

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

Anno III - N. 4, 2014  
ISSN 2279-9729

## EDITORIALE

**3** a cura del Board Scientifico

## LEADING ARTICLE

**La terapia di associazione all'insulina**

*Edoardo Mannucci*

## AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

**5** **Marcatori poco impiegati nella pratica clinica diabetologica, predittori di eventi cardiovascolari: i prodotti finali di glicazione avanzata (AGE)**

*Angelo Cignarelli*

Plasma advanced glycation end-products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL)  
*Hanssen NM et al. Diabetes. 2015 Jan;64(1):257-65*

**7** **La reattività cerebrovascolare e la variabilità glicemica**

*Patrizia Di Fulvio*

Acute Hyperglycemia Reduces Cerebrovascular Reactivity: The Role of Glycemic Variability  
*Giordani I et al. J Clin Endocrinol Metab, August 2014, 99(8): 2854-2860*

**9** **Il trattamento dell'alterata tolleranza glucidica ha dei benefici sul profilo di rischio cardiovascolare**

*Ilaria Dicembrini*

Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study  
*Perreault L et al. Diabetes Care September 2014 37:2622-2631*

**11** **Nuovi meccanismi di danno beta-cellulare nel diabete di tipo 2: ruolo dell'autofagia**

*Marta Letizia Hribal*

Autophagy defends pancreatic  $\beta$  cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity  
*Rivera JF et al. J Clin Invest. 2014;124(8):3489-3500*

**13** **Accuratezza predittiva nell'assegnazione al trattamento con statine delle linee guida AHA/ACC 2013 rispetto alle NCEP ATP III 2001; Correlazione con l'imaging coronarico**

*Mauro Rigato*

Accuracy of Statin Assignment Using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline Versus the 2001 NCEP ATP III Guideline; Correlation With Atherosclerotic Plaque Imaging  
*Johnson KM et al. Journal of American College of Cardiology, Vol. 64, No. 9, 2014*

# Beyond Glycemia

---

Anno III - N. 4, 2014  
Periodico trimestrale a carattere scientifico  
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

---

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

**Editore** SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)  
[www.edizionisinergie.com](http://www.edizionisinergie.com)

**Direttore Responsabile** Mauro Rissa

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

**Board Specialisti** Giuseppe Paolisso  
Roberto Pontremoli  
Paolo Verdecchia

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

**Redazione** Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

**Impaginazione** Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

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

**Tiratura** 4.000 copie

---

Copyright ©2014 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata  
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# EDITORIALE

Gli articoli analizzati in questo ultimo numero del terzo anno di attività della nostra rivista scientifica affrontano diversi aspetti della malattia diabetica e delle complicanze cardiovascolari ad essa associate. Nel primo articolo, sono riassunte recenti evidenze, ottenute in un ampio studio di coorte l'EPIC-NL sul possibile ruolo degli AGE (Advanced Glycation End products) quali marcatori di aumentato rischio cardiovascolare. Il secondo articolo, che commenta un lavoro frutto di una collaborazione tra gruppi di ricerca italiani, esamina il ruolo della variabilità glicemica nel determinare la riduzione della reattività cerebrovascolare in pazienti diabetici e con sindrome metabolica. I risultati dello studio suggeriscono che la variabilità glicemica eserciti un effetto negativo sulla circolazione cerebrale già prima dell'insorgenza del diabete. Nel terzo articolo si dimostra invece come nei pazienti con prediabete, la normalizzazione dello stato di tolleranza glucidica si associ ad una significativa riduzione del rischio cardiovascolare. Nel quarto articolo vengono illustrati nuovi meccanismi alla base del danno funzionale e della riduzione della massa beta-cellulare nel diabete di tipo 2: tre recenti studi, pubblicati dalla prestigiosa rivista *Journal of Clinical Investigation*, hanno dimostrato che un corretto funzionamento dei processi autofagici è fondamentale per preservare la funzionalità beta-cellulare. Queste osservazioni acquistano particolare interesse alla luce delle recenti evidenze a sostegno di pos-

sibili meccanismi patogenetici comuni tra diabete di tipo 2 e patologie neurodegenerative, quali l'Alzheimer; nelle quali l'alterata attivazione della risposta autofagica ha un importante ruolo patogenetico. Nell'ultimo contributo vengono riportati dati di uno studio nel quale è stata confrontata l'accuratezza predittiva nell'assegnazione al trattamento con statine delle linee guida recentemente pubblicate dall'American Heart Association e dall'American College of Cardiology (AHA/ACC 2013) con quella delle precedenti linee guida NCEP ATP III 2001. L'analisi dei dati dimostra che le nuove linee guida sono in grado di correlare in modo più efficace la prescrizione della terapia con statine all'effettiva presenza e severità della malattia coronarica, a fronte di un lieve incremento del numero dei pazienti posti in terapia. Il Leading Article inserito in questo numero, infine, offre una panoramica delle evidenze attualmente disponibili riguardo a benefici e rischi di combinare le varie classi di farmaci con l'insulina nel trattamento del diabete mellito di tipo 2. I dati riassunti dal Leading Article sottolineano come la disponibilità di nuove classi di farmaci (inibitori della DPP4, agonisti del GLP-1 e inibitori SGLT-2) offra nuove opzioni di terapia combinata con l'insulina, estremamente promettenti.

Nel ringraziarvi di averci seguito in questo terzo anno di lavoro Vi auguriamo Buona Lettura e arrivederci con il primo numero del 2015.

*Il Board Scientifico*



# Marcatori poco impiegati nella pratica clinica diabetologica, predittori di eventi cardiovascolari: i prodotti finali di glicazione avanzata (AGE)

Plasma advanced glycation end-products are associated with incident cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes: a case-cohort study with a median follow-up of 10 years (EPIC-NL)

Hanssen NM, Beulens JW, van Dieren S, Scheijen JL, van der A DL, Spijkerman AM, van der Schouw YT, Stehouwer CD, Schalkwijk CG  
*Diabetes. 2015 Jan;64(1):257-65*

Angelo Cignarelli

Per spiegare l'associazione tra iperglicemia e complicanze vascolari nel diabete, il più importante meccanismo proposto è la formazione e l'accumulo irreversibile di prodotti di glicosilazione (o glicazione) non enzimatica di proteine e lipidi, attraverso cui si formano addotti intermedi e avanzati, questi ultimi chiamati collettivamente Advanced Glycation End products (AGE). Questi prodotti si formano come risultato della reazione di Maillard, un processo biochimico lento, non-enzimatico, attraverso cui gli zuccheri reagiscono con residui aminoacidici di proteine a lunga emivita dando luogo alla formazione di AGE cross-linking, come la **pentosidina**.

Numerose vie metaboliche possono contribuire alla formazione degli AGE. Infatti, un eccesso di glucosio e di lipidi può accompagnarsi a fenomeni di auto-ossidazione, e conseguentemente alla formazione di carbossimetil-lisina (**CML**), un noto ligando per il recettore degli AGE (R-AGE) che svolge un ruolo fondamentale nell'attivazione di segnali infiammatori. Inoltre, gli AGE possono formarsi durante elevata attività glicolitica, che causa accumulo intracellulare di precursori degli AGE, come ad esempio il metilgliosale, che reagisce con i residui di arginina e lisina delle proteine per formare molecole come il 5-idro-5-methylimidazolone (MG-H1) e la carbossietil-lisina (**CEL**).

In aggiunta, la formazione intracellulare di AGE ha luogo soprattutto nelle cellule in cui non si realizza una autoregolazione della captazione del glucosio, come ad esempio nelle cellule endoteliali, in cui un eccesso di glucosio induce stress ossidativo e disfunzione endoteliale; questo fenomeno biologico è alla base dei risultati di numerosi studi sperimentali che hanno dimostrato l'associazione tra la presenza di AGE e malattie cardiovascolari (CV) e altre complicanze del diabete.

Tuttavia, studi epidemiologici che hanno indagato in maniera prospettica

l'associazione tra AGE ed eventi CV non hanno condotto a conclusioni chiare e definitive.

Questo è il primo studio caso-coorte ad indagare le associazioni tra AGE plasmatici ed incidenza di eventi CV in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (n = 218) con un numero rilevante di eventi CV (n = 134) e con l'impiego di cromatografia liquida per la valutazione di differenti specie di AGE nel plasma. I pazienti sono stati seguiti per una media di 10 anni.

In una prima analisi trasversale non aggiustata per altre covariate, tertili più elevati di AGE sono risultati associati ad una maggiore età, minore indice di massa corporea, minore eGFR e assenza di terapia ipolipemizzante.

Gli Autori hanno poi indagato quale variabile mostrasse associazione indipendente con gli AGE plasmatici, riscontrando un'associazione inversa tra AGE e filtrato glomerulare ( $\beta$ : -0.37 (IC 95%: -0.49 - -0.24)), indice di massa corporea (BMI) ( $\beta$ : -0.23 (IC 95%: -0,34 - -0,12)) ed età ( $\beta$ : -0.14 (IC 95%: -0,28 - 0,00)). La presenza di un trattamento ipoglicemizzante è risultata associata con un valore più basso di AGE ( $\beta$ : -0.39 (IC 95%: -0,70 - -0,08)), mentre non è stata registrata un'associazione significativa tra AGE e HbA1c ( $\beta$ : 0,02 (IC 95%: -0,09 - 0,13)).

Anche quando l'analisi è stata condotta stratificando per specifici AGE (CML, CEL e pentosidina) sono emersi risultati sovrapponibili, fatta eccezione per i CEL, per i quali non è emersa una associazione significativa con BMI e trattamento ipoglicemizzante.

Sempre nell'analisi trasversale, non è stata osservata alcuna associazione indipendente tra AGE plasmatici ed eventi CV precedenti. Tuttavia, secondo gli Autori, tale mancata associazione potrebbe essere imputabile

I livelli di AGE plasmatici mostrano un'associazione inversa con eGFR, BMI, età ed impiego di ipoglicemizzanti orali.

Elevati livelli di AGE plasmatici sono associati con un maggior rischio di incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti diabetici tipo 2; tale associazione è maggiormente evidente in soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari ed è indipendente da una serie di fattori antropometrici, metabolici e farmacologici.

a limitazioni delle analisi trasversali, quali l'inclusione di casi solo con esito favorevole al basale. Inoltre, i livelli di AGE potrebbero non rimanere elevati dopo la comparsa di un evento cardiovascolare, poiché è noto che vengono modificati dai trattamenti farmacologici per malattie CV.

Il risultato principale di questo studio è che, dopo aggiustamento per fattori confondenti, livelli plasmatici più elevati di AGE sono risultati associati a più alto rischio di incidenza di eventi CV (Tab. 1).

Dopo aggiustamento per sesso ed età (modello 1), non è stata registrata una associazione significativa tra AGE ed eventi CV in soggetti senza (HR: 1.16 (IC 95%: 0,93 - 1,44)) o con precedenti eventi CV (HR: 1,13 (95 % CI: 0,73 - 1,74)). Tuttavia, dopo ulteriore aggiustamento (modello 2) per durata del diabete, colesterolo totale, rapporto HDL/colesterolo, fumo, pressione arteriosa sistolica, eventi CV precedenti, trigliceridi, indice di massa corporea, impiego di farmaci ipoglicemizzanti, ipolipemizzanti e anti-ipertensivi, i livelli di AGE sono risultati associati con un più alto rischio di incidenza di eventi CV in soggetti senza precedenti eventi CV (HR: 1.31 (IC 95%: 1,06 - 1,61)). Analogamente si è osservato un andamento tendenziale anche in soggetti con precedenti eventi CV (HR: 1.37 (IC 95%: 0,63 - 2,98)). In un terzo modello in cui sono stati aggiunti anche eGFR e HbA1c, è stato registrato un risultato sovrapponibile solo per i soggetti senza precedenti eventi CV, contrariamente a quanto osservato nel gruppo di soggetti con precedenti eventi CV. Secondo gli Autori, questa differenza di risultati non è dovuta

ad una reale differenza tra soggetti con e senza eventi CV precedenti; infatti, i 50 individui con precedenti eventi CV hanno presentato, per gran parte (n=39, ~80%), un nuovo evento, e questo limita il potere statistico dell'analisi (Tab. 1).

L'aggiustamento supplementare per eGFR e HbA1c non ha influenzato i risultati in individui senza precedenti eventi CV (HR: 1.40 (IC 95%: 1,10 - 1,78)). Ciò è in linea con l'attuale concetto secondo cui l'accumulo di AGE è un processo complesso ed eterogeneo, in cui fattori come la perossidazione lipidica e lo stress ossidativo possono giocare un ruolo importante, al pari di fattori più consolidati come l'iperglicemia o la ridotta clearance renale.

Successivamente è stato studiato quale variabile potesse modificare in maniera sostanziale l'associazione tra AGE ed incidenza di eventi CV in tutta la popolazione, ed è emerso che quando è stato ommesso il BMI dal modello, l'associazione tra AGE ed incidenza di eventi CV non era più statisticamente significativa (HR: 1,13 IC 95%: 0.89 - 1.44). L'obesità sembra, pertanto, avere una rilevante influenza sui livelli di AGE, ciò potrebbe essere dovuto a cattura di AGE nei tessuti dei soggetti obesi.

Un limite dello studio è rappresentato dal fatto che poiché gli AGE si formano a livello intracellulare e/o tissutale, ed è molto probabile che non tutti possano raggiungere il circolo, misurare solo gli AGE circolanti potrebbe aver determinato una sottostima della associazione tra accumulo di AGE ed eventi CV.

In conclusione, livelli elevati di AGE plasmatici sono associati ad un aumento del rischio di eventi CV in soggetti con diabete di tipo 2. Questi risultati sottolineano l'importanza del ruolo degli AGE nello sviluppo delle malattie CV. Ulteriori studi saranno necessari per valutare se il dosaggio di AGE nel plasma, in cellule circolanti, o nelle urine potrebbe essere impiegato come biomarcatore per migliorare eventualmente la previsione del rischio di eventi CV, soprattutto in individui con diabete tipo 2.

		Popolazione intera (n=287, casi=134)		No eventi precedenti (n=237, casi=95)		Eventi precedenti (n=50, casi=39)		p di interazione
Modello	AGE score	Hazard ratio	IC 95%	Hazard ratio	IC 95%	Hazard ratio	IC 95%	
	1	1,11	0,91-1,35	1,16	0,93-1,44	1,13	0,73-1,74	-
	2	<b>1,30</b>	<b>1,02-1,65</b>	<b>1,31</b>	<b>1,06-1,61</b>	<b>1,37</b>	<b>0,63-2,98</b>	-
	3	<b>1,33</b>	<b>1,03-1,71</b>	<b>1,40</b>	<b>1,1-1,78</b>	0,64	0,3-1,35	0,865
Modello (M) 1: aggiustato per età, sesso								
Modello 2: modello 1 + aggiustamento per durata di diabete, rapporto colesterolo totale/HDL, fumo e pressione arteriosa sistolica, precedenti eventi CVD, trigliceridi, BMI, terapia ipoglicemizzante, ipolipemizzante, antiipertensiva								
Modello 3: modello 2 + eGFR e HbA1c								
<b>Associazione tra AGE plasmatici e incidenza di eventi cardiovascolari nell'intera popolazione e stratificata in accordo alla presenza di precedenti eventi cardiovascolari</b>								

Tabella 1

# La reattività cerebrovascolare e la variabilità glicemica

## Acute Hyperglycemia Reduces Cerebrovascular Reactivity: The Role of Glycemic Variability

Giordani I, Di Flaviani A, Picconi F, Malandrucco I, Ylli D, Palazzo P, Altavilla R, Vernieri F, Passarelli F, Donno S, Lauro D, Pasqualetti P, Frontoni S  
*J Clin Endocrinol Metab*, August 2014, 99(8): 2854-2860

Patrizia Di Fulvio

La reattività vasomotoria cerebrale (CVR) riflette la capacità delle arterie cerebrali distali di compensare uno stimolo vasoattivo ed è quindi un'espressione della funzione endoteliale nel letto cerebrale. L'alterazione della CVR, indice di riduzione della riserva cerebrovascolare, si associa ad aumento del rischio di ictus ischemico in pazienti con aterosclerosi, ipertensione cronica severa, diabete mellito (DM) e sindrome metabolica (MS). In modelli animali è stato dimostrato che l'iperglicemia acuta altera la funzione endoteliale cerebrale, e quindi la CVR, ed è ormai noto il ruolo della variabilità glicemica (GV) in tal senso in pazienti affetti da DM tipo 2. Sono ancora pochi invece i dati sulla GV in pazienti con MS e insulino-resistenza, ma senza DM.

Lo scopo di questo studio è stato quindi di: confrontare la CVR in soggetti con MS senza DM con quella di soggetti di controllo e di pazienti diabetici; esaminare l'effetto dell'iperglicemia acuta sulla CVR; valutare il ruolo della GV intra-giornaliera sulla CVR. Gli Autori hanno arruolato 18 soggetti con diagnosi di MS, 26 pazienti con DM tipo 2 da circa 5 anni in buon compenso glicometabolico con dieta e/o metformina e 9 soggetti di controllo, paragonabili per età e sesso.

Il disegno dello studio prevedeva il primo giorno la raccolta dei dati antropometrici e biochimici, il controllo della pressione arteriosa (PA) e il monitoraggio continuo della glicemia (CGM), necessari per calcolare gli indici di variabilità glicemica (MAGE, J-index, MAG, lability-index e deviazione standard, SD), per 24 ore prima della fase sperimentale. Il secondo giorno veniva invece effettuata la valutazione della CVR durante il clamp iperglicemico (con glicemia fissata a +126 mg/dL rispetto al valore basale e secrezione insulinica inibita mediante infusione di octreotide, per evitare l'effetto confondente dell'iperinsulinemia). Mediante esame ultrasonografico

dei vasi del collo e doppler transcranico è stato calcolato il range di vasodilatazione massima della arteria cerebrale media, registrato durante la somministrazione di aria mista a CO<sub>2</sub> al 7%, e la CVR è stata calcolata mediante test di inalazione della CO<sub>2</sub>, in base alla CO<sub>2</sub> di fine espirazione rilevata da un capnometro al baseline, a 60 e 120 minuti del clamp.

Il gruppo di controllo presentava valori di glicemia a digiuno, HDL, TG e circonferenza vita inferiori rispetto ai gruppi MS e DM; la PA era mediamente a target in tutti i soggetti arruolati, sebbene il delta PAD indicasse una lieve alterazione della discesa nei pazienti con DM.

La CVR al baseline era paragonabile nei controlli e nei soggetti con MS (59,6±6,7% e 61,6±4,2% rispettivamente) e significativamente più bassa nei pazienti con DM (39,4±2,9%, p=0,001). Inoltre, come mostrato nella Figura 1, durante il clamp iperglicemico la CVR diminuiva

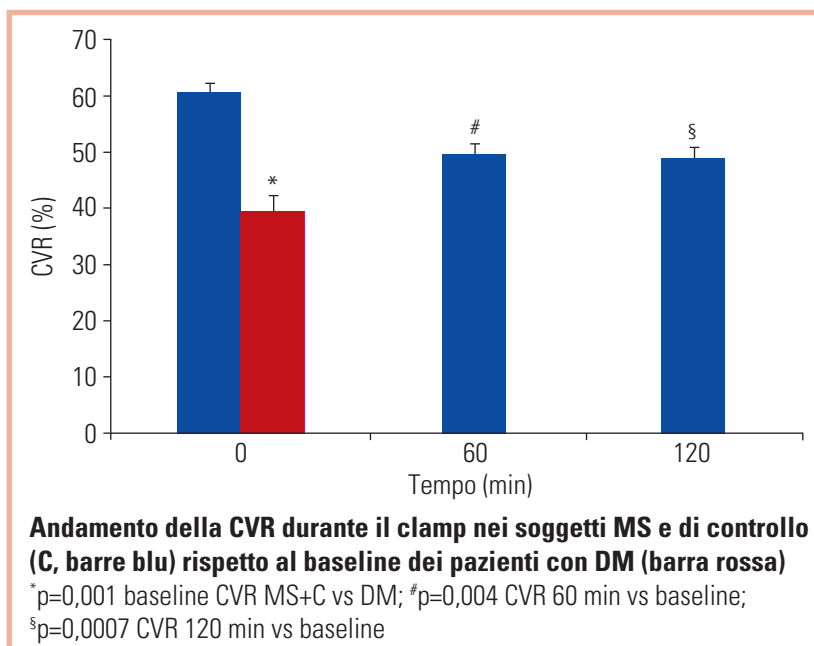


Figura 1

L'iperglicemia riduce la CVR nei soggetti con sindrome metabolica e nei controlli.

La variabilità glicemica influenza negativamente la CVR.

La riduzione della CVR indica un effetto diretto della variabilità glicemica sulla funzione endoteliale, già prima dello sviluppo del diabete.

in maniera significativa a 60 e a 120 minuti nei soggetti di controllo e con MS (considerati complessivamente) in confronto al basale, mentre la secrezione insulinica rimaneva costante. Rispetto ai soggetti di controllo, gli indici di variabilità glicemica erano significativamente aumentati nel gruppo MS, e ancora di più in quello DM (Tab. 1).

All'analisi di correlazione, non è stato evidenziato alcun rapporto tra CVR e GV al basale, mentre, indipendentemente dalla PA, era presente una correlazione negativa tra il CVR a 120 minuti del clamp e il MAGE nel gruppo MS (a variazioni più ampie del MAGE corrispondevano diminuzioni più pronunciate della CVR); la correlazione non è stata dimostrata nei controlli, a causa della scarsa variabilità glicemica presente in questo gruppo (da 0 a 1,85) e non è emerso alcun rapporto tra CVR e età, HbA1c, glicemia a digiuno e profilo lipidico.

Se da un lato è noto che la CVR è ridotta in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari (stroke, aterosclerosi franca, stenosi severa della carotide) sia con MS sia con DM, dall'altro rimane da chiarire il ruolo patogenetico di iperglicemia e insulino-resistenza; per questo gli Autori hanno preso in considerazione soggetti con MS (insu-

lino-resistenti per definizione) ma senza DM e senza malattia cardiovascolare confrontandoli, al basale e in condizioni di iperglicemia indotta sperimentalmente, con soggetti di controllo e diabetici in buon compenso glicemico, e hanno evidenziato che nei pazienti DM è presente una riduzione della CVR già al basale e che nei soggetti con MS e nei controlli l'iperglicemia induce una riduzione significativa della CVR, legata alla variabilità glicemica solo nel gruppo MS. In effetti, più che alla iperglicemia singola, l'effetto sulla CVR sembra legato al ripetersi dei picchi iperglicemici, visto che gli indici di variabilità intra-giornaliera sono aumentati dal controllo al diabetico e la correlazione tra MAGE e CVR nei soggetti con MS è assente in quelli normali.

Questi dati pongono l'accento sugli effetti delle alterazioni della glicemia a livello cardiovascolare e ancor di più sullo stress indotto dalla variabilità glicemica; importante la scelta delle categorie di soggetti arruolati: da un lato i controlli, in cui è stato dimostrato l'effetto diretto e precoce delle variazioni della glicemia sulla funzione dell'endotelio, probabilmente mediato dallo stress ossidativo; dall'altro i soggetti con MS, in cui erano assenti gli effetti confondenti dell'ipertensione severa, dell'aterosclerosi e dell'iperglicemia cronica

ma era rilevabile una variabilità glicemica superiore rispetto ai controlli, sufficiente a svelare, in condizioni sperimentali di iperglicemia, la correlazione negativa con la riduzione della CVR. Infine, i soggetti diabetici in cui, a fronte di un buon compenso glicemico medio (indicato dalla HbA1c) era presente in realtà una ancor più ampia variabilità intra-giornaliera della glicemia, probabile co-responsabile, insieme all'iperglicemia cronica, della forte riduzione della CVR rispetto al controllo.

In conclusione, gli Autori hanno dimostrato che l'iperglicemia acuta indotta sperimentalmente riduce la CVR e hanno chiarito ulteriormente il ruolo negativo della variabilità glicemica sulla circolazione cerebrale (presente già prima dello sviluppo del diabete manifesto); questi dati aprono ad ulteriori approfondimenti in ambito fisiopatologico sulla correlazione tra riduzione della CVR e oscillazioni della glicemia nella patogenesi del danno cerebrovascolare, e in ambito clinico-terapeutico.

	C (n=9)	MS (n=18)	DM (n=26)	p
MAGE (mg/dL)	23,4±1,8	46,8±3,6 <sup>a</sup>	57,6±5,4 <sup>a</sup>	0,002
J-index (mg/dL) <sup>2</sup>	3337±389	4536±227 <sup>b</sup>	8068±680 <sup>a,c</sup>	0,026
MAG (mg/dL)	14,4±1,8	23,4±1,8 <sup>b</sup>	37,8±3,6 <sup>a,c</sup>	<0,000
Lability index (mg/dL) <sup>2</sup> /h*sett <sup>-1</sup>	130±32	389±65 <sup>b</sup>	616±97 <sup>a,d</sup>	0,005
DS (mg/dL)	13,5±4,32	19,8±1,8 <sup>b</sup>	24,48±1,26 <sup>b,d</sup>	0,001

<sup>a</sup>p<0,001 vs C, <sup>b</sup>p<0,05 vs C, <sup>c</sup>p<0,001 vs MS, <sup>d</sup>p<0,05 vs MS

**Indici di Variabilità Glicemica in C, MS e DM.**  
**Tutti i valori sono espressi come media ± ES. I valori delle p sono stati ottenuti mediante test non-parametrici di Kruskal-Wallis. In presenza di un test di Kruskal-Wallis significativo, tutti i confronti fra i due gruppi sono stati testati per la significatività statistica mediante il test non-parametrico di Mann-Whitney**

Tabella 1



## La terapia di associazione all'insulina

Edoardo Mannucci

*Diabetologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

L'insulina conserva un ruolo importante nel trattamento del diabete di tipo 2, nei casi di iperglicemia di grado elevato oppure quando il trattamento con farmaci non insulinici, anche combinati tra loro, non siano sufficienti a raggiungere o mantenere il compenso glicometabolico entro i target pre-stabiliti (1). Contrariamente al passato, quando si tendeva a sospendere il resto della terapia ipoglicemizzante al momento della prescrizione di insulina, oggi prevale l'orientamento di mantenere, in tutto o in parte, gli altri farmaci, con il duplice scopo di migliorare il compenso glicemico e ridurre le dosi di insulina necessarie. Peraltro, non tutti i farmaci sono ugualmente adatti per essere combinati con l'insulina. Effettueremo quindi una revisione delle evidenze attualmente disponibili riguardo a benefici e rischi di combinare le varie classi di farmaci con l'insulina nel diabete mellito di tipo 2.

### **Metformina**

La metformina è il farmaco che più spesso viene impiegato in associazione all'insulina. Gli studi disponibili

mostrano che l'aggiunta di metformina è in grado di ridurre il fabbisogno di insulina, con un tendenziale miglioramento del compenso glicemico e con qualche effetto ancillare (peraltro di entità modesta) su altri parametri, a partire dal peso corporeo (2). Questi vantaggi sembrano essere maggiore dei pochi svantaggi, essenzialmente limitati ai disturbi intestinali caratteristici della metformina (Tabella 1); per questo motivo, la maggior parte delle linee guida raccomanda di aggiungere sempre la metformina nel diabete di tipo 2 in terapia insulinica, a meno che non esistano controindicazioni, quali l'insufficienza renale, lo scompenso cardiaco o l'insufficienza respiratoria grave (1). Alcuni studi suggeriscono che la combinazione della metformina all'insulina potrebbe essere utile anche nel diabete di tipo 1 (4), ma i dati in questo caso sono ancora troppo scarsi per raccomandarne un uso esteso.

### **Tiazolidinedioni**

I tiazolidinedioni sono farmaci insulino-sensibilizzanti; sembra quindi logico che li si combinino all'insulina,

	Met	TZD	Glinidi	SU	Acar.	GLP1 RA	DPP4i	SGLT2i
<b>VANTAGGI</b>								
Riduzione dosi di insulina	+	+	+	+	+	+	+	+
Riduzione peso	+/-	-	-	-	+/-	++	+/-	+
Miglioramento glicemie post-prandiali	+/-	+/-	++	+	++	++	++	+
<b>SVANTAGGI</b>								
Disturbi gastrointestinali	+	-	-	-	++	+	-	-
Aumento di peso	-	++	+	+	-	-	-	-
Rischio di fratture	-	++	-	-	-	-	-	-
Infezioni genitourinarie	-	-	-	-	-	-	-	+
Ipoglicemia	+	+	++	++	+/-	+	+	+
Impossibilità di correggere l'ipoglicemia con saccarosio	-	-	-	-	++	-	-	-

**Vantaggi e svantaggi della combinazione dei vari farmaci con l'insulina**

Tabella 1

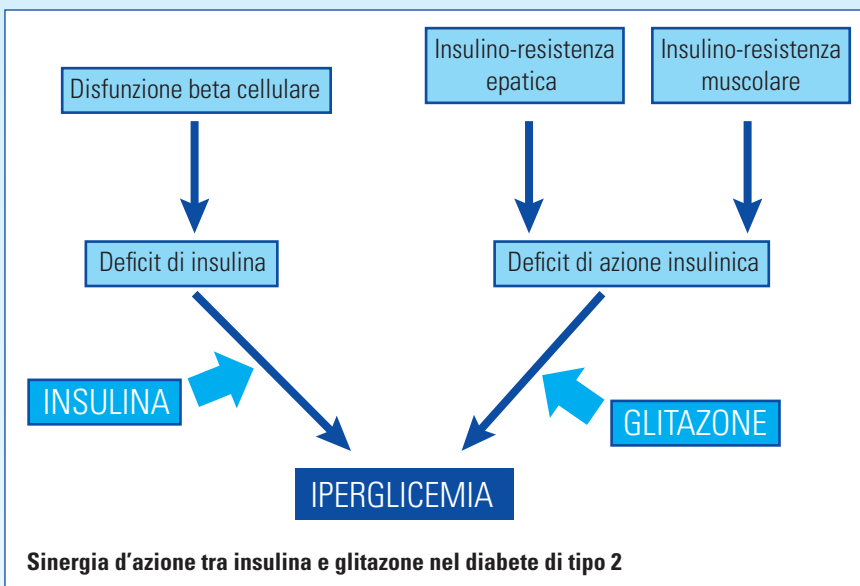


Figura 1

per potenziarne l'azione; un trattamento associato di questo tipo, infatti, potrebbe mirare ad ambedue le componenti prategenetiche del diabete di tipo 2, la resistenza insulinica ed il deficit di funzione beta cellulare (Figura 1). In effetti, questi

farmaci furono originariamente registrati per la terapia in associazione all'insulina, e solo successivamente estesi all'uso anche in pazienti non insulino-trattati. Nei trial randomizzati controllati, rispetto alla sola insulina, la combinazione di insulina e pioglitazone permette di ottenere un miglioramento del compenso glicometabolico ed

una riduzione delle dosi giornaliere di insulina, a prezzo di un maggior aumento di peso (5). Occorre anche ricordare che il pioglitazone provoca ritenzione idrica e che tale effetto potrebbe essere accentuato dalla terapia combinata con l'insulina. Infine, i tiazolidinedioni, almeno nelle donne in post-menopausa, provocano una riduzione della

resistenza meccanica dell'osso, mentre l'insulina aumenta il rischio di cadute (6, 7). Ciò potrebbe determinare, almeno teoricamente, un maggior aumento del rischi di fratture. Nel complesso, quindi, gli svantaggi sembrano superare i vantaggi della terapia di combinazione tra pioglitazone ed insulina, che dovrebbe essere riservata a casi particolari (Tabella 1).

### **Sulfaniluree e glinidi**

Gli stimolatori tradizionali della secrezione insulinica, sulfaniluree e glinidi, sono stati ampiamente utilizzati in combinazione all'insulina, da soli o associati alla metformina. In particolare, li si sono molto impiegati in associazione all'insulina basale, con l'intento di migliorare il controllo glicemico nel corso della giornata senza dover ricorrere ad all'insulina rapida prandiale. Nei trial disponibili, l'aggiunta all'insulina basale di sulfaniluree, combinate o meno con la metformina, migliora il controllo glicemico riducendo il fabbisogno di insulina; quando invece si usano più somministrazioni di insulina al giorno, il vantaggio delle sulfaniluree sull'emoglobina glicata tende a scomparire (8). A questo riguardo, i secretagoghi a più breve durata d'azione, come la repaglinide, dovrebbero avere effetti più favorevoli delle sulfaniluree; infatti, le glinidi agiscono in modo più specifico sulla glicemia post-prandiale, senza determinare riduzioni molto marcate della glicemia a digiuno, che può essere comunque controllata attraverso la titolazione delle dosi di in-

sulina basale. Nonostante questo, le evidenze disponibili sulla combinazione di insulina e repaglinide sono modeste (9).

A fronte del miglioramento del compenso glicometabolico determinato dalla combinazione di sulfaniluree e glinidi con l'insulina di accompagna ad aumento di peso e, soprattutto, ad un marcato incremento del rischio ipoglicemico. Molti dati epidemiologici dimostrano che quella di insulina e sulfanilure è la combinazione che più spesso si associa ad ipoglicemia nella popolazione (10). Per questo motivo, la maggior parte degli esperti ritiene oggi preferibile sospendere la sulfanilurea o la glinide quando si inizia la terapia insulinica nel diabete di tipo 2, per la quale i rischi superano i vantaggi (Tabella 1).

### **Acarbose**

Anche l'acarbose è un farmaco che agisce specificamente sulla glicemia post-prandiale; esso si presterebbe molto bene, quindi, ad essere combinato all'insulina basale, nei casi in cui sia auspicabile delle glicemie dopo i pasti. In un trial di confronto, l'efficacia di acarbose in associazione all'insulina è sovrapponibile a quella della repaglinide (11). Rispetto a quest'ultima, acarbose ha il vantaggio di non determinare aumento di peso e di avere minor rischio ipoglicemico. La principale limitazione di acarbose è rappresentata dal fatto che, a causa del rallentamento dell'assorbimento dei disaccaridi (compreso il saccarosio), la correzione di una eventuale ipoglicemia indotta

dall'insulina deve essere effettuata con l'impiego di glucosio. Questo aspetto, potenzialmente delicato, richiede che il paziente riceva specifiche istruzioni (Tabella 1).

### **Inibitori della DPP4**

Gli inibitori della DPP4 agiscono sulla glicemia attraverso la riduzione della degradazione delle incretine, che vengono prodotte principalmente dopo i pasti; di conseguenza, essi agiscono in maniera particolarmente efficace sulla glicemia post-prandiale. Combinati con l'insulina basale in pazienti con iperglicemia dopo i pasti, possono almeno in una parte dei casