sugli eventi cardiovascolari in coorti di soggetti diabetici ad alto rischio: studio SAVOR-TIMI con saxagliptin. EXAMINE con alogliptin, ELIXA con lixisenatide, TECOS con sitagliptin, e EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin (Figura 2). Fin da prima della conclusione, questi studi sono stati accompagnati da grandi aspettative e vivaci discussioni, che si sono amplificate dopo la notifica dei risultati. Se consideriamo i trial con le increti-

ne, dobbiamo tener presente che studi pre-clinici, associati a osservazioni cliniche e metanalisi di studi clinici avevano fortemente alimentato la speranza di un effetto protettivo di tali farmaci sugli outcome cardiovascolari: ci si aspettava, infatti, che la possibilità di ottenere con un singolo farmaco effetti sulla glicemia ma anche su altri fattori di rischio (ipertensione, sovrappeso), e soprattutto l'abbattimento del rischio di ipoglicemia potessero incidere in maniera rilevante al rischio CV dei pazienti diabetici. Sulla base di tali aspettative, il risultato di assoluta neutralità sugli end-point cardiovascolari ottenuto con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e lixisenatide ha lasciato una sensazione di delusione. D'altra parte, però, va considerato che gli studi erano stati disegnati come studi di sicurezza, in una popolazione con durata di malattia significativa e con danno cardiovascolare già clinicamente evidente, e dunque che l'obiettivo degli studi è stato pienamente raggiunto. Era forse un po' troppo ottimistico immaginare che l'impiego di un farmaco anti-iperglicemizzante per alcuni anni potesse invertire la storia naturale del danno cardiovascolare nel diabetico!

Non si erano ancora spenti gli echi degli studi con le incretine, che,

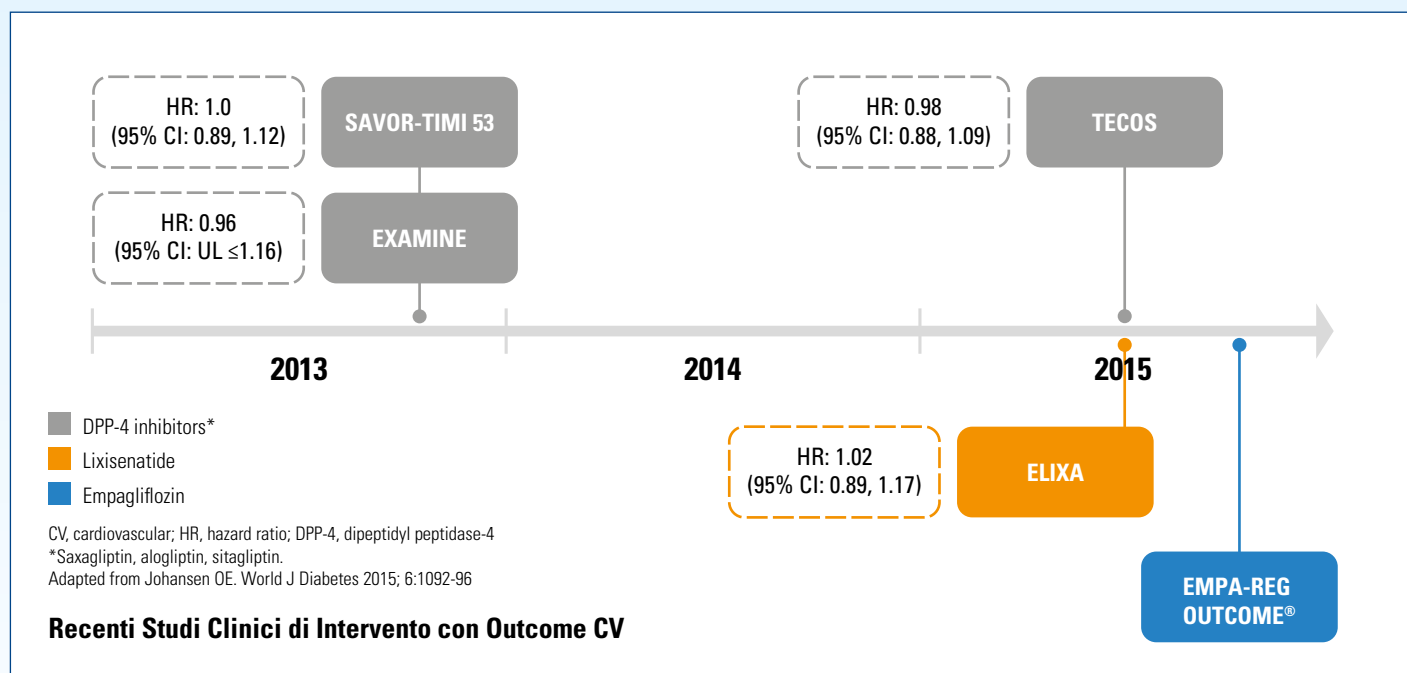


Figura 2

il 17 settembre 2015, durante il congresso europeo di diabetologia EASD, i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME sono giunti a sconvolgere nuovamente lo scenario e quelle che sembravano considerazioni acquisite (EMPAREG, NEJM, 2015). Si tratta di uno studio clinico, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco e controllato verso placebo che ha coinvolto oltre 7000 pazienti osservati per 3,1 anni. Il disegno dello studio prevedeva la valutazione dell'effetto di empagliflozin verso il placebo, associati alla terapia standard, sugli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2. I pazienti avevano una glicata media di poco superiore all'8%, la metà circa aveva durata di malattia superiore a 10 anni (Tabella 1), e tutti avevano fattori di rischio CV multipli o evidenza di malattia cardiovascolare (quasi il 50% aveva avuto un infarto, il 10% circa aveva scompenso cardiaco) (Tabella 2). Lo studio è stato disegnato per la valutazione della non-inferiorità e, se soddisfatta, della valu-

tazione di superiorità. La terapia basale comprendeva agenti ipoglicemizzanti e farmaci utilizzati per patologie cardiovascolari (inclusi gli antiipertensivi, le statine, gli antiaggreganti). Dal punto di vista metabolico, lo studio ha dimostrato nel braccio di intervento una lieve riduzione della HbA1c (ricordiamo che lo studio non aveva come obiettivo la dimostrazione dell'efficacia ipoglicemizzante, quindi la terapia dell'iperglicemia poteva essere liberamente modificata nel braccio di controllo secondo le necessità), un significativo calo di peso e una riduzione della pressione arteriosa, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca; tutti risultati in linea con le evidenze ottenute negli studi di fase 3. I dati più rilevanti sono però quelli cardiovascolari: l'impiego di empagliflozin ha determinato nel gruppo di intervento il raggiungimento dell'endpoint primario, rappresentato dal tempo intercorso fino al primo di uno dei seguenti eventi: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fata-

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Time since diagnosis of type 2 diabetes, years			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 to 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Glucose-lowering medication*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulphonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidinedione	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Insulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Mean daily dose, U**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)
Data are n (%) or mean (SD) in patients treated with ≥1 dose of study drug *Medication taken alone or in combination; **Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120			
Caratteristiche della popolazione reclutata: diabete tipo 2, età 63.2 ± 8.8 anni			

Tabella 1

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor	2307 (98.9%)	2333 (99.5%)	2324 (99.2%)
Coronary artery disease	1763 (75.6%)	1782 (76.0%)	1763 (75.3%)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1%)	1078 (46.0%)	1101 (47.0%)
History of MI	1083 (46.4%)	1107 (47.2%)	1083 (46.2%)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1%)	594 (25.3%)	581 (24.8%)
History of stroke	553 (23.7%)	535 (22.8%)	549 (23.4%)
Peripheral artery disease	479 (20.5%)	465 (19.8%)	517 (22.1%)
Single vessel coronary artery disease	238 (10.2%)	258 (11.0%)	240 (10.2%)
Cardiac failure*	244 (10.5%)	240 (10.2%)	222 (9.5%)

Data are n (%) in patients treated with ≥ 1 dose of study drug
 *Based on narrow standardised MedDRA query "cardiac failure"

Caratteristiche della popolazione reclutata: malattia cardiovascolare

Tabella 2

le o ictus non fatale. In particolare, si è osservata una riduzione dell'end-point primario composito del 14% ($p = 0,0382$) (Figura 3). Se guardiamo ai singoli determinanti dell'outcome primario, possiamo osservare che la riduzione è evidente e fortemente significativa per la mortalità cardiovascolare, mentre il risultato è neutro sugli altri due end-point (infarto non fatale e ictus non fatale) (Figura 4). La netta protezione sulla mortalità cardiovascolare, che raggiunge una riduzione del rischio pari al 38% ($p < 0,0001$) (Figura 5), farebbe ipotizzare a un impatto più diretto sulle cause miocardiche, piuttosto che sulle condizioni di patologia macrovascolare. È interessante notare, inoltre, che la protezione sulla mortalità cardiovascolare condiziona una riduzione altamente significativa della mortalità per tutte le cause, il cui rischio risulta ridotto del 32% ($p < 0,0001$) (Figura 6), con la neutralità raggiunta per la mortalità non cardiovascolare. In altre parole,

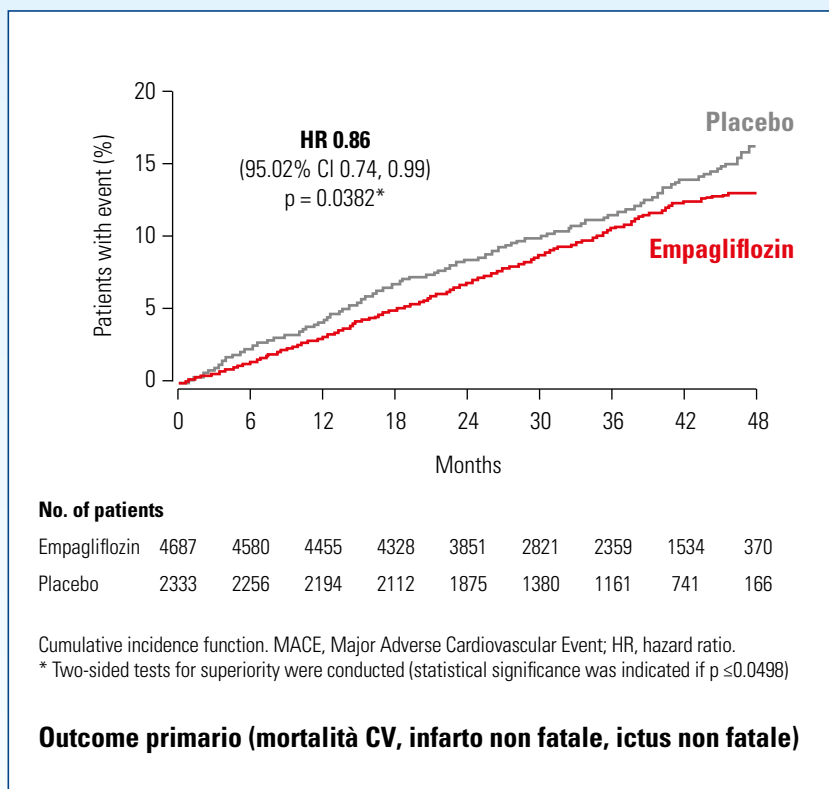


Figura 3

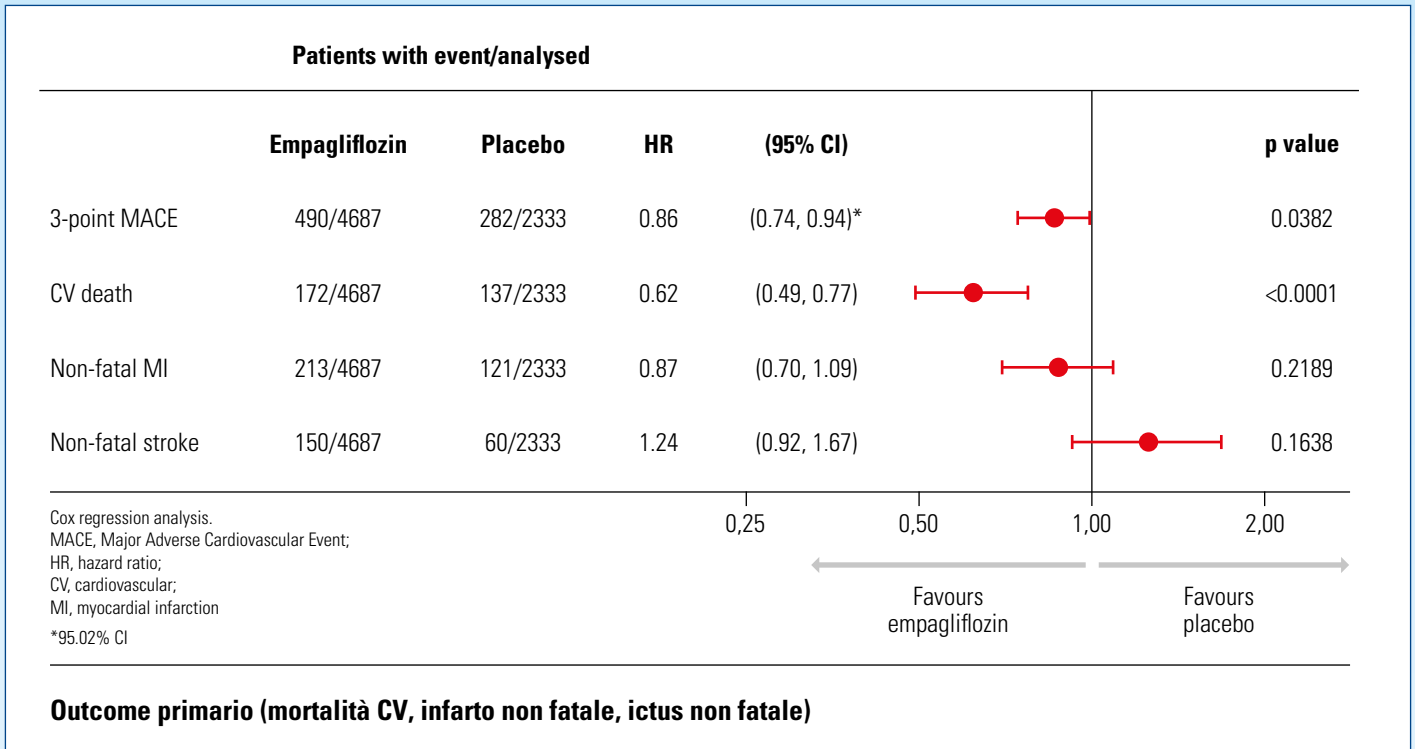


Figura 4

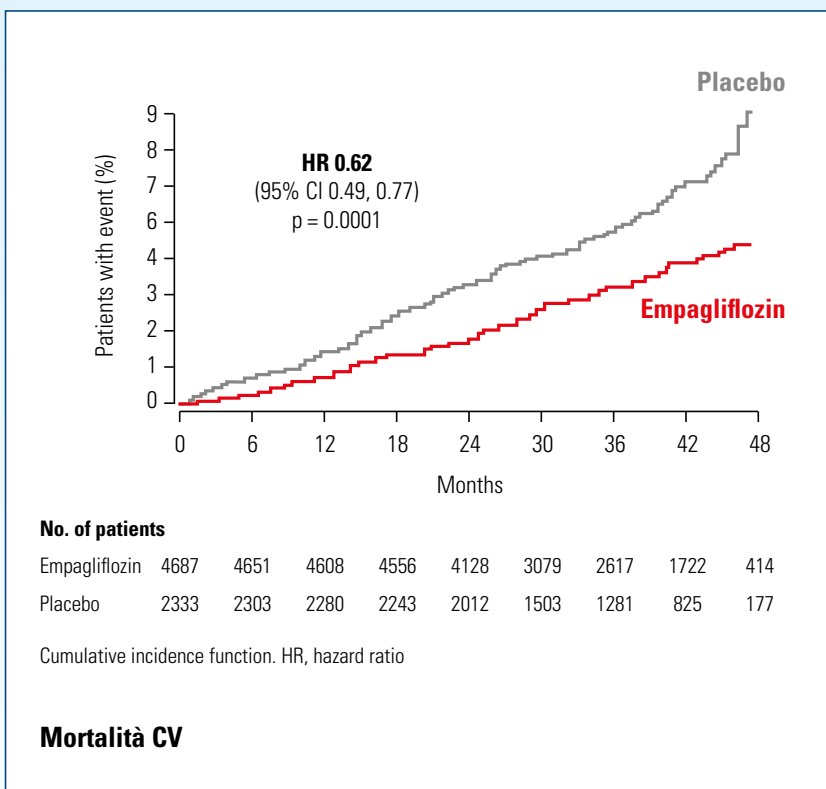


Figura 5

l'uso di empagliflozin protegge dalla morte per cause cardiovascolari, senza aumentare la mortalità da altre cause. Infine, tra gli outcome secondari pre-definiti, di particolare rilievo è la valutazione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco, alla luce sia dell'importanza di tale evento nella storia naturale della malattia diabetica, sia delle segnalazioni di lieve aumento delle ospedalizzazioni per scompenso nel braccio di intervento dello studio SAVOR-TIMI. Nell'EMPAREG il rischio di ricovero per scompenso cardiaco è risultato ridotto del 35% (p = 0,0017) (Figura 7), con una separazione tra i due bracci dello studio che è evidente già dopo poche settimane di terapia.

Come spiegare questi risultati, unici nel panorama degli studi di intervento con farmaci utilizzati per la terapia del diabete? Certamente non è possibile immaginare che una terapia di alcune settimane possa rallentare o invertire la storia naturale dell'ateroscle-

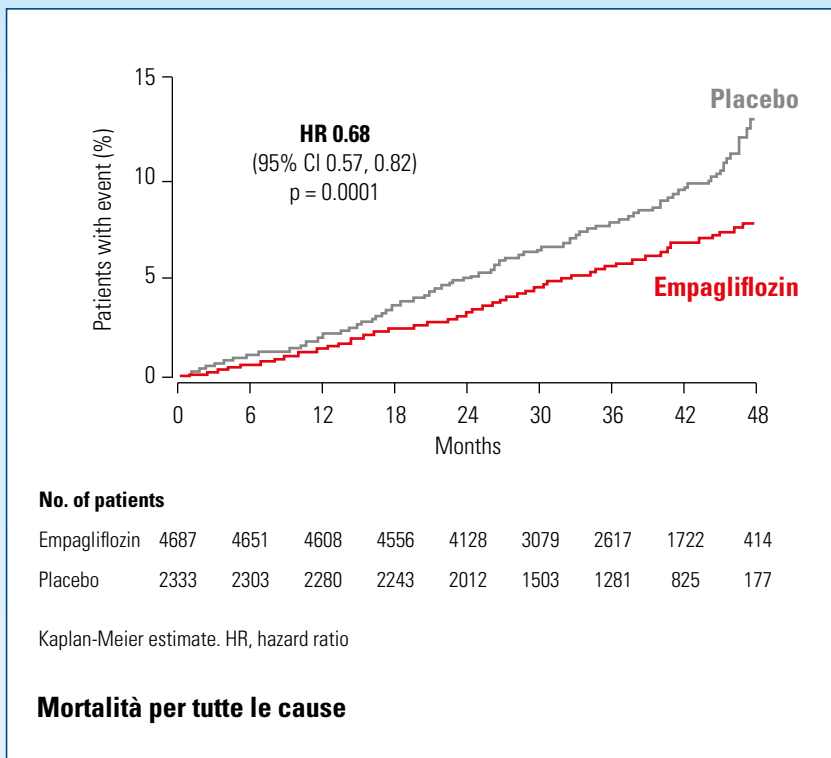


Figura 6

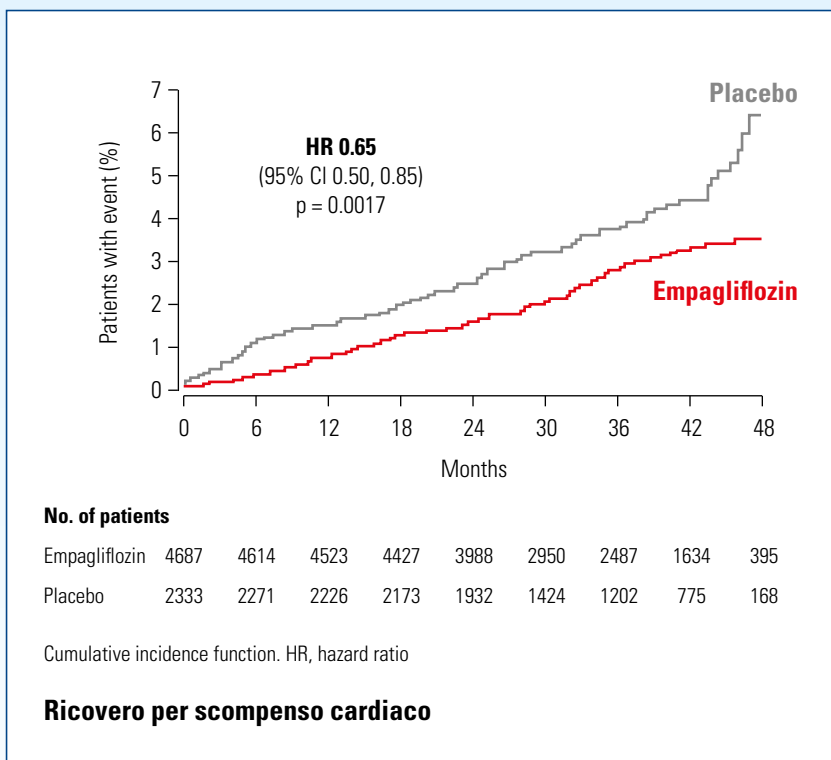


Figura 7

rosi. Evidentemente la modulazione del riassorbimento del glucosio a livello tubulare renale, lungi dall'essere semplicemente un meccanismo di "scarico" dell'eccesso di glucosio plasmatico, ha un impatto che ancora non conosciamo su una serie di fenomeni omeostatici a livello sistemico. La prima e più semplice possibilità è quella dall'effetto diuretico: la glicosuria si accompagna, per effetto osmotico, ad un aumento della diuresi, con riduzione del lavoro cardiaco e dunque dei potenziali eventi complicativi acuti di un cuore già compromesso (ricordiamo che i pazienti reclutati nello studio avevano tutti un profilo di rischio cardiovascolare molto elevato). Probabilmente, però, altri meccanismi entrano in gioco: ad esempio, per rimanere nell'ambito dell'omeostasi idrodinamica, l'effetto di empagliflozin di riduzione della pressione arteriosa, soprattutto sistolica, non è accompagnato da un aumento compensativo della frequenza cardiaca. Ciò potrebbe rappresentare un utile elemento di riflessione e di confronto con altri farmaci ipoglicemizzanti, se si pensi ad esempio al riscontro abbastanza condiviso di un lieve aumento della frequenza cardiaca nei trial con gli agonisti del recettore del GLP-1. Possiamo anche spingerci ad ipotesi fisiopatologiche nuove e di grande interesse, quali la possibilità che gli inibitori del riassorbimento tubulare del glucosio possano modulare la glucagonemia, o ai potenziali effetti sistemici della variazione dell'emodinamica intra-nefrone, o ancora alla possibilità che l'alterazione del metabolismo del glucosio possa regolare attraverso vie di segnale nuove il bilancio energetico dell'intero organismo. L'interpretazione di questi risultati di assoluto rilievo è appena cominciata, e sicuramente nuove analisi e nuovi studi ci aiuteranno a scrivere un capitolo nuovo sul rischio cardiovascolare nel diabete.

LETTURE CONSIGLIATE

AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014

BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515

Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-23

Bruno G, Merletti F, Boffetta P, et al. Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 297-301

Del Prato S. Mega-trials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* 2009; 52: 1219-1226

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; on behalf of the PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591

Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393

Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-28

Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Apr; 1281: 36-50

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman

RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373(3): 232-42

Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION Europe): a cluster randomized trial. *Lancet* 2011; 378: 156-67

Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999 Sep 7; 100(10): 1134-46

Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234

Holmann RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589

Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. The Verona Diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality. *Diabetologia* 1995; 38: 318-325

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complication Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653

Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3; 373(23): 2247-57

Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26

The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559

The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and

vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572

The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22

The Emerging Risk Factors Collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-41

Turnbull F, Zoungas S. Intensive glucose-lowering therapy in people with type 2 diabetes: what do we learn from a new meta-analysis of randomized controlled trials? *Evid Based Med* 2012; 17: 98-9

UKPDS 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). *Lancet* 1998; 352: 837-853

White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-35

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26; 373(22): 2117-28

Efficacia e sicurezza del trattamento con agonisti recettoriali del GLP-1 in somministrazione settimanale nel lungo termine

Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study

Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z and Milicevic Z.
Diabetes Obes Metab 2015 Sep; 17 (9): 849-58.

Ilaria Dicembrini

Il diabete mellito tipo 2 data la sua cronicità richiede trattamenti farmacologici in grado di mantenere un adeguato controllo glicemico nel lungo termine. Questo studio clinico randomizzato di fase III ci fornisce, in questo lavoro pubblicato su DOM, i dati a lungo termine per quanto riguarda il profilo di efficacia e sicurezza del trattamento con dulaglutide, un agonista recettoriale del GLP-1 a somministrazione settimanale, in confronto all'inibitore di DPP-4 sitagliptin in un campione di 1098 pazienti diabetici tipo 2 in non adeguato controllo con metformina. Per quanto concerne il profilo di sicurezza, particolare attenzione è stata riservata all'analisi degli eventi di possibile pertinenza pancreatica, e agli effetti sui livelli circolanti di calcitonina e sugli eventi cardiovascolari insieme ai principali fattori di rischio cardiovascolare (profilo pressorio e lipidico). Nel corso dello studio sono stati anche titolati ed analizzati, in caso di positività, gli anticorpi anti-dulaglutide. La popolazione analizzata è stata randomizzata a trattamento con dulaglutide 1,5 mg/settimana, dulaglutide 0,75 mg/settimana, sitagliptin 100 mg/die o placebo con un rapporto 2:2:2:1. L'età media dei pazienti arruolati era sostanzialmente bassa (54 anni), per metà maschi (47%), con lieve obesità (BMI medio 31 kg/m²) e con una durata media della malattia diabetica di circa 7 anni. Il valore medio di HbA1c al basale era di 8,1%. I dati precedentemente pubblicati hanno mostrato che la massima efficacia del trattamento sia con antagonista del

recettore del GLP-1 (GLP-1RA) che con inibitori di DPP-4 (DPP-4i) si raggiunge dopo tre mesi.

I dati a due anni dall'inizio del trattamento confermano la superiorità di efficacia in termini di riduzione dei livelli di HbA1c per dulaglutide (entrambi i dosaggi) versus sitagliptin (Figura 1A). L'andamento del peso nei gruppi in trattamento con dulaglutide ha messo in evidenza un parziale recupero ponderale a partire dalla 78^a settimana di trattamento, tanto che a due anni dall'inizio della terapia soltanto il dosaggio di 1,5 mg/settimana mantiene una significativa differenza rispetto al gruppo trattato con sitagliptin (Figura 1B). Da sottolineare a questo riguardo il minore, ma comunque costante e progressivo nel tempo, calo ponderale dei pazienti in trattamento con DPP-4i. Non sono stati riscontrati effetti diversi su marker di insulinosensibilità (HOMA2-%S) mentre il trattamento con dulaglutide è risultato associato ad un significativo miglioramento della funzione β cellulare (stimata mediante HOMA2-% β) rispetto a quanto osservato con sitagliptin. L'incidenza di eventi avversi gravi è stata del tutto sovrapponibile mentre eventi avversi, in particolare gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea), sono stati registrati più frequentemente nei pazienti in trattamento con dulaglutide. L'incidenza di questi eventi ha mostrato una chiara correlazione con il tempo di esposizione, passando dal 9-15% nelle prime due settimane, all'1-6% tra la settimana 6 e 52 e all'1-4% tra la settimana 52 e 104 di trattamento. In più, soltanto meno del 3% degli eventi riportati è stato definito grave. Nessun episodio di ipoglicemia grave è stato riportato, senza differenze tra i diversi gruppi nemmeno per quanto riguarda l'incidenza di ipoglicemie lievi, sostanzialmente bassa. Sul versante pancreatico due pancreatiti sono state riportate nel gruppo in trattamento con sitagliptin versus nessun evento nei gruppi trat-

Lo studio AWARD-5 conferma l'efficacia maggiore del trattamento con GLP-1RA versus DPP-4i sulla riduzione di HbA1c

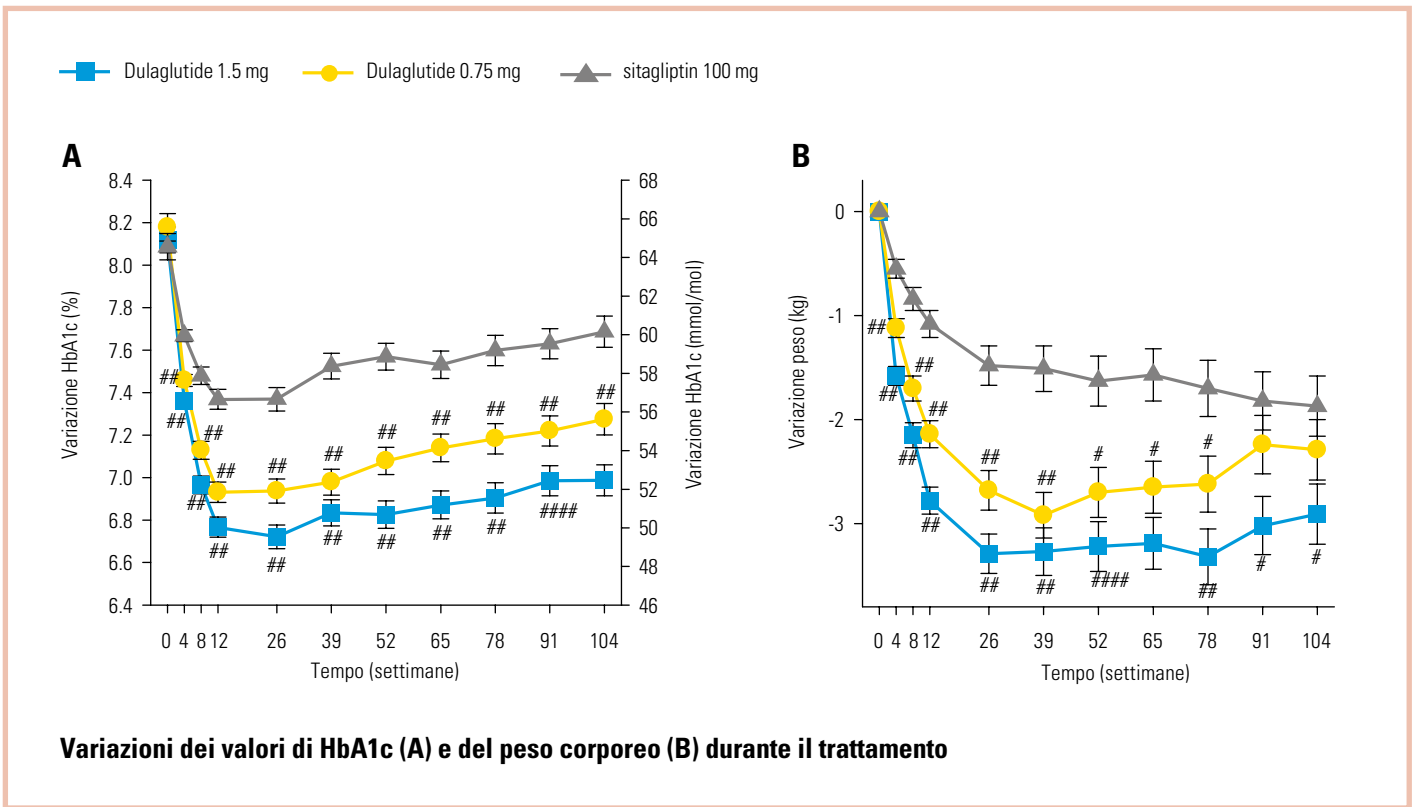


Figura 1

tati con dulaglutide. L'analisi degli enzimi pancreatici ha mostrato un loro aumento nel corso del trattamento con incretine, aumento che per lipasi e amilasi totale e pancreatica è stato superiore con dulaglutide versus sitagliptin. L'analisi dei dati ritenuti clinicamente rilevanti, cioè con valori superiori a tre volte il limite superiore di normalità, non ha messo in evidenza differenze tra i gruppi di trattamento. Nello studio è stato riportato un caso di diagnosi di carcinoma papillare in corso di trattamento con dulaglutide, senza alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda i livelli circolanti di calcitonina. I dati a due anni confermano un aumento, lieve, ma significativo, della frequenza cardiaca con GLP-1RA versus DPP-4i. Non sono state riportate differenze nell'incidenza di eventi cardiovascolari. Da sottolineare come il trattamento con dulaglutide si associ ad una bassa incidenza di anticorpi neutralizzanti anti-dulaglutide (1,3% dei trattati). Si sottolinea inoltre come l'elevata percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio (circa il 40% a

due anni) sia da attribuire probabilmente alla durata del follow-up in quanto benché elevata tale percentuale è comunque inferiore a quella registrata in altri studi a lungo termine, quale ad esempio il LEAD-3 con liraglutide, e non è quindi da considerarsi dovuta ad effetti specifici dei trattamenti analizzati nel presente studio.

Soltanto la dose settimanale di dulaglutide pari a 1,5 mg si associa nel lungo termine ad una riduzione ponderale significativamente maggiore rispetto a sitagliptin (meno 3 kg circa).

L'analisi del profilo di sicurezza del trattamento con dulaglutide a lungo termine conferma i dati già presenti in letteratura relativi a periodi più brevi, con un ottimo rapporto costo-benefici.

Perdere una notte di sonno potrebbe avere effetti a lungo termine sul controllo metabolico

Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men

Cedernaes J, Osler ME, Voisin S, Broman JE, Vogel H, Dickson SL, Zierath JR, Schiöth HB and Benedict C
J Clin Endocrinol Metab, September 2015; 100 (9): E1255–E1261.

Marta Letizia Hribal

È noto che i lavoratori turnisti presentano un aumentato rischio per patologie metaboliche ed è plausibile che tale aumento sia mediato a livello molecolare da una alterata regolazione dei "geni orologio", la cui espressione varia ciclicamente nell'arco delle 24 ore e per i quali è stato dimostrato un ruolo nel controllo dell'omeostasi metabolica a livello periferico. In questo studio gli Autori si sono proposti di caratterizzare come vari l'espressione dei geni orologio nei tessuti periferici di soggetti sottoposti a privazione acuta da sonno, per mimare la situazione nella quale si trovano i turnisti che devono effettuare lunghe veglie notturne durante il proprio turno di lavoro. Il disegno dello studio prevedeva due sessioni sperimentali, condotte a distanza di almeno 4 settimane l'una dall'altra: nella prima sessione i soggetti accedevano al laboratorio, in una condizione di parziale digiuno, venivano lasciati dormire per 8 ore e 30 (dalle 22.30 alle 7.00 del mattino successivo) la prima notte e gli venivano forniti 3 pasti nelle 24 ore successive equamente suddivisi per fornire ciascuno 1/3 delle calorie necessarie al singolo individuo (calcolate applicando l'equazione di Harris-Benedict). Durante la giornata i soggetti effettuavano due passeggiate di 15 minuti, sotto il controllo degli sperimentatori; la notte successiva essi venivano mantenuti svegli e digiuni e controllati costantemente dalle 22.30 della seconda sera alle 7.00 del mattino successivo. Al termine della notte di veglia venivano effettuati prelievi per misurare i livelli di cortisolo e biopsie di tessuto muscolare e di tessuto adiposo sottocutaneo. I soggetti venivano sottoposti inoltre ad una curva da carico di glucosio, intorno alle 9 della seconda mattinata. La seconda sessione si svolgeva come la prima, ma ai soggetti veniva concesso di dormire anche durante la seconda notte; questa sessione comprendeva quindi due notti di riposo (8 ore e 30 per notte) ed una giornata di permanenza nel laboratorio. Lo studio è stato condotto con un disegno cross-over in base al quale metà dei soggetti, scelti in modo random, venivano prima sottoposti alla sessione comprendente la notte di veglia e poi a quella con le due notti di sonno e l'altra metà veniva sottoposta alle due sessioni in ordine inverso. Le concentrazioni sieriche di cortisolo e la tolleranza glucidica, valuta-

La privazione di sonno, anche per una sola notte, provoca modifiche nel profilo epigenetico dei tessuti periferici

ta tramite curva da carico di glucosio, sono risultate ridotte dopo la veglia. La valutazione dei livelli di metilazione dei geni orologio nei tessuti periferici ha rivelato inoltre un aumento della metilazione nel promotore del gene CRY1 (+4%; $P=0,026$) ed in due regioni coinvolte nella regolazione dell'espressione di PER1 (+15%; $P=0,036$; +9%; $P=0,026$) nel tessuto adiposo; al contrario nelle biopsie di tessuto muscolare non sono state osservate variazioni del grado di metilazione, ma è stata riscontrata una ridotta espressione degli mRNA di CRY1 (-22%; $P=0,047$) e di BMAL1 (-18%; $P=0,033$). Questi risultati dimostrano quindi che la privazione di sonno può indurre variazione nei livelli di espressione di specifici geni orologio in tessuti periferici, importanti nella regolazione dell'omeostasi metabolica, quali il tessuto adiposo ed il tessuto muscolare. Tali alterazioni sono mediate da modificazioni epigenetiche ed è interessante sottolineare come sia stato recentemente dimostrato che altri interventi con un effetto diretto sull'omeostasi metabolica, quale ad esempio l'esercizio fisico, agiscono modificando il profilo epigenetico; queste osservazioni mettono in dubbio la convinzione, consolidata negli ultimi anni, che le modifiche epigenetiche siano resistenti alle variazioni ambientali nel breve termine. Il principale limite di questo studio è rappresentato dal fatto che le condizioni sperimentali utilizzate non rendono possibile distinguere gli effetti dell'esposizione continua alla luce da quelli dovuti alla privazione di sonno, infatti nella sessione di veglia le luci erano tenute accese tutta la notte, mentre durante i periodi di sonno i soggetti si trovavano in stanze buie. Gli Autori sottolineano come il loro scopo fosse quello di mimare le condizioni nelle quali si trovano i turnisti che, nella maggior parte dei casi, svolgono il turno di notte in

Queste alterazioni potrebbero essere alla base dell'aumentato rischio per patologie metaboliche descritto nei lavoratori turnisti

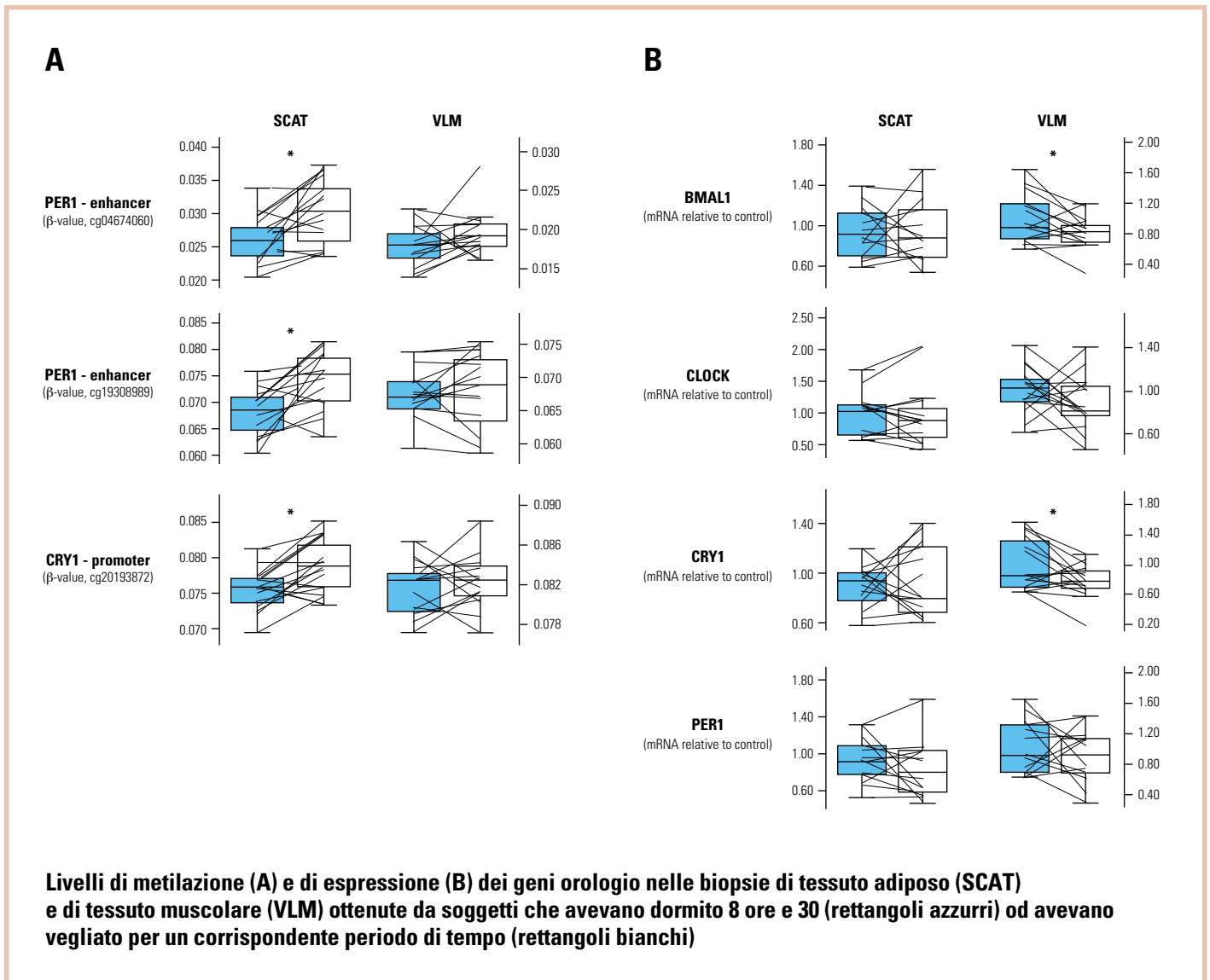


Figura 1

luoghi illuminati; ma da un punto di vista sperimentale sarebbe stato interessante, e fattibile, disegnare un protocollo che permettesse di differenziare tra l'effetto dell'esposizione continua a fonti luminose e quello della deprivazione di sonno in quanto tale. Altro importante limite è costituito dal fatto che le biopsie muscolari e di tessuto adiposo sono state effettuate esclusivamente al mattino e non è quindi possibile trarre conclusioni sull'effetto della veglia prolungata

sull'andamento dei livelli di espressione e metilazione dei geni orologio nel corso delle 24 ore. Nonostante tali importanti limitazioni, i dati di questo studio dimostrano come una singola notte di veglia e di esposizione continua alla luce sia sufficiente per modificare il profilo trascrizionale ed epigenetico in modo tessuto specifico, contribuendo a suggerire un possibile meccanismo alla base delle alterazioni metaboliche frequentemente osservate nei lavoratori turnisti.

Controllo glicemico e rischio di eventi cardiovascolari o morte dopo bypass aorto-coronarico in pazienti con diabete tipo 1

Glycemic Control in Type 1 Diabetes and Long-Term Risk of Cardiovascular Events or Death After Coronary Artery Bypass Grafting

Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, Kuhl J, Sartipy U.
JACC. Vol. 66, NO. 5, August 2015; 535-43.

Ilaria Malandrucchio

I pazienti affetti da diabete di tipo 1 (DM1) hanno un alto rischio di eventi cardiovascolari e questi si presentano in età più precoce rispetto alla popolazione generale (fino a 10-15 anni prima rispetto ai pazienti non diabetici). Tra i pazienti con malattia coronarica multivasale che si sottopongono a intervento di rivascularizzazione, circa il 25% è affetto da diabete e la presenza di questa patologia aumenta il rischio di andare incontro ad eventi avversi cardiovascolari e morte dopo la procedura rispetto ai pazienti non diabetici.

Nei pazienti con diabete tipo 1 e malattia coronarica, l'associazione tra controllo glicemico e esiti cardiovascolari dopo l'intervento di rivascularizzazione non è ancora chiara, per questo gli autori si sono chiesti se il livello di controllo glicemico potesse predire l'esito in termini di eventi cardiovascolari dopo l'intervento di bypass aorto-coronarico (CABG).

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare, nei pazienti con DM1, l'associazione tra i livelli di l'emoglobina glicosilata (HbA1c) prima dell'intervento di CABG primario isolato in elezione e mortalità per tutte le cause, l'infarto del miocardio, l'insufficienza cardiaca, l'ictus, o un nuovo intervento di rivascularizzazione. Lo studio osservazionale è stato condotto in Svezia e ha incluso 764 pazienti con DM1 che si sono sottoposti a CABG primario isolato in elezione tra il 1997 e il 2012. I pazienti sono stati divisi in cinque gruppi sulla base del valore di HbA1c preoperatorio: HbA1c $\leq 7,0\%$; tra 7,1% e 8,0%; tra 8,1 % e 9,0 %, tra 9,1% e 10,0%, e $>10,0\%$. L'end-point primario era la mortalità per tutte le cause e eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE *major adverse cardiovascular events*), definiti come ri-ospedalizzazione per infarto miocardi-

co, ictus, insufficienza cardiaca o ripetuta rivascularizzazione. Nel corso di un follow-up di 4,7 anni 334 pazienti (44%) erano deceduti o avevano avuto un MACE con un tasso di incidenza di 82 eventi/1000 persone per anno; l'età media era più alta nella categoria di pazienti con più bassi livelli di HbA1c preoperatoria. La percentuale di donne era maggiore nel gruppo con controllo glicemico scarso (HbA1c $> 10,0\%$). La mortalità precoce (intesa come morte entro i primi 30 giorni della procedura chirurgica) per le cinque categorie di pazienti sulla base dei valori di HbA1c era rispettivamente del 5,6%, 1,1%, 1,7%, 1,4% e 1,5%.

Dalla prima analisi dei dati non è emersa alcuna associazione significativa tra il livello preoperatorio di HbA1c e morte o MACE, mentre dopo correzione per età e sesso, i pazienti con alti livelli di HbA1c (vale a dire quelli con più scarso controllo glicemico) presentavano un rischio significativamente più alto di morte o MACE rispetto ai pazienti con più bassi livelli di HbA1c ($\leq 7,0\%$). L'andamento della sopravvivenza libera da morte o MACE, dopo correzione per età, è mostrata nella figura 1.

In pazienti con controllo glicemico molto scarso, il rischio di morte o di MACE era più che raddoppiato rispetto a quello dei

I pazienti affetti da diabete di tipo 1 hanno un alto rischio di eventi cardiovascolari e questi si presentano fino a 10-15 anni prima rispetto all'età in cui si presentano nei pazienti non diabetici.

Nei pazienti con diabete tipo 1 lo scarso controllo glicemico prima dell'intervento di CABG è associato con un aumento del rischio a lungo termine di morte o di MACE.

pazienti con bassi livelli di HbA1c preoperatori (<7.0%). Dopo correzione l'HR (95% IC) per morte o MACE nei pazienti con livelli di HbA1c: ≤7,0% e compresi tra 7,1% e 8,0%; 8,1% e 9,0%; 9,1% e 10,0%, e >10,0% era rispettivamente 1,34 (0,82 – 2,21), 1,59 (1,00 – 2,54), 1,73 (1,03 – 2,90), e 2,25 (1,29 – 3,94). Come mostrato nella figura 2, un piccolo aumento del rischio è stato osservato nell'intervallo di HbA1c compreso tra 6,0% e 8,5 %, mentre un forte aumento del rischio di morte o MACE è stato osservato per ogni aumento dell'1% di HbA1c a partire da valori di HbA1c >8,5 %. Quando HbA1c è stata utilizzata come una variabile continua, l'HR di incremento di 1% dell'HbA1c è stato 1,18 e 95% CI 1,06–1,32. Il numero di pazienti che sono stati ospedalizzati almeno una volta per ipoglicemia dopo CABG è stato per ogni gruppo rispettivamente: 10%,7,9%,8,1%, 13% e 17%.

Precedenti studi avevano esaminato l'impatto dell'HbA1c pre-operatoria come fattore di rischio per la mortalità a lungo termine dopo CABG, tuttavia nella maggior parte di questi studi la distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2 non era chiara. In questo lavoro, invece, sono stati arruolati esclusivamente pazienti affetti da DM1 e sono stati osservati per un periodo relativamente lungo di follow-up, tuttavia non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di insulina e altri farmaci, l'eventuale presenza di comorbilità e/o complicanze microvascolari e, come in qualsiasi studio osservazionale, non possiamo escludere che possano essere presenti fattori confondenti in grado di influenzare i risultati.

In conclusione, lo scopo dello studio è stato quello di indagare se il compenso metabolico prima dell'intervento di CABG valutato con l'emoglobina glicosilata avesse un potere predittivo sugli eventi cardiovascolari o la morte dopo l'innesto di bypass coronarico nei pazienti con DM1 in un periodo di follow-up di 4,7 anni. Dal lavoro è emerso che livelli più alti di HbA1c preoperatori sono associati ad un aumentato rischio di morte o MACE, quindi lo scarso controllo glicemico prima del CABG è stato associato con un aumento del rischio a lungo termine di morte o di MACE. Questi dati sottolineano l'importanza di raggiungere e mantenere un adeguato controllo del diabete nei pazienti affetti da DM1.

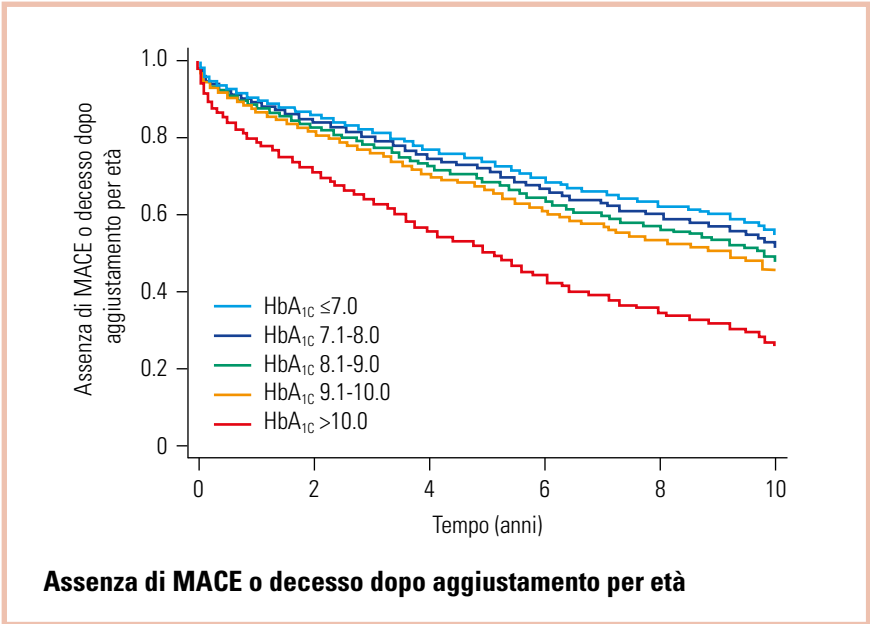


Figura 1

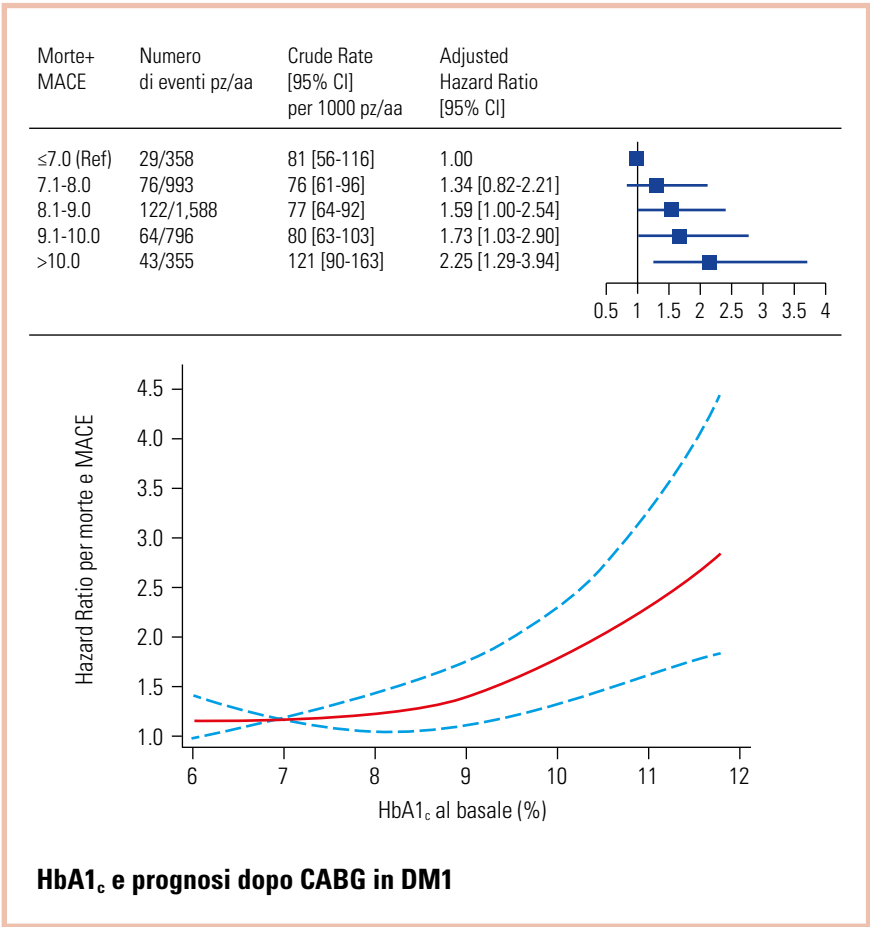


Figura 2

Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2

Prendersi cura del paziente oggi, pensando al suo domani



 **Trajenta**[®]
linagliptin

 **Jentaduetto**[®]
linagliptin/metformina cloridrato

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse Prezzo € 61,90

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

Classificazione ai fini della fornitura:

Medicinali in classe A soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL).

Prescrizione dei medicinali soggetta a piano terapeutico unico, disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

UN
TRATTAMENTO
ADATTO A

ME

PREZZO 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

Medicinale in Classe A.
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL). Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT).

Jardiance® 
(empagliflozin)