

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno IV - N. 2, 2015
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

SGLT2 inibitori: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete

Anna Solini

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **Chirurgia bariatrica vs terapia medica per il trattamento del diabete in pazienti obesi: un confronto alla pari?**

Angelo Cignarelli

Adjustable Gastric Band Surgery or Medical Management in Patients with Type 2 Diabetes: a Randomized Clinical Trial
Ding SA et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr 24;jc20151443. [Epub ahead of print]

7 **Caratterizzazione della massa ventricolare sinistra in soggetti a rischio per diabete tipo 2 identificati mediante i livelli di HbA1c secondo i criteri dell'American Diabetes Association**

Patrizia Di Fulvio

Characterization of left ventricular mass in individuals at risk for type 2 diabetes identified by HbA1c levels according to the American Diabetes Association criteria
Sesti G et al. *International Journal of Cardiology* 179 (2015): 211-213

9 **E' possibile avere una panoramica degli effetti cardiometabolici degli inibitori della DPP-4 in base ai risultati degli studi clinici e sperimentali finora condotti?**

Ilaria Dicembrini

DPP4 in Cardiometabolic Disease Recent Insights From the Laboratory and Clinical Trials of DPP4 Inhibition
Zhong J et al. *Circ Res.*2015;116:1491-1504

11 **Un passo avanti verso il pancreas artificiale: chiarito un nuovo meccanismo alla base della maturazione delle beta-cellule pancreatiche**

Marta Letizia Hribal

DNA methylation directs functional maturation of pancreatic β cells
Hawman S et al. *J Clin Invest.* 2015 Jun 22. pii: 79956. doi: 10.1172/JCI79956

13 **Il tipo di diabete gioca un ruolo sulla prognosi a lungo termine dopo bypass aortocoronarico?**

Ilaria Malandrucchio

Long-Term Prognosis in Patients With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Grafting
Holzmann MJ et al. *Journal Of The American College Of Cardiology.* Vol. 65, No. 16, 2015 April 28, 2015:1644-52

Beyond Glycemia

Anno IV - N. 2, 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 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,

il leading article di questo secondo numero dell'anno tratta un argomento di grande attualità: le possibilità terapeutiche offerte da una nuova classe di farmaci, gli SGLT2 inibitori, recentemente entrata a far parte dell'armamentario terapeutico del diabete mellito tipo 2. Come evidenziato dalla professoressa Solini, gli inibitori del co-trasportatore SGLT2 sono farmaci molto promettenti in quanto consentono di ridurre l'iperglicemia nei pazienti attraverso un meccanismo d'azione indipendente da secrezione e azione dell'insulina, ciò consente di utilizzarli in tutte le fasi della storia naturale della malattia. Poiché tali farmaci determinano comunemente un calo ponderale, potrebbero inoltre rivelarsi particolarmente indicati nel caso di pazienti in sovrappeso o obesi. Inoltre gli inibitori di SGLT2 hanno un particolare potenziale nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e sovrappeso in trattamento insulinico, l'associazione di questi farmaci consente infatti di ridurre la dose di insulina, migliorare il compenso glicemico e favorire il calo ponderale. Essi rappresentano quindi, come ben spiegato nel leading article, un ulteriore importante strumento a disposizione del clinico nella gestione del paziente con diabete tipo 2.

Gli aggiornamenti dalla letteratura completano il numero trattando anch'essi argomenti di interesse ed attualità. Nel primo commento il dr. Cignarelli presenta un confronto tra approccio chirurgico tra-

mite bendaggio gastrico ed approccio clinico nel trattamento del diabete di tipo 2, mettendo in evidenza come il primo approccio non sia privo di complicanze e come gli outcome cardiovascolari e di mortalità a lungo termine delle procedure bariatriche restino ancora da chiarire. Nel secondo articolo, Patrizia Di Fulvio riassume i dati di uno studio italiano che ha caratterizzato il rischio cardiovascolare di una popolazione identificata come prediabetica in base ai valori di emoglobina glicata. Lo studio dimostra come l'emoglobina glicata rappresenti un parametro di facile misurazione più efficace della più laboriosa curva da carico orale di glucosio nell'individuare soggetti a rischio di diabete, con profilo cardio-metabolico alterato. Nel terzo commento la dr.ssa Dicembrini riassume interessanti dati sugli effetti extraglicemici dei farmaci inibitori della DPP-4, sottolineando come tali effetti siano strettamente correlati alle caratteristiche cliniche dei pazienti. Nel quarto articolo, Marta Letizia Hribal descrive un meccanismo di recente identificazione alla base della maturazione delle beta-cellule pancreatiche; come evidenziato dalla dr.ssa Hribal, la comprensione di questi meccanismi rappresenta un passo avanti verso la generazione del pancreas artificiale. In conclusione del numero, la dr.ssa Malandrucco commenta un lavoro che evidenzia come il tipo di diabete influenzi la prognosi a lungo termine dopo bypass coronarico.

Buona Lettura!

Il Board Scientifico

Chirurgia bariatrica vs terapia medica per il trattamento del diabete in pazienti obesi: un confronto alla pari?

Adjustable Gastric Band Surgery or Medical Management in Patients with Type 2 Diabetes: a Randomized Clinical Trial

Ding SA, Simonson DC, Wewalka M, Halperin F, Foster K, Goebel-Fabbri A, Hamdy O, Clancy K, Lautz D, Vernon A, Goldfine AB
J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr 24;jc20151443. [Epub ahead of print]

Angelo Cignarelli

Nel 2001 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'indicazione al bendaggio gastrico (LAGB) in pazienti obesi con un indice di massa corporea (BMI) > 40 kg/m², o un BMI di almeno 35 kg/m² in presenza di comorbidità correlata all'obesità (diabete mellito o ipertensione). Successivamente, nel 2011, a seguito della pubblicazione di uno studio in aperto non randomizzato, l'indicazione è stata estesa anche ai soggetti con BMI tra 30 e 34 kg/m² e comorbidità correlate all'obesità. I rischi ed i benefici della chirurgia bariatrica rispetto alla terapia medica non chirurgica per i pazienti obesi affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2), in particolare per quelli affetti da obesità di grado non estremo, sono oggetto di crescente interesse. Inoltre, le indicazioni per la terapia chirurgica rispetto alla modifica dello stile di vita e/o al-

l'approccio farmacologico per la gestione del diabete di tipo 2 (T2D) restano tuttora controversi.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare il trattamento del diabete mellito tramite un approccio chirurgico bariatrico mediante LAGB con un programma medico intensivo di gestione del peso in pazienti affetti da DM2 (IMWM).

Questo studio prospettico, randomizzato, della durata di 12 mesi è stato condotto su una coorte di pazienti diabetici con diagnosi recente e che non presentavano complicanze legate al diabete; i 55 pazienti arruolati, di età compresa tra 21 e 65 anni, con un BMI tra 30 e 45 kg/m² e diagnosi di DM2 entro un anno dall'arruolamento sono stati randomizzati a LAGB o ad IMWM. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione metabolica al basale, al raggiungimento di un calo ponderale del 10% del peso corporeo o a 3 mesi, ed infine a 12 mesi. Come end-point primario

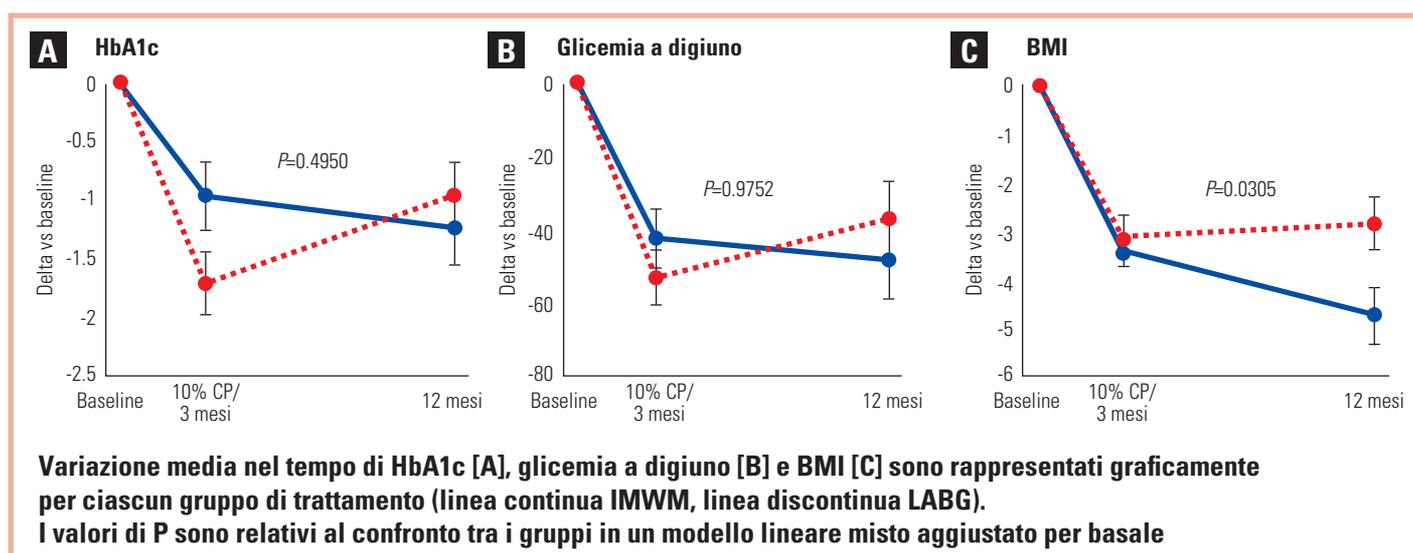


Figura 1

dello studio è stata considerata la percentuale di soggetti che raggiungevano gli obiettivi glicemici prefissati, ovvero: HbA1c < 6.5 e glicemia < 7mmol/l (126 mg/dl).

Al termine dello studio non è emersa alcuna differenza di riduzione dei livelli di HbA1c rispetto al basale tra i gruppi LAGB (-1,23 +/- 0,30%, P 0,001 vs basale) e IMWM (-0,95 +/- 0,28%, P <0,001) (fig.1). In particolare, il 33% dei pazienti del gruppo LAGB (n = 6) ed il 23% (n = 5) del gruppo IMWM hanno raggiunto un livello di HbA1c <6.5 ed una glicemia a digiuno <126 mg / dl a 12 mesi, differenza statisticamente non significativa (P = 0,457).

Il calo ponderale è risultato inizialmente sovrapponibile tra i due gruppi, sebbene il gruppo LAGB abbia mostrato un'ulteriore riduzione del peso al termine dello studio. Infatti, il gruppo LAGB ha mostrato una riduzione del peso di -13,5 ± 1,7 kg (p <0,001 vs basale) contro una riduzione di -8,5 ± 1,6 kg (p <0,001 vs basale) nel gruppo IMWM; inoltre, il gruppo LAGB ha presentato una riduzione di massa grassa maggiore di 3,6 kg rispetto al gruppo IMWM, sebbene il dato sia risultato non statisticamente significativo. La riduzione di massa magra e di circonferenza addominale sono risultate paragonabili.

Nessuna differenza tra i due gruppi è emersa per quanto riguarda riduzione di pressione arteriosa diastolica, colesterolo totale, trigliceridi, HDL o colesterolo LDL. Tuttavia, è emerso un dato interessante relativo alla pressione sistolica che, a 12 mesi, ha mostrato una riduzione rispetto al basale maggiore nel gruppo IMWM, mentre la percentuale di pazienti che ha raggiunto il target di LDL-colesterolo al di sotto di 100 mg/dl è risultata maggiore nel gruppo LAGB (83% vs 45%, P 0,019). Complessivamente, la riduzione del rischio cardio-metabolico è risultata sovrapponibile nei due gruppi (Fig. 2).

Per quanto riguarda l'influenza del calo ponderale sulla qualità della vita, i pazienti hanno mostrato basamente un punteggio moderatamente basso per una serie di parametri ottenuti mediante somministrazione di questionari di autovalutazione di salute fisica e mentale (SF-36), di impatto del peso sulla qualità della vita (IWQoL) e di problemi legati alla patologia diabetica (PAID). Il gruppo IMWM, ma non il gruppo LAGB, ha mostrato un miglioramento soprattutto del punteggio relativo alla percezione della propria salute mentale, mentre il parametro di percezione della salute fisica è risultato migliorato in maniera sovrapponibile nei due gruppi a 12 mesi. Inoltre, anche le variazioni a 12 mesi rispetto al basale del punteggio IWQoL (-14 +/- 2 vs -11 +/- 2) e del PAID (-13 +/- 2 vs -13 +/- 2) sono migliorate in maniera sovrapponibile nei due gruppi.

Il bendaggio gastrico ha effetti sul controllo del compenso glicemico, sul rischio cardio-metabolico e sulla qualità di vita del paziente sovrapponibili rispetto a quelli di un programma intensivo di gestione del diabete.

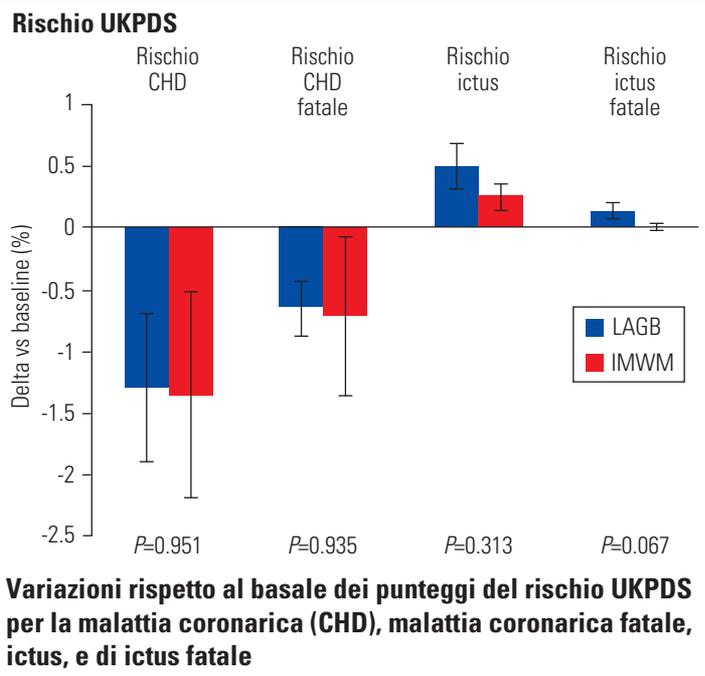


Figura 2

L'analisi degli effetti collaterali ha mostrato come il LAGB non sia totalmente privo di rischi, con un fallimento del posizionamento del bendaggio per effetto di un evento non riconosciuto in fase preoperatoria (grande ernia esofagea), e due ricoveri con una degenza superiore alla media per complicazioni post-operatorie. Tuttavia, questi eventi non hanno determinato un impatto negativo sugli outcomes auto-riportati dai pazienti.

Questo studio presenta alcuni limiti: i risultati relativi all'efficacia devono essere considerati preliminari, e non consentono la valutazione degli esiti cardiovascolari o di mortalità o di persistenza delle risposte metaboliche, a causa delle piccole dimensioni del campione e della durata non particolarmente prolungata del follow-up. Questo è un dato particolarmente rilevante se si dovesse proporre una modifica delle politiche di sanità pubblica raccomandando un intervento chirurgico come strategia terapeutica per la gestione del DM2. Inoltre, non è stato studiato l'effetto di approcci chirurgici emergenti, come la sleeve-gastrectomy, che attualmente è utilizzata con maggiore frequenza rispetto al LAGB. Infine, gli eventi avversi gravi sono risultati numericamente più frequenti nei pazienti LAGB, e gli eventuali eventi chirurgici invalidanti sono in grado di ostacolare sensibilmente i miglioramenti metabolici. Resta, quindi, da considerare questo rischio alla luce della tolleranza individuale e sociale.

Il potenziale impatto nel tempo degli espunti del bendaggio e gli outcome cardiovascolari e di mortalità a lungo termine delle procedure bariatriche restano punti ancora da chiarire.

Caratterizzazione della massa ventricolare sinistra in soggetti a rischio per diabete tipo 2 identificati mediante i livelli di HbA1c secondo i criteri dell'American Diabetes Association

Characterization of left ventricular mass in individuals at risk for type 2 diabetes identified by HbA1c levels according to the American Diabetes Association criteria

Sesti G, Fiorentino TV, Perticone M, Sciacqua A, Andreozzi F, Hribal ML, Perticone F
International Journal of Cardiology 179 (2015): 211-213

Patrizia Di Fulvio

È ormai noto che i soggetti con prediabete (alterata glicemia a digiuno, IFG, e ridotta tolleranza ai carboidrati, IGT) presentano un rischio aumentato di malattia cardiovascolare ed è stato dimostrato che i valori di glicemia a digiuno (FPG) e a 2 ore durante un test di tolleranza orale al glucosio (OGTT, 2h PG) diagnostici per IFG e IGT correlano con l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), che a sua volta rappresenta un indicatore indiscusso di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nel 2014 l'ADA (American Diabetes Association) ha proposto di utilizzare anche i valori di emoglobina glicata (HbA1c) per la diagnosi di prediabete, identificando come diagnostici per tale condizione valori compresi tra 5,7 e 6,4%, ma la predittività di questo parametro nei confronti della LVH merita un attento approfondimento, soprattutto se si considera che non esiste una piena concordanza tra OGTT e HbA1c nella identificazione dei soggetti con prediabete.

A tale scopo, gli Autori di questo lavoro italiano hanno reclutato 738 soggetti, per metà uomini, partecipanti al CATAMERI, uno studio trasversale focalizzato sul rischio cardio-metabolico in individui portatori di almeno un fattore di rischio tra sovrappeso, ipertensione, dislipidemia, disglicemia e familiarità per diabete tipo 2 (DM2). Di tutti i partecipanti sono stati registrati: i parametri antropometrici (età, BMI, circonferenza vita, abitudine al fumo, pressione arteriosa), i parametri biochimici (valori di glicemia all'OGTT, HbA1c, indice HOMA, assetto lipidico, PCR, conta dei globuli bianchi, VES, eGFR) e quelli ecocardiografici relativi alla geometria ventricolare, necessari per il calcolo della massa ventricolare sinistra (LVM) e dell'indice di massa ventricolare sinistra (normalizzata per la superficie corporea, LVMI); le valutazioni ecocardiografiche sono state ese-

guitate in cieco rispetto ai dati clinici. La popolazione in studio è stata quindi suddivisa in tre categorie in base al risultato dell' HbA1c: <5,7%, controllo; 5,7-6,4%, prediabete; ≥6,5%, diabete di neodiagnosi (Tab. 1).

I tre gruppi erano dissimili per numerosità, età, sesso e abitudine al fumo, per cui tutte le analisi eseguite sono state corrette per questi ultimi tre parametri. Analizzando i dati raccolti, gli Autori hanno evidenziato che quasi la metà dei soggetti classificati nel gruppo prediabete (gruppo 2) presentava una normale tolleranza ai carboidrati all'OGTT, mentre una discreta percentuale risultava diabetica (48,8% NGT; 35,5% IGT; 15,7% DM2): questa osservazione conferma la limitata concordanza dell'HbA1c e della 2h PG dell'OGTT nella classificazione della ridotta tolleranza glucidica.

Come mostrato nella Tabella 1, i soggetti con prediabete presentavano globalmente un quadro metabolico peggiore rispetto al controllo: BMI medio nella fascia dell'obesità con circonferenza vita (CV) più elevata, pressione arteriosa diastolica (PAD) più alta sebbene nei limiti della normalità, glicemie e indice HOMA alterati, con valori più bassi di HDL e più elevati di trigliceridi, PCR, VES e conta dei globuli bianchi.

Prendendo in considerazione poi i parametri ecocardiografici acquisiti, i soggetti con prediabete presentavano una LVM significativamente più elevata rispetto ai controlli, con una prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (LVH, valutata secondo le raccomandazioni internazionali) nettamente superiore al controllo e paragonabile al gruppo con HbA1c diagnostica per DM2. Quando gli Autori hanno analizzato la correlazione esistente tra LVMI e parametri metabolici, dopo aggiustamento per età, sesso e fumo, è emersa una correlazione positiva tra questo parametro e BMI, CV, pressione arteriosa sistolica (PAS) e PAD,

L'HbA1c è un parametro più efficace dell'OGTT nell'individuare i soggetti a rischio di diabete, con profilo cardio-metabolico alterato.

I soggetti con diagnosi di prediabete in base al valore di HbA1c presentano un aumento della prevalenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH).

	1	2	3	p (1 vs 2)
HbA1c (%)	<5,7% (457)	5,7-6,4% (248)	≥6,5% (33)	
Maschi/femmine	204/253	148/100	17/16	0,0001
Età (anni)	45±13	54±11	58±10	<0,0001*
BMI (kg/m ²)	28,6±5,8	32,5±6,4	33,9±6,1	<0,0001 [§]
Circonferenza vita (cm)	98±14	106±15	109±12	<0,0001 [§]
Fumatori/ex fumatori (%)	23/17,3	21,8/36,3	18,2/30,3	<0,0001
PAS (mm Hg)	126±16	131±15	138±18	0,24
PAD (mm Hg)	78±10	81±10	81±11	0,01
Glicemia a digiuno (mg/dL)	90,9±9,9	100,8±11,9	117,9±14,9	<0,0001
Glicemia a 1h OGTT (mg/dL)	143,8±41,9	184,8±43	234,7±52,9	<0,0001
Glicemia a 2h OGTT (mg/dL)	116,8±33	149,9±43	215,8±50,9	<0,0001
HbA1c (%)	5,3±0,22	5,9±0,19	6,8±0,26	<0,0001
NGT/IGT/DM2	361/82/14	121/88/39	4/7/22	<0,0001
Indice HOMA	2,9±1,9	4,0±3,3	6,4±5,3	<0,0001
Colesterolo totale (mg/dL)	198,3±35,2	200,3±42,1	195,2±41	0,26
HDL (mg/dL)	52,2±13,9	49,1±13,1	47,1±10,8	0,004
Trigliceridi (mg/dL)	117,2±83,1	136,5±67,3	152,2±54,2	<0,0001
PCR (nmol/L)	27,62±29,52	32,38±30,48	38,10±30,48	0,005
Globuli Bianchi (*109/mL)	6277±2343	6686±2479	7158±2146	<0,0001
VES (mm/h)	10±9	13±10	14±12	0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	112±25	102±25	99±24	0,86
LVIDD (cm)	4,91±0,48	5,00±0,50	5,03±0,42	0,47
IVS (cm)	1,03±0,18	1,15±0,18	1,16±0,17	<0,0001
PW (cm)	0,85±0,14	0,90±0,14	0,99±0,19	0,006
LVM (g)	194±61	226±63	245±72	<0,0001
LVMI (g/m ²)	102±27	116±28	127±36	0,005
RWT	0,35±0,06	0,37±0,06	0,39±0,07	0,001
LVH [n (%)]	189 (41,4%)	149 (60,1%)	23 (69,7%)	<0,0001

Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche dei soggetti inclusi nello studio, stratificati in base al valore di HbA1c

I dati sono espressi come media ± DS.

PAS: Pressione arteriosa sistolica; PAD: Pressione arteriosa diastolica;

LVM: massa ventricolare sinistra; LVMI: indice di massa ventricolare sinistra;

RWT: spessore medio della parete; LVH: ipertrofia ventricolare sinistra.

p* prediabete vs controllo: dopo correzione per sesso.

p[§] prediabete vs controllo: dopo correzione per sesso ed età.

Tabella 1

HbA1c, 1h e 2h PG all'OGTT, colesterolo totale, PCR e VES (Tab. 2). La correlazione con il livello di HDL era invece prevedibilmente inversa. Inoltre, in un modello di regressione multipla, che includeva età, sesso, BMI, fumo, HbA1c, FPG, 1h e 2h PG all'OGTT, indice HOMA, pressione arteriosa, colesterolo totale, HDL e trigliceridi, PCR e VES, il maggior contributo al LVMI risultava dato dal sesso maschile e dal BMI (con un coefficiente β rispettivamente di 0,334 e 0,320; $p < 0,0001$) e quindi da PAS, HbA1c, PCR e indice HOMA (coefficiente β rispettivamente di: 0,113; 0,097; 0,087 e 0,086; $p < 0,03$).

Variabili	Coefficiente di correlazione di Pearson (r)	p
Età (anni)	0,4	<0,0001*
BMI (kg/m ²)	0,17	<0,0001
Circonferenza vita (cm)	0,15	<0,0001
PAS (mmhg)	0,16	<0,0001
PAD (mmhg)	0,08	0,01
Glicemia a digiuno (mmol/L)	0,04	0,09
Glicemia a 1h OGTT (mmol/L)	0,09	0,01
Glicemia a 2h OGTT (mmol/L)	0,09	0,01
HbA1c (%)	0,12	0,001
Indice HOMA	0,05	0,054
Colesterolo totale (mmol/L)	0,06	0,05
HDL (mmol/L)	-0,07	0,04
Trigliceridi (mmol/L)	0,02	0,32
PCR (nmol/L)	0,14	<0,0001
Globuli Bianchi (*109/mL)	0,04	0,13
VES (mm/h)	0,07	0,04
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	0,01	0,47

Correlazione tra LVMI e variabili cardiometaboliche, corretta per età, sesso e fumo

*p: risultato dopo correzione per sesso.

Tabella 2

Questo studio, pertanto, dimostra che nei soggetti a rischio di diabete, classificati in base al livello di HbA1c, rispetto al controllo si registrino segni di rimodellamento ventricolare sinistro, dato l'aumento della massa ventricolare sinistra e dell'LVMI, anche dopo correzione per variabili come età, sesso, BMI, e indipendentemente dai valori all'OGTT. Considerando inoltre che quasi la metà dei soggetti con HbA1c alterata aveva in realtà un risultato normale all'OGTT, il dosaggio dell'HbA1c si è dimostrato più efficace dell'OGTT nel classificare i soggetti ad aumentato rischio cardio-metabolico. Questo parametro, meno costoso, più rapido e meglio tollerato dell'OGTT, prende del resto in considerazione l'andamento medio della glicemia, sia a digiuno sia nel postprandiale, del soggetto nei due-tre mesi precedenti il dosaggio, fornendo pertanto una immagine del rischio individuale di diabete che può risultare più veritiera, non influenzata dalla tempistica e dalla modalità del prelievo né da eventuali situazioni intercorrenti/farmaci assunti nei giorni precedenti l'esame. Sebbene condotto su una popolazione di etnia presumibilmente omogenea, questo studio è comunque di piccole dimensioni ed eseguito su una casistica selezionata in base ai fattori di rischio cardiovascolari. Per confermare ulteriormente la validità del dosaggio dell'HbA1c nella stratificazione del rischio, potrebbe essere utile estendere l'analisi ad una popolazione più ampia e etnie differenti, validando il modello proposto in casistiche indipendenti, non selezionate per fattori di rischio, magari stratificando per fasce di BMI. I risultati finora esposti offrono informazioni utili per individuare in maniera più efficace i soggetti a rischio di diabete, indirizzandone l'approccio clinico, e per migliorare la prevenzione cardiovascolare nella popolazione a rischio.

SGLT2 inibitori: una nuova classe di farmaci per il trattamento del diabete

Anna Solini

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa

La prevalenza del diabete tipo 2 (T2DM) è triplicata nelle ultime decadi; si stima che in Europa attualmente oltre 56 milioni di individui siano portatori noti di questa complessa patologia, e che nel 2035 si raggiungerà quota 69 milioni, circa il 10.3% della popolazione adulta (1). Negli USA, nel 2050, le proiezioni ipotizzano che un americano adulto su tre avrà il diabete, a meno che questo trend non possa, in qualche modo, essere invertito. Nel 2012 il costo economico associato a questa realtà negli USA è stato di 245 miliardi di dollari (2). Gli ipoglicemizzanti orali e l'insulina sono presidi terapeutici standard, insieme alle modificazioni dello stile di vita, nel trattamento del T2DM e delle sue complicanze. Nonostante i molti farmaci a disposizione, circa la metà dei nostri pazienti non sono a target per HbA1c, pressione e colesterolo-LDL, e circa l'80% non lo sono per nessuno di questi parametri (3). Nel tentativo di fronteggiare questa emergenza, le principali società scientifiche endocrino-metaboliche (ADA, EASD e AACE) raccomandano un approccio personalizzato, con la scelta ponderata della terapia migliore per il singolo paziente, preferendo i farmaci che comportano un basso rischio di ipoglicemia, non inducono aumento di peso corporeo, sono di facile somministrazione, maneggevoli e di costo contenuto (4, 5). Da poche settimane è disponibile anche sul mercato italiano una nuova interessante classe di farmaci, gli SGLT2 inibitori, caratterizzata da un meccanismo d'azione peculiare che mette per la prima volta il rene al centro della scena non come sede della temibile complicanza che spesso siamo chiamati a fronteggiare, ma come mezzo per migliorare il controllo metabolico dei pazienti.

Struttura, farmacocinetica, meccanismo d'azione

Il rene partecipa in modo significativo all'omeostasi del glucosio. In con-

dizioni normali essa è garantita dalla regolazione ormonale della produzione epatica di glucosio, operata essenzialmente dall'insulina con il concorso degli ormoni controregolatori, e della sua utilizzazione periferica. Il rene contribuisce al mantenimento di una glicemia stabile filtrando e riassorbendo per intero il glucosio plasmatico e partecipando, seppur marginalmente alla gluconeogenesi, che ha sede nella corticale. Nel paziente diabetico di tipo 2, una alterazione degli effetti ormonali, con una ridotta secrezione ed un difetto di azione insulinica ed un aumento del glucagone, comporta un aumento della glicemia, che raggiunge e supera la faticosa soglia dei 180 mg/dl, oltre la quale il rene non è più in grado di riassorbire l'intero carico tubulare di glucosio. Si determinano, quindi, gli effetti metabolici deleteri della glucotossicità, e il rene cerca di fornire il suo contributo alla correzione di questa condizione con la glicosuria (6). Immaginiamo, quindi, di aumentare gradualmente le concentrazioni plasmatiche di glucosio, per esempio tramite una infusione ev: il riassorbimento tubulare del glucosio aumenterà progressivamente, seguendo la linea rossa continua della Figura 1. Fino a concentrazioni plasmatiche di circa 180-200 mg/dl, tutto il glucosio filtrato viene riassorbito, e non vi è sostanzialmente escrezione. Quando il glucosio raggiunge la capacità massima di riassorbimento del tubulo, che ammonta a circa 350 mg/min/1.73 mq, che si raggiunge per glicemie di circa 180-200 mg/dl, il glucosio comincia a passare nelle urine (Fig. 1, linea blu). In realtà, non vi è un punto preciso e netto oltre al quale questo avviene, e il cosiddetto "splay" rappresenta l'escrezione urinaria di glucosio che avviene prima della saturazione (cioè del raggiungimento del T_{max}), ed è spiegata dal fatto che un certo numero di nefroni può rilasciare glucosio anche ad una soglia un po' più bassa, o altri ad una soglia un po' più alta, nonché dalla relativamente bassa affinità dei cotrasportatori.

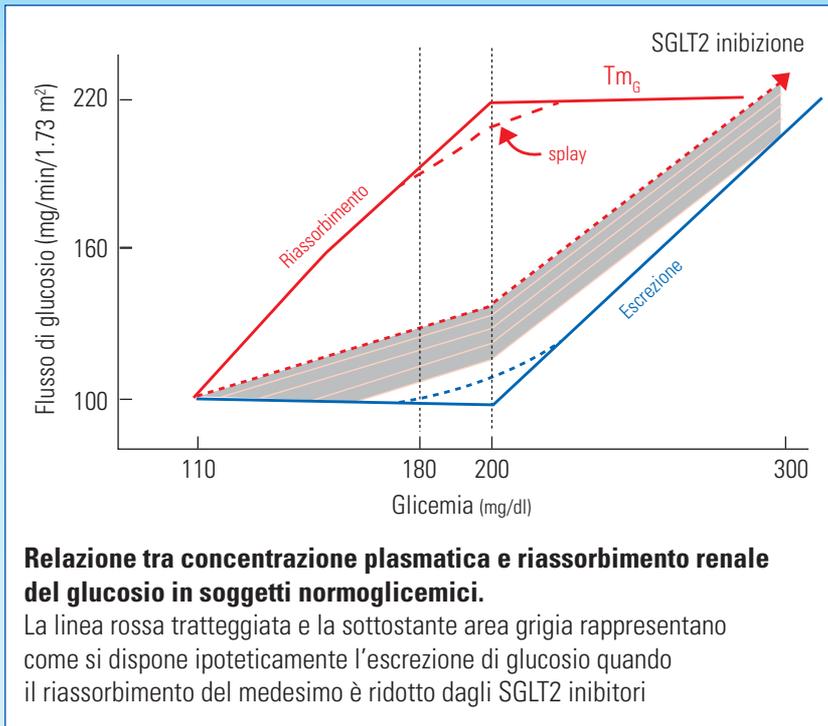


Figura 1

In condizioni normali, quindi, tutto il glucosio filtrato è riassorbito nel torrente circolatorio attraverso il tubulo contorto prossimale; la maggior parte di questo riassorbimento ha luogo nella prima parte del tubulo (segmenti S1/S2), ed è operata dal co-trasportatore di tipo 2 (SGLT2), a bassa affinità ed alta capacità. Il glucosio rimanente dopo questa prima estrazione, circa il 10% da dati ottenuti nell'animale, è riassorbito dallo co-trasportatore di tipo 1 (SGLT1) della superficie luminale delle cellule epiteliali del segmento S3 del tubulo prossimale (Fig. 2). Questi cotrasportatori sono i principali rappresentanti della famiglia SSSF (Sodium Substrate Symporter gene Family), codificati rispettivamente dai geni SLC5A2 e SLC5A1, localizzati sui cromosomi 16 e 22. Essi hanno il compito di trasferire le molecole di glucosio dal lume all'interno del citoplasma delle cellule tubulari attraverso un meccanismo secondario di trasporto attivo, con l'intervento di una Na/K ATPasi (7).

Nell'animale da esperimento, in vari modelli di diabete, è stata dimostrata una significativa correlazione tra livelli glicemici ed espressione renale di SGLT2 (8), che può essere down-regolato dalla correzione dell'iperglicemia con una infusione di insulina. Questi dati hanno ricevuto una parziale conferma anche nell'uomo, dove è stata descritta una aumentata espressione di

SGLT2 in cellule di epitelio tubulare renale raccolte dalle urine di pazienti con T2DM (9). Da quanto detto sinora, appare quindi evidente come la modulazione del riassorbimento renale del glucosio possa diventare un target terapeutico: intervenendo a questo livello, e cioè inibendo l'attività degli SGLT2, si può indurre una glicosuria di entità rilevante che può contribuire alla riduzione della glicotossicità. In realtà esiste in patologia umana un modello di riferimento: si tratta dei pazienti con glicosuria familiare, una condizione rara caratterizzata da glicosuria relativamente stabile per ogni singolo individuo ma che può variare in ragione dei carboidrati assunti con la dieta, glicemia, tolleranza al glucosio, insulinenemia ed FFA nella norma con normale metabolismo dei carboidrati, raro riscontro di ipoglicemia o ipovolemia (10).

Circa 20 anni fa un gruppo di brillanti ricercatori guidati da Luciano Rossetti documentò come la florizina, un composto con effetto diuretico osmotico isolato per la prima volta nel 1835 dalla corteccia del melo e considerato il capostipite di questa classe di composti, era in grado di ridurre la glicemia a digiuno e quella post-prandiali in animali resi precedentemente diabetici con la streptozotocina; le glicemie risalivano alla sospensione della florizina, e a questo corrispondeva un miglioramento della insulinosensibilità periferica di questi animali (11). Questa brillantissima osservazione non ebbe, purtroppo, un adeguato sviluppo clinico, perché la florizina presenta una scarsa biodisponibilità dopo somministrazione per os, è rapidamente inattivata, ha una scarsa selettività per gli SGLT2, per cui può indurre malassorbimento glucosio-galattosio; inoltre alcuni suoi derivati inibiscono anche il GLUT1, con potenziale rischio di ridotto apporto di glucosio in altri tessuti, soprattutto al cervello.

Negli ultimi 10 anni però, questo filone di ricerca ha ricevuto un nuovo vigore con l'avvento di questi nuovi farmaci, appartenenti alla classe delle gliflozine, che, rispetto alla florizina, sono caratterizzati da una altissima selettività per SGLT2 e da una maggiore potenza.

Per quanto riguarda il profilo farmacocinetico, le gliflozine attualmente disponibili sul mercato italiano (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) presentano una eccellente biodisponibilità dopo somministrazione per os, una linearità della curva dose/esposi-

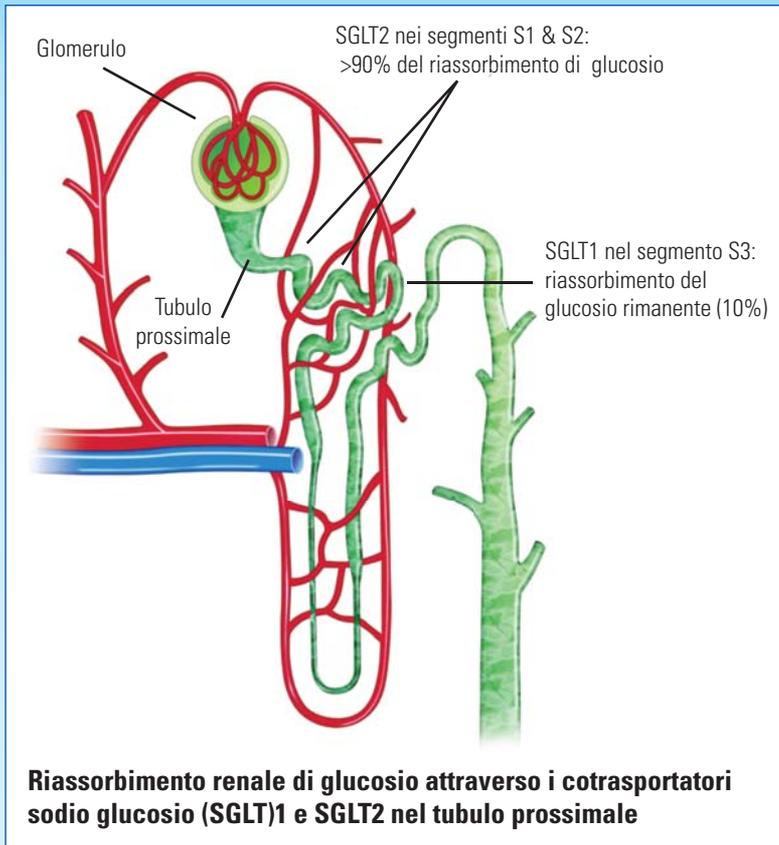


Figura 2

zione, un $t_{1/2}$ abbastanza lungo da permettere una sola somministrazione giornaliera, un basso indice di accumulo a seguito della somministrazione di dosi ripetute, assenza di metaboliti attivi, una clearance renale trascurabile, per cui non sarebbero necessari aggiustamenti della posologia in pazienti con insufficienza renale o epatica lieve o moderata (12,13); tuttavia la scheda tecnica richiede un aggiustamento posologico di empagliflozin e la sospensione di canagliflozin e dapagliflozin in presenza di insufficienza renale moderata. Possono essere somministrate indipendentemente dalla relazione con i pasti, ma se ne consiglia l'assunzione prima del primo pasto della giornata. Infatti, come documentato per canagliflozin, attraverso un effetto, se pur minimo, esercitato su SGLT1, possono contribuire a ridurre le escursioni glicemiche post-prandiali grazie ad un ritardato assorbimento intestinale del glucosio.

Efficacia clinica

Gli SGLT2 inibitori sono attivi anche nel soggetto normale: in 63 soggetti sani randomizzati a ricevere canagliflozin o placebo, canagliflozin riduce in modo dose-dipendente la soglia

renale per il glucosio (con una riduzione massima calcolata di circa 60 mg/dl), riducendo consensualmente le escursioni glicemiche post-prandiali, e le corrispondenti concentrazioni plasmatiche di insulina (14).

Tutti gli studi pre-registrativi condotti con gli SGLT2 inibitori, nonché l'esperienza clinica post-marketing sinora disponibile, confermano la efficacia ipoglicemizzante di questi composti. Quando usati in monoterapia, la riduzione media della HbA1c è di -0.6/-0.8% (15,16), quindi analoga a quella ottenuta con la metformina, indicata dalle linee guida correnti come farmaco di prima scelta nel trattamento del T2DM. Come accade anche con altri farmaci ipoglicemizzanti, la riduzione è assai più consistente (-2.5/-3.0%) nei pazienti con livelli di HbA1c più elevati. Lo stesso tipo di azione si osserva quando il farmaco viene utilizzato come add-on alla metformina (17,18). Sono ormai disponibili anche i risultati di trials volti a dimostrare la non inferiorità di queste molecole rispetto, ad esempio, a secretagoghi quali

la glipizide, che evidenziano come la riduzione della HbA1c ottenuta con SGLT2 inibitori sia del tutto simile a quella indotta dalla glipizide, a fronte, però, di una percentuale significativamente minore di pazienti che andavano incontro, nel corso dello studio, ad episodi ipoglicemici: il 40% dei soggetti trattati con glipizide, nell'arco delle 52 settimane, manifestava più di un episodio ipoglicemico, mentre tra i pazienti randomizzati a SGLT2 inibitore questa percentuale era inferiore al 5% (19). Anche quando aggiunti al pioglitazone, gli SGLT2 inibitori determinano, rispetto al placebo, una significativa riduzione della HbA1c, della glicemia a digiuno e del peso corporeo (20). DeFronzo et al. hanno studiato gli effetti dell'associazione empagliflozin/linagliptin, concludendo che la riduzione di HbA1c era superiore a quella ottenuta con l'uso dei singoli farmaci come add-on a metformina (21). Ottimi risultati si ottengono anche utilizzando gli SGLT2 inibitori in triplice terapia (20,22), nonché in pazienti trattati con insulina, in cui si realizza, oltre al miglioramento della HbA1c, un certo calo ponderale ed una significativa riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero (23). Sono anche disponibili diversi studi che, almeno nell'arco di due anni, confermano il persistere dell'effetto terapeutico nel tempo (24,25).

Un aspetto estremamente vantaggioso della gestione del paziente è rappresentato dal basso rischio di ipoglicemia che presentano questi farmaci. I trials di fase 3 hanno dimostrato in modo convincente che il rischio di ipoglicemia non aumenta con il loro uso in monoterapia o come add-on rispetto al placebo; un minimo incremento di tale rischio si ha solo quando le gliflozine sono usate in add-on alle sulfoniluree (26).

Un indiscutibile vantaggio degli SGLT2 inibitori rispetto a tutte le altre classi di farmaci ipoglicemizzanti sinora disponibili, orali e iniettivi, è rappresentato da una serie di effetti clinici ancillari di grande beneficio, quali la riduzione del peso corporeo, dei valori pressori e dei livelli plasmatici di acido urico.

Per quanto riguarda l'effetto sul peso, il meccanismo d'azione stesso di questi composti, cioè l'induzione di una glicosuria forzata, determina una perdita vera di calorie, che ammonta mediamente a 200-250 Cal /die, che si traduce in un calo medio di peso compreso tra 1.5 e 4 Kg; tale effetto è piuttosto precoce e si massimizza entro i primi sei mesi di trattamento, per poi mantenersi stabile nel tempo (27). In una recente metanalisi che includeva 10 studi con oltre 6200 partecipanti, la media aggiustata di calo ponderale è risultata essere di -1.84 Kg rispetto al placebo (28); in termini assoluti, il calo di peso sembra essere lievemente maggiore

per canagliflozin, la molecola dotata di minor selettività per SGLT2. Alcuni studi hanno documentato, mediante l'uso della densitometria assiale a raggi X, che questi farmaci inducono una riduzione effettiva della massa grassa, che giustifica circa 2/3 del calo di peso ottenibile; in un sottogruppo di pazienti si è anche quantificata la riduzione del tessuto adiposo con la risonanza magnetica, documentando una riduzione sia a carico del tessuto viscerale che di quello sottocutaneo (29). Inoltre questi composti, agendo sostanzialmente come diuretici osmotici, abbassano in modo rilevante la pressione arteriosa, con riduzioni medie di 4-5 mmHg per la sistolica e 1.5-2 per la diastolica, confermati da numerosi trials e da ampie metanalisi, alcune delle quali hanno anche tentato, per quanto possibile, di identificare la presenza di una curva dose-risposta tra posologia dello SGLT2 inibitore ed effetto antipertensivo (30-32). Gli effetti sulla pressione arteriosa sono obiettivati dall'Holter pressorio a cui questi pazienti sono stati sottoposti, e si osservano variazioni significative rispetto al basale, con un -4 mmHg nella pressione sistolica media delle 24 ore e un -6.7 mmHg per la pressione sistolica in posizione seduta, dopo correzione dei valori per il placebo (33) (Fig. 3). E' importante sottolineare come questo sembra avvenire in assenza di qualsiasi effetto significativo

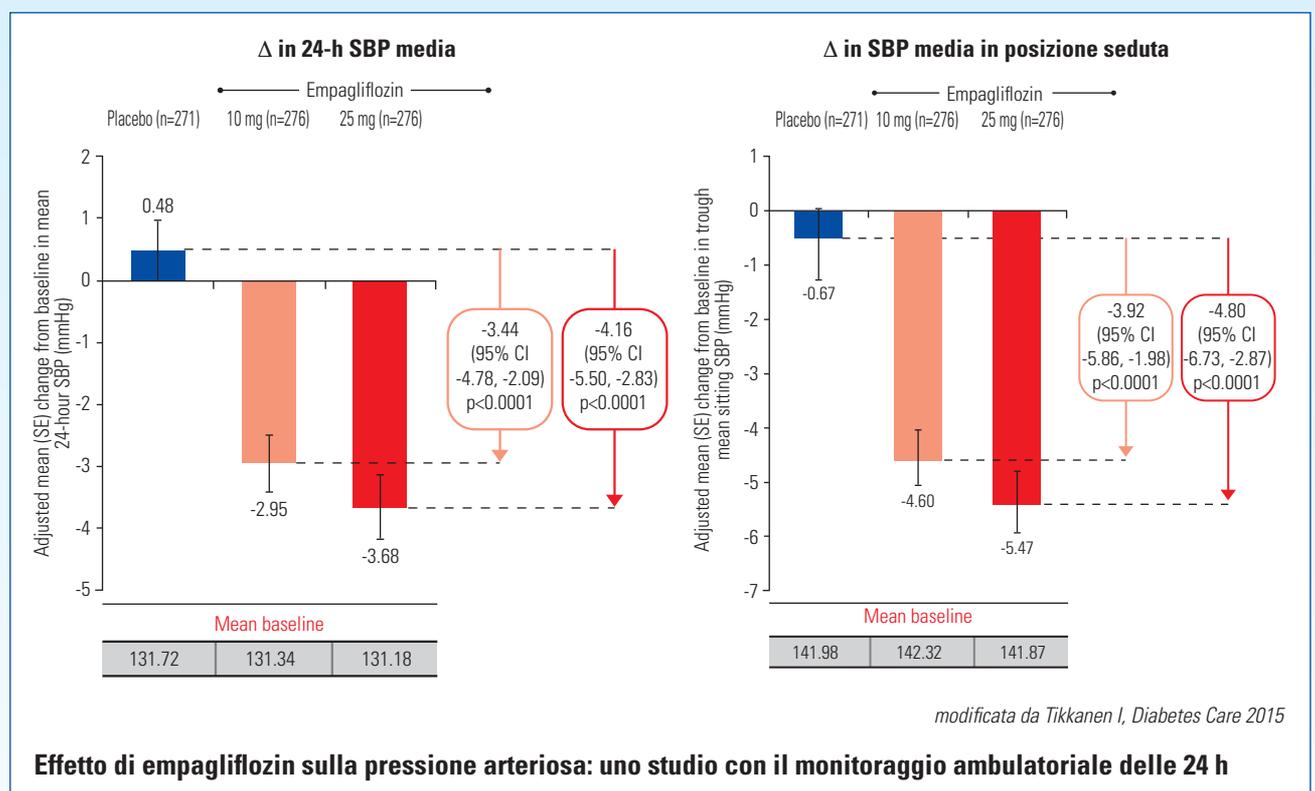


Figura 3

sulla frequenza cardiaca. Anche la prevalenza di ipotensione ortostatica non sembra significativamente aumentata; a questo proposito è però necessario acquisire una maggiore esperienza clinica, ed è opportuno quindi utilizzare con cautela questi farmaci in soggetti anziani a rischio di disidratazione. Ricorrente e positivo è anche un piccolo ma significativo effetto di riduzione dell'acido urico, verosimilmente dovuto ad un aumento della sua escrezione frazionale (34).

Le informazioni sugli effetti degli SGLT2 inibitori sul profilo lipidico sono, al momento, piuttosto scarse: sono state incostantemente descritte piccole variazioni dei parametri, che includono un modesto aumento delle HDL e delle LDL, ed una piccola riduzione dei trigliceridi; l'esperienza clinica che dovremo acquisire con l'uso di questi composti nella "real life" ci aiuterà a comprendere meglio se e come essi possano influenzare i lipidi plasmatici.

Abbiamo sottolineato come questi farmaci abbiano un meccanismo d'azione che prescinde completamente dallo stato della β -cellula; tuttavia, in virtù della loro capacità di ridurre la glucotossicità, deleteria per la funzione β -cellulare, possono contribuire a preservare la β -cellula. Dati recenti, frutto di studi sofisticati condotti nell'uomo, indicano che un trattamento protratto con SGLT2 inibitori è in grado di migliorare gli indicatori di funzione β -cellulare sia a digiuno che nella fase post-prandiale (35).

Sicurezza di impiego

Nell'ambito delle esperienze cliniche sinora disponibili (quindi di durata medio-breve), gli SGLT2 inibitori sono generalmente molto ben tollerati. Gli effetti indesiderati più comuni sono quelli attesi in relazione al loro meccanismo d'azione, che induce una glicosuria protratta: infezioni del tratto genito-urinario ed effetti legati all'azione diuretica. Per quanto riguarda le infezioni, l'aumento di incidenza si registra a carico delle infezioni genitali, attribuibili prevalentemente a germi opportunistici, mentre le infezioni urinarie, occorrono in percentuali molto piccole e non significativamente diverse rispetto a quelle osservate nei bracci a placebo o a comparator dei diversi studi (36,37). Esse hanno una eziologia da germi comuni, sono più frequenti nelle donne ed interessano soprattutto pazienti predisposti, ad esempio donne con anamnesi positiva per infezioni del tratto genito-urinario o in epoca post-menopausa; la loro incidenza si riduce con il protrarsi del trattamento, probabilmente per lo svilupparsi di fenomeni di adattamento.

Queste infezioni rispondono al trattamento standard e non hanno

determinato significativi dropout dagli studi pre-registrativi (38); inoltre non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di infezioni del tratto urinario superiore tra placebo e farmaco.

L'effetto di diuresi osmotica induce talora un'altra conseguenza attesa, cioè un modesto aumento dell'ematocrito, con una mediana attorno ai due punti percentuali. La percentuale di soggetti interessati da effetti collaterali legati all'azione diuretica del farmaco è, comunque, molto bassa.

Come atteso, questi farmaci, per agire bene, necessitano di una buona funzione renale: la clearance renale del glucosio è funzione stretta della creatinina clearance; di conseguenza, l'entità della glicosuria si riduce drasticamente nei pazienti con danno renale severo (39) (Fig. 4). Rassicuranti appaiono invece i dati sin qui disponibili sugli effetti sulla funzione renale: il GFR infatti, dopo un iniziare e transitorio calo, verosimilmente attribuibile a variazioni transitorie nell'emodinamica renale, si stabilizza su valori che sono analoghi a quelli di partenza, e ciò è vero anche in pazienti con moderata compromissione del GFR (40, 41); è stato inoltre descritto un effetto di riduzione dell'albuminuria (40, 42).

Altre potenziali considerazioni da fare sulla maneggevolezza e sul sicuro impiego di questi farmaci, ancora in relazione alla funzione renale, riguardano gli effetti sul metabolismo fosfo-calcico: si osserva un modesto aumento della fosfatemia (probabilmente per aumentato riassorbimento tubulare) e del paratormone, osservato più spesso con canagliflozin, che impone ulteriori limitazioni all'uso di questi farmaci in pazienti con compromissione della funzione renale e potenzialmente a aumentato rischio di fratture ossee (43).

Un cenno, infine, agli effetti sull'apparato cardiovascolare. Premesso che nessuno degli studi che hanno permesso la registrazione e la commercializzazione di questi composti aveva come endpoint la valutazione degli eventi cardiovascolari, e che la durata dei trattamenti era inadeguata per trarre qualunque conclusione sulla sicurezza cardiovascolare di questi composti, alcuni studi condotti con canagliflozin avevano suscitato qualche inquietudine per il riscontro di un aumento lieve ma significativo di stroke non fatale in una fase assai precoce del trial (Canagliflozin FDA Briefing Document, 2013), forse attribuibile ad una deplezione di volume plasmatico. Attualmente sono in corso ampi studi, tra cui il DECLARE con dapagliflozin (risultati attesi nel 2019) e l'EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin, con specifici endpoints primari di tipo cardiovascolare. La presentazione dei risultati dell'EMPA-REG OUTCOME è annunciata al congresso della Euro-

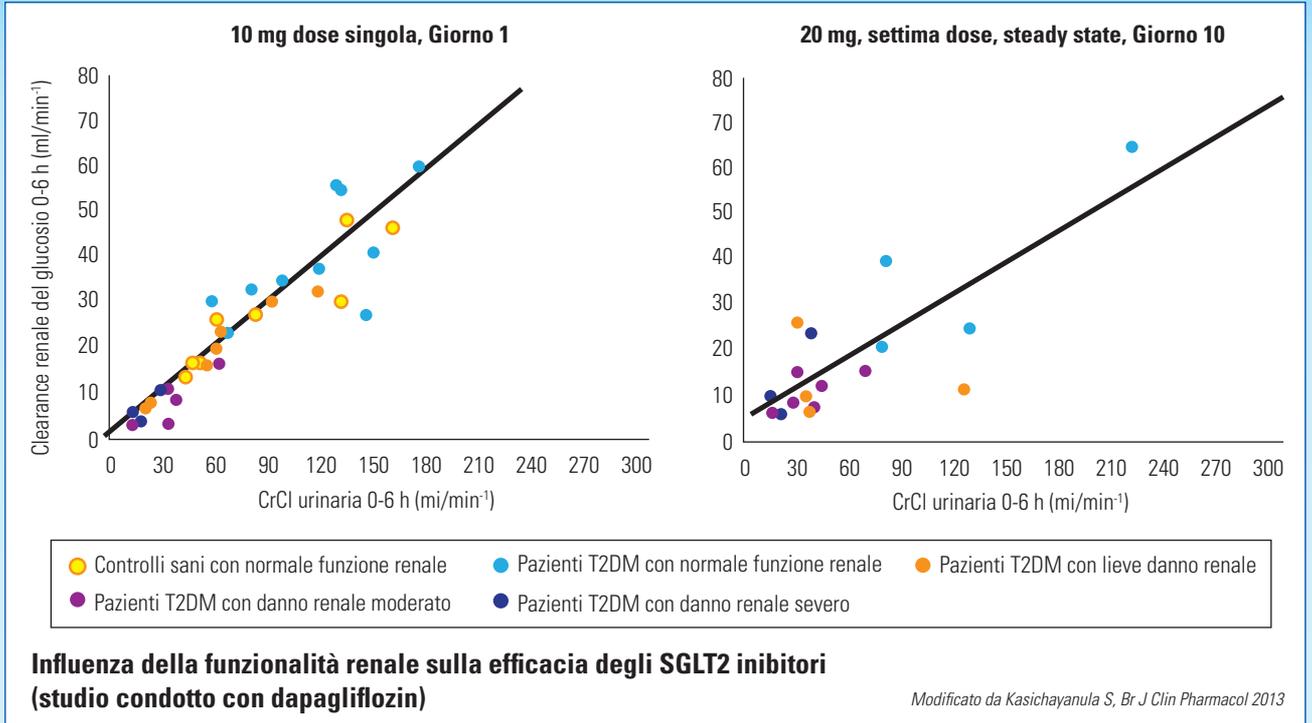


Figura 4

pean Association for the Study of Diabetes, che si terrà a Stoccolma nel Settembre 2015.

Conclusioni

Gli SGLT2 inibitori sono farmaci che agiscono con un interessante e peculiare meccanismo, cioè inducendo una glicosuria forzata; questo si traduce in miglioramento del controllo glicemico, perdita di peso per perdita di calorie; riduzione della pressione sistolica. La ridotta glucotossicità che consegue alla glicosuria favorisce il recupero funzionale β cellulare. Per queste ragioni, la versatilità di questi farmaci è notevole, e il loro utilizzo è possibile attraverso l'intero algoritmo di trattamento. Il meccanismo d'azione insulino-indipendente pone i pazienti al riparo dal rischio di incorrere in episodi ipoglicemici. E' intrinseca al meccanismo d'azione del farmaco una sua ridotta efficacia nei pazienti con malattia renale cronica e ridotto GFR, pur in assenza di qualunque effetto negativo sulla funzione renale. Gli effetti collaterali più frequenti sono a carico dell'apparato genito-urinario, con

un aumento della frequenza di infezioni, soprattutto genitali; vanno inoltre maggiormente approfonditi i meccanismi di riduzione della pressione arteriosa, ma il farmaco ha un effetto diuretico e va quindi usato con attenzione in pazienti anziani a rischio di disidratazione ed ipotensione posturale (Tab. 1).

Caratteristiche cliniche e vantaggi	Punti da chiarire e possibili limitazioni all'uso
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Escrezione urinaria del glucosio in eccesso (i.e. ridotta glucotossicità, soprattutto sulla β cellula, con suo recupero funzionale) ▶ Perdita di peso per perdita di calorie ▶ Effetti sulla PA ▶ Somministrazione orale ▶ Azione insulino-indipendente non rischio rilevante di ipoglicemia uso attraverso l'intero algoritmo di trattamento 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ridotta efficacia nei pazienti con CKD ▶ Aumento delle infezioni genito-urinarie ▶ Meccanismi di riduzione della PA ipotensione posturale pazienti anziani, disidratati ▶ Effetto sul tubulo renale...possibile vantaggio? (incoraggianti dati in modelli sperimentali)

SGLT2 inibizione: caratteristiche, benefici, punti in sospeso

Tabella 1

Bibliografia

1. Hu FB, Satija A, Manson JE. Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions. *JAMA* 2015 May 21. doi: 10.1001/jama.2015.5287.
2. American Diabetes Association Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36:1033-1046.
3. Penno G, Solini A, Bonora E, et al.; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med*. 2013; 274:176-91.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-149.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015; 21:438-47.
6. Abdul-Ghani, M. A., DeFronzo, R. A. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008; 14: 782-790.
7. Hummel CS, Lu C, Loo DD, et al. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011 Jan;300(1):C14-21.
8. Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH. Enhanced expressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: e27-30.
9. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, et al. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3427-3434.
10. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). *Kidney Int Suppl* 2011; (120): S7-13.
11. Rossetti L, Smith D, Shulman GI et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1510-1515.
12. Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2013; 4: 331-345.
13. Maurer TS, Ghosh A, Haddish-Berhane N, et al. Pharmacodynamic model of sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition: implications for quantitative translational pharmacology. *AAPS J* 2011; 13: 576-584.
14. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 669-672.
15. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2217-24.
16. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al.; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 208-219.
17. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al.; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-1659.
18. Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1154-1160.
19. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2015-2022.
20. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al.; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 147-158.
21. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015; 38: 384-393.
22. Forst T, Guthrie R, Goldenberg R, et al. Efficacy and safety of

- canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:467-477.
23. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 1815-1823.
24. Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care* 2015; 38:355-364.
25. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, et al.; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:691-700.
26. Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16:433-442.
27. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:457-466.
28. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:984-993.
29. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. J Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1020-1031.
30. Sjöström CD, Johansson P, Ptaszynska A, et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 May 25 pii: 1479164115585298. PMID: 26008804.
31. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262-274.
32. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 262-275.
33. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38:420-428.
34. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014; 35:391-404.
35. Polidori D, Mari A, Ferrannini E. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, improves model-based indices of beta cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57:891-901.
36. Yang XP, Lai D, Zhong XY, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70:1149-1158.
37. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:984-993.
38. Johnsson KM, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications* 2013; 27:479-484.
39. Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76:432-444.
40. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 463-473.
41. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85: 962-971.
42. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 369-384.
43. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.

E' possibile avere una panoramica degli effetti cardiometabolici degli inibitori della DPP-4 in base ai risultati degli studi clinici e sperimentali finora condotti?

DPP4 in Cardiometabolic Disease Recent Insights From the Laboratory and Clinical Trials of DPP4 Inhibition

Zhong J, Maiseyeu A, Davis SN, Rajagopalan S
*Circ Res.*2015;116:1491-1504

Ilaria Dicembrini

Una delle maggiori novità nel campo della diabetologia è rappresentata dallo sviluppo dei farmaci incretinici, tra i quali gli inibitori della DPP-4 (DPP-4i) sono senza dubbio quelli maggiormente prescritti.

La loro efficacia in termini di riduzione dei livelli di HbA1c si attesta intorno ad un -0.4/-0.8% in relazione ai valori di HbA1c al basale della popolazione analizzata. Con l'avanzamento delle conoscenze, ci si è rapidamente resi conto che le incretine sono soltanto uno dei numerosi substrati della DPP-4, la cui espressione è diffusa a livello del sistema vascolare, del miocardio, delle cellule della linea mieloide; tale proteina svolge inoltre anche funzioni non enzimatiche agendo come proteina di legame o di segnale (Figura 1). Questi dati hanno immediatamente suggerito la possibile interazione con il sistema cardiovascolare ed i processi flogistici. Evidenze successive hanno anche dimostrato che la DPP-4 è maggiormente attivata in condizioni proinfiammatorie quali ad esempio l'obesità, il diabete tipo 2 e l'aterosclerosi. I possibili molteplici effetti dell'inibizione della DPP-4 sul profilo cardiometabolico sono riassunti nella Figura 2. Numerosi studi sperimentali in modelli animali hanno descritto effetti benefici dei DPP-4i sui processi di aterosclerosi, quali la riduzione dell'infiltrato infiammatorio e delle cellule schiumose e la regolazione dell'espressione

I benefici extraglicemici correlati al trattamento con inibitori della DPP-4 sembrano essere in rapida espansione e strettamente correlati alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

genica di specifiche sequenze infiammatorie. I dati sull'uomo sembrano in parte confermare queste azioni riportando ad esempio una

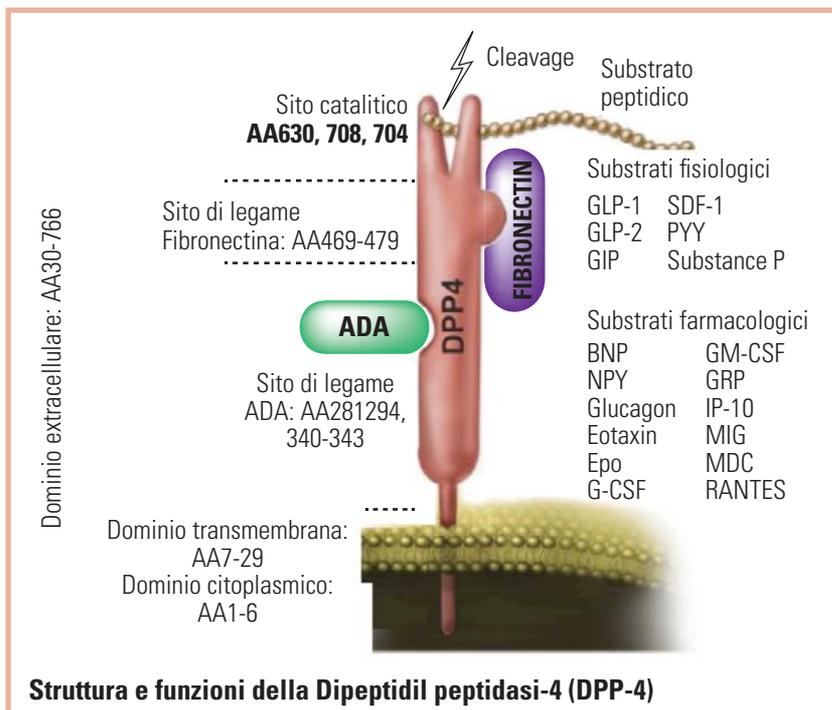


Figura 1

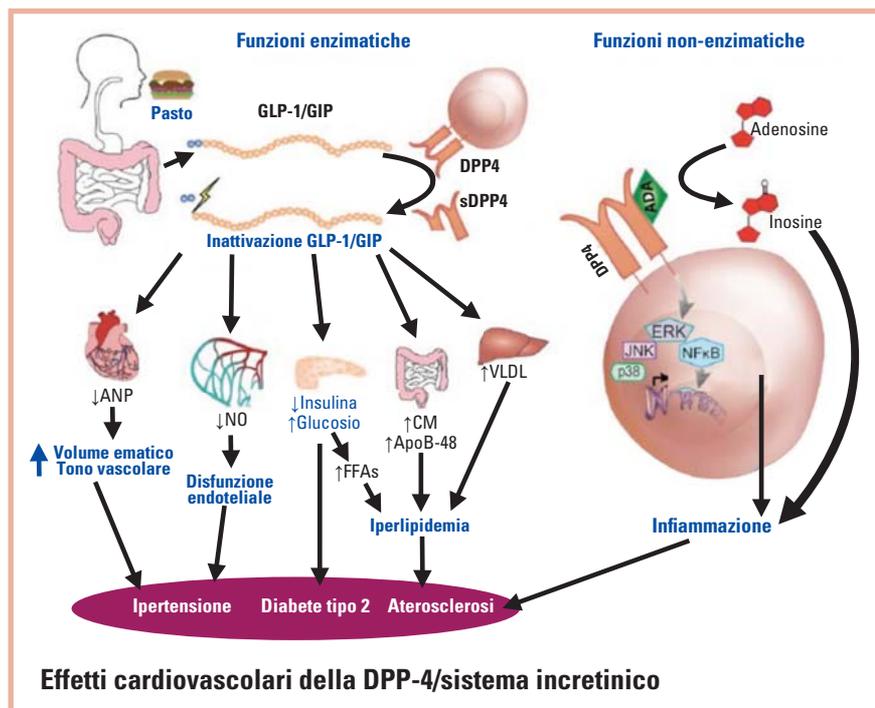


Figura 2

riduzione delle spessore dell' intima-media a livello carotideo durante il trattamento con DPP-4i per almeno 12 mesi in pazienti con recente diagnosi di diabete e malattia cardiovascolare pregressa.

Il trattamento con DPP-4i stimola in modelli in vivo e in vitro anche i processi di angiogenesi, favorendo la migrazione delle cellule endoteliali. In pazienti con diabete tipo 2, l'inibizione della DPP-4 favorisce i processi di guarigione del piede diabetico determinando in loco un aumento dei livelli di VEGF e HIF-1 α . Relativamente al profilo lipidico il trattamento con DPP-4i si associa ad una riduzione dei livelli di lipoproteine plasmatiche postprandiali, agendo in particolare sulle VLDL, su ApoB-48 e sui trigliceridi. L'espressione della DPP-4 a livello delle cellule endoteliali ne giustifica il coinvolgimento nei fini processi

di regolazione del tono vascolare e dell'angiogenesi. Il trattamento con DPP-4i si associa in vitro ad un aumento dose-dipendente della produzione di NO. Gli studi eseguiti su modelli umani hanno tuttavia dato risultati contrastanti. Sul profilo pressorio, l'effetto degli inibitori della DPP-4 appare modesto, in quanto essi determinano una riduzione di 1-3 mmHg di pressione sistolica, probabilmente correlabile all'aumentata escrezione urinaria di sodio. Nei modelli umani tuttavia l'inibizione della DPP-4, come anche confermato dall'analisi post-hoc del SAVOR-TIMI, non altera i livelli di BNP, che ha tipicamente effetti natriuretici e di vasodilatazione. L'inibizione della DPP-4 ha dimostrato inoltre effetti nefroprotettivi quali la riduzione dello stress ossidativo, del danno podocitario, dell'espansione mesenchimale, della fibrosi e della proteinuria in modelli sperimentali. Nell'uomo il trattamento con DPP-4i si è asso-

ciato alla riduzione della proteinuria.

Sul versante della funzione cardiaca, il trattamento con DPP-4i si associa ad un miglioramento della sopravvivenza senza variazione delle dimensioni dell'area infartuata, mediante attivazione dei meccanismi protettivi HO-1 e Akt, attivati dal GLP-1. Recenti evidenze hanno suggerito un effetto GLP-1 dipendente svolto dalle cellule atriali e non miocardiche che sembrano non esprimere il recettore per il GLP-1, mediante produzione di peptide natriuretico atriale. I livelli di DPP-4 correlano inoltre con lo scompenso cardiaco. La sua inibizione in modelli animali determina un miglioramento del rimodellamento ventricolare, della sopravvivenza e riduce il grado di insufficienza cardiaca. Quanto questo sia dovuto esclusivamente ad un effetto sui livelli di GLP-1 non è chiaro.

Gli studi clinici di sicurezza cardiovascolare SAVOR-TIMI 53 ed EXAMINE hanno dimostrato l'assenza di effetti negativi sull'incidenza di morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus ischemico in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Tuttavia è stato segnalato nel SAVOR-TIMI 53 un aumento significativo nel rischio di ricovero per scompenso cardiaco, aumento che è stato riportato anche nell'EXAMINE, pur non raggiungendo in quest'ultimo studio la significatività statistica. I risultati inattesi di mancata protezione dal punto di vista cardiovascolare sembrano ascrivibili principalmente alle caratteristiche de pazienti analizzati.

In particolare, le attuali evidenze scientifiche sembrano suggerire potenziali effetti benefici sul rischio cardiovascolare, effetti che sembrano essere strettamente dipendenti dalla fase della malattia diabetica.

Ulteriori studi sono necessari per meglio definire se questi effetti siano di classe o specifici per le molecole analizzate.

Un passo avanti verso il pancreas artificiale: chiarito un nuovo meccanismo alla base della maturazione delle beta-cellule pancreatiche

DNA methylation directs functional maturation of pancreatic β cells

Dhawan S, Tschen SI, Zeng C, Guo T, Hebrok M, Matveyenko A, Bhushan A
J Clin Invest. 2015 Jun 22. pii: 79956. doi: 10.1172/JCI79956

Marta Letizia Hribal

Le beta-cellule pancreatiche rappresentano un sistema estremamente sofisticato in grado di sintetizzare e rilasciare insulina in risposta agli aumentati livelli di glucosio e di interrompere la secrezione insulinica quando i livelli di glicemia in circolo scendono; questa capacità, fondamentale per una corretta regolazione dell'omeostasi glucidica, viene acquisita dalla beta-cellule durante la vita neonatale, tramite meccanismi non ancora completamente noti. Dhawan e colleghi hanno caratterizzato i processi molecolari alla base della maturazione beta-cellulare in tre modelli murini, confermando successivamente i risultati ottenuti utilizzando sia beta-cellule umane che cellule staminali pluripotenti. Inizialmente hanno misurato le variazioni dei livelli di espressione degli enzimi coinvolti nella regolazione della secrezione insulinica glucosio-dipendente paragonando beta-cellule ottenute da animali al quarto giorno di vita post-natale (P4) con quelle ottenute da animali di 25 giorni (P25); tale analisi ha rivelato una specifica riduzione dei livelli di espressione di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo intracellulare del glucosio, quali le esochinasi 1 e 2, la lattato deidrogenasi e l'aldolasi B nelle beta-cellule P25 rispetto alle P4. La repressione di questi geni era associata ad un significativo aumento dei livelli di metilazione dei loro promotori; per identificare l'enzima responsabile di tale alterazione gli Autori dello studio

Le beta-cellule pancreatiche acquisiscono la capacità di regolare il rilascio di insulina in risposta alle variazioni dei livelli di glicemia nel periodo neonatale.

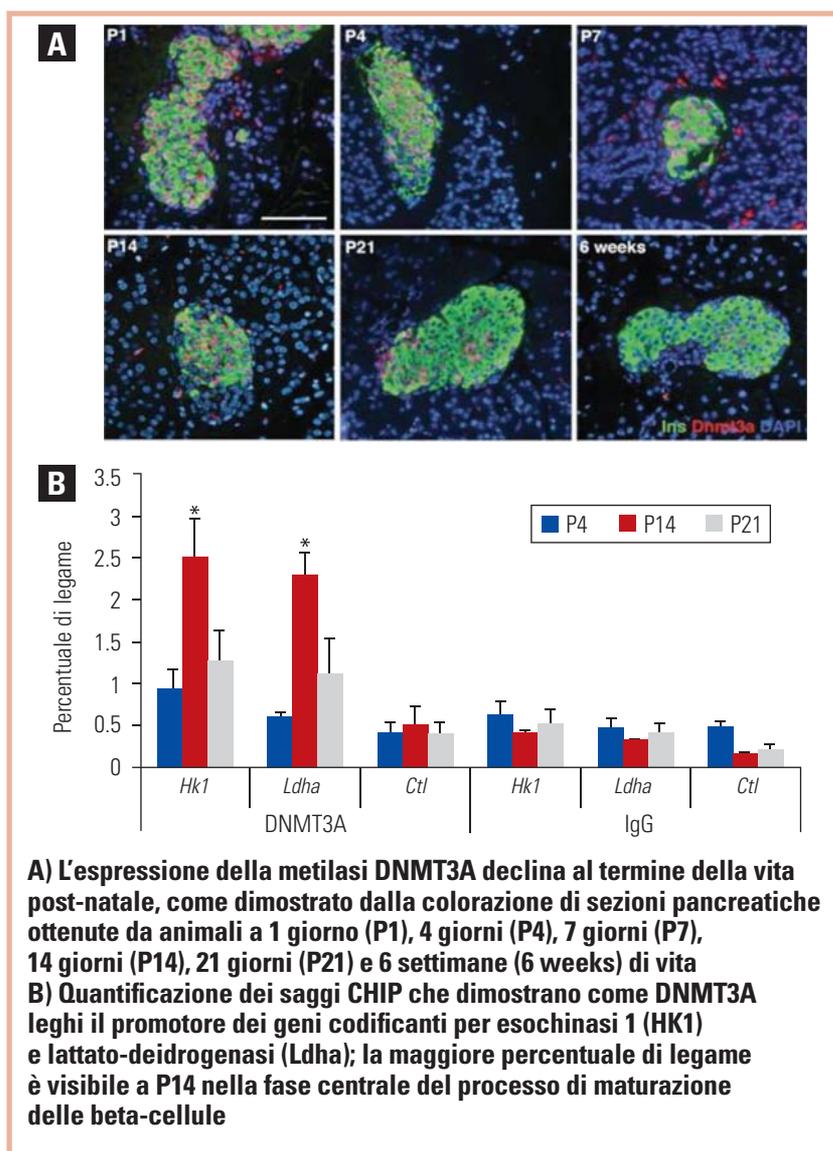


Figura 1

hanno quindi analizzato i livelli di espressione di due metiltransferasi DNMT3A e DNMT3B. Il secondo enzima non è risultato espresso a livello beta-cellulare, l'espressione di DNMT3A è risultata invece elevata nelle beta-cellule all'inizio della vita post-natale e ridotta nelle beta-cellule mature (Fig. 1A); inoltre tramite uno specifico saggio CHIP gli Autori hanno confermato che questa metilasi era in grado di legare i promotori dell'esochinasi 1 e della lattato-deidrogenasi (Fig. 1B). Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare che DNMT3A potesse essere responsabile della metilazione, e quindi della soppressione, di importanti geni coinvolti nel metabolismo del glucosio durante il periodo post-natale. Per confermare questa ipotesi, Dhawan et al. hanno generato un modello murino privo di DNMT3A nelle beta-cellule ed hanno osservato che il processo di maturazione beta-cellulare era inibito in assenza della metilasi; infatti i livelli di espressione delle esochinasi, della lattato-deidrogenasi e dell'aldolasi B non si riducevano nei primi giorni della vita post-natale come avveniva negli animali di controllo e questo si rifletteva in un'alterazione della funzionalità beta-cellulare. Gli animali privi di DNMT3A (DNMT3A KO) presentavano infatti livelli di insulina più elevati rispetto ai controlli in condizioni di digiuno, ma risposta secretoria inadeguata quando sottoposti a carico di glucosio (Fig. 2A). Questi difetti nella funzionalità beta-cellulare erano presenti non solo negli animali in vivo, ma anche nelle beta-cellule isolate dagli DNMT3A KO, se però i livelli di espressione dell'esochinasi 1 e della lattato deidrogenasi venivano soppressi utilizzando degli specifici costrutti di shRNA si osservava un ripristino della capacità delle beta-cellule di regolare correttamente il rilascio di insulina in relazione alle variazioni di glicemia (Fig. 2B). Per confermare che DNMT3A è richiesta specificamente durante la fase di maturazione post-natale delle beta-cellule gli Autori hanno generato un ulteriore modello nel quale DNMT3A era soppressa durante la vita post-natale, ma era espressa normalmente durante l'embriogenesi. Questi animali presentavano anch'essi difetti nella maturazione beta-cellulare ed alterazioni della capacità delle beta-cellule di rispondere alle variazioni di glicemia ad indicare che la presenza della metilasi è necessaria nella fase di maturazione delle beta-cellule e non è sufficiente che essa sia presente durante il differenziamento embrionale. Infine Dhawan e colleghi hanno

La metilasi DNMT3A svolge un ruolo fondamentale nel processo di maturazione delle beta-cellule pancreatiche.

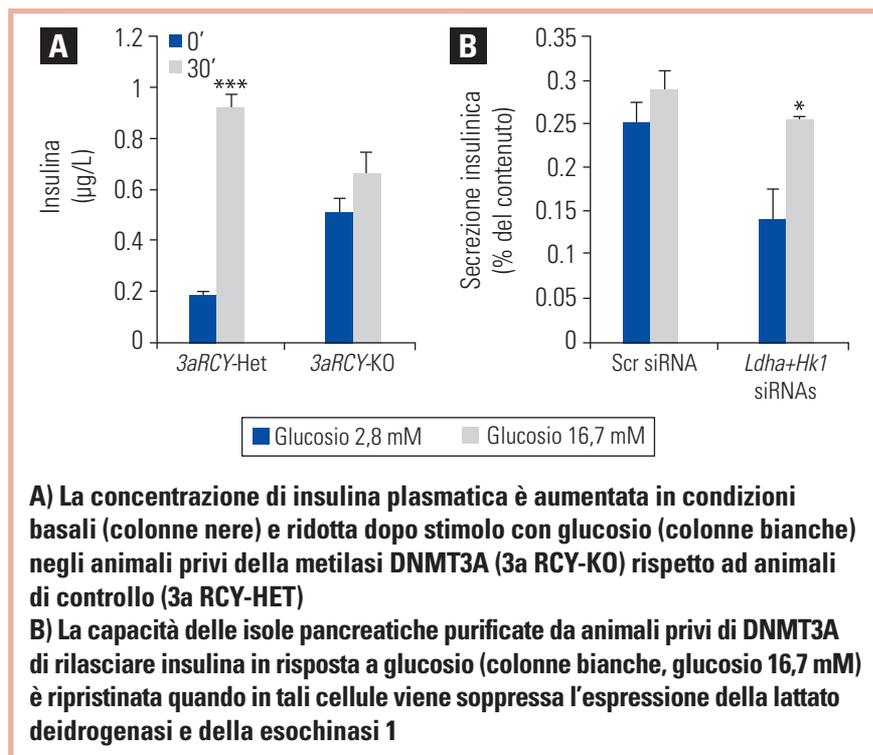


Figura 2

confermato i dati ottenuti nei modelli murini confrontando isole pancreatiche umane con cellule staminali pluripotenti esprimenti insulina che possono essere considerate un modello sperimentale di beta-cellule fetali umane. Questo confronto ha mostrato che nelle cellule pluripotenti, immature e non in grado di rilasciare insulina in risposta al glucosio, esochinasi 1 e 2, lattato deidrogenasi e aldolasi B erano sovraespressi ed i promotori dei relativi geni apparivano ipometilati. Un'ulteriore conferma del fatto che i dati ottenuti nei modelli murini potessero essere estesi all'uomo è venuta dall'osservazione che se in una linea beta-cellulare derivata da pancreas fetale umano si sopprimeva l'espressione dell'esochinasi 1 e della lattato deidrogenasi si osservava un significativo miglioramento della capacità di tale cellule di secernere insulina in risposta al glucosio. I risultati di questo studio forniscono importanti elementi per comprendere meglio il processo di maturazione beta-cellulare; da diversi anni infatti sono stati perfezionati protocolli che permettono di generare cellule in grado di esprimere e rilasciare insulina a partire da cellule staminali, ma ancora non si è riusciti a riprodurre artificialmente il sofisticato sistema di regolazione che caratterizza le beta-cellule in vivo; l'identificazione della metilasi DNMT3A quale attore principale del processo di maturazione delle beta-cellule suggerisce che si possa utilizzare tale enzima per ottenere questo desiderato risultato, che aprirebbe nuove prospettive per la terapia del diabete.

Il tipo di diabete gioca un ruolo sulla prognosi a lungo termine dopo bypass aortocoronarico?

Long-Term Prognosis in Patients With Type 1 and 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Grafting

Holzmann MJ, MD, PHD, Rathsmann B, MD, Eliasson E, MD, PHD, Kuhl J, MD, PHD, Svensson AM, PHD, Nyström T, MD, PHD, Sartipy U, MD, PHD
Journal Of The American College Of Cardiology. Vol. 65, No. 16, 2015 April 28, 2015:1644-52

Ilaria Malandrucchio

I pazienti con diabete mellito (DM) hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari e morte rispetto alle persone senza DM. In particolare i pazienti con diabete di tipo 1 (DM1) hanno un rischio di morte aumentato di 4 volte negli uomini e di 8 volte nelle donne rispetto ai non diabetici mentre i pazienti con diabete tipo 2 (DM2) presentano una prevalenza di malattia coronarica raddoppiata e un rischio di morte tra le 2 e le 4 volte superiore rispetto a soggetti non diabetici.

Negli Stati Uniti tra tutti i pazienti che subiscono rivascolarizzazione coronarica multivasale ben il 25% è affetto da DM ed una serie di studi ha indagato l'impatto del DM sulla prognosi dopo bypass aortocoronarico (CABG) producendo risultati a volte non concordi ma che tuttavia sembrano suggerire che i pazienti con DM abbiano un aumentato rischio di eventi avversi dopo CABG rispetto ai non diabetici. In considerazione della scarsità di dati sulla relazione tra il tipo di DM e la prognosi a lungo termine dopo CABG e alla luce della richiesta dell'American Heart Association e dell'American Diabetes Association di studi in pazienti con DM1 e malattie cardiovascolari, gli autori hanno effettuato uno studio di coorte in pazienti sottoposti a CABG in Svezia per un periodo di 11 anni con l'obiettivo di studiare il ruolo del tipo di diabete (DM1 o DM2) sulla sopravvivenza a lungo termine dopo CABG. Sono stati inclusi tutti i pazienti dello SWEDEHEART (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) sottoposti a CABG primaria isolata in Svezia dal 2003 al 2013. Dei 39.235 pazienti inclusi nello studio il 23% (8933) era affetto da DM e di questi 725 avevano DM1 (il 1,8% del totale), mentre 8208 avevano DM2 (il 21% del totale).

I pazienti con DM1 erano più giovani (59 vs 67 anni), avevano una funzionalità renale maggiormente compromessa ed un'incidenza più alta di

vasculopatia periferica (21% vs. 11%). Nel corso di un follow-up di $5,9 \pm 3,2$ anni sono deceduti 6.765 (17%) pazienti. Tra i pazienti deceduti, il 21% aveva DM1 (152 di 725), il 19% aveva DM2 (1549 di 8208) e il 17% era non diabetico (5064 di 30302). Dallo studio è emerso che nel follow-up a lungo termine dopo CABG il DM1 è associato ad un rischio di mortalità raddoppiato rispetto ai pazienti non diabetici, mentre la presenza di DM2 è associata ad un rischio di morte solo lievemente aumentato rispetto ai non diabetici (Tab. 1). In entrambi i gruppi non è stata osservata alcuna differenza in termini di mortalità tra donne e uomini.

Le principali differenze tra le due popolazioni DM1 e DM2 riguardano la durata di malattia e il compenso glicemico. Infatti la differenza in termini di durata di malattia tra i pazienti con DM1 e quelli con DM2 era maggiore di 30 anni (media 40,8 anni vs. 9,6 anni). Questo elemento può aiutare a spiegare le differenze nella prognosi a lungo termine dopo CABG osservate tra le due popolazioni perché la durata di esposizione a fattori di rischio e comorbidità era notevolmente più lunga nei pazienti con DM1 rispetto ai pazienti con DM2. Inoltre, i livelli di HbA1c erano mediamente più elevati nei pazienti con DM1 ($67,8 \pm 10,7$ mmol/mol) rispetto ai pazienti con DM2 ($57,9 \pm 12$ mmol/mol), cioè indica un compenso glicemico peggiore nei pazienti con DM1. Quindi, come suggerito

Nel follow-up a lungo termine dopo CABG il DM1 è associato ad un rischio di mortalità raddoppiato rispetto ai pazienti non diabetici, mentre la presenza di DM2 è associata ad un rischio di morte solo lievemente aumentato rispetto ai non diabetici.

Il compenso glicemico peggiore e la più lunga durata di malattia potrebbero spiegare la differenza nella prognosi a lungo termine dopo CABG tra i pazienti con DM1 e DM2.

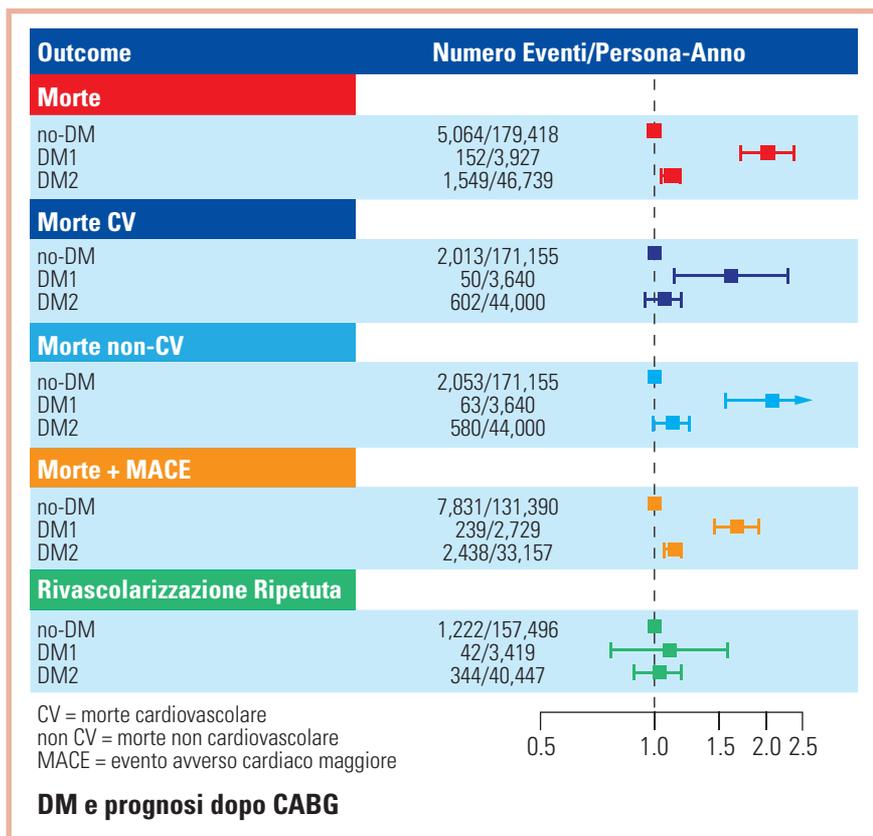


Tabella 1

dagli autori, il compenso glicemico peggiore e la più lunga durata di malattia potrebbero spiegare la differenza nella prognosi a lungo termine dopo CABG tra i pazienti con DM1 e DM2.

Dallo studio è emerso che i pazienti con DM2 avevano una prognosi solo lievemente peggiore rispetto ai non diabetici, nell'interpretare questo risultato è doveroso tenere in considerazione che dati della letteratura suggeriscono che una grande percentuale di pazienti con infarto del miocardio acuto presenta alterata tolleranza al glucosio o DM2 non diagnosticati. Per questo motivo è probabile che, nel presente studio, una percentuale di pazienti con DM2 siano stati classificati come non diabetici. Questo può aver costituito un bias nella lettura dei risultati e potrebbe aver attenuato la reale differenza presente tra pazienti con DM2 e individui non diabetici in termini di prognosi a lungo termine dopo CABG.

In conclusione questi dati indicano che i pazienti con DM1 sono ad alto rischio di esito sfavorevole e che la durata di malattia e il compenso glicemico potrebbero giocare un ruolo importante nella determinazione di questo risultato.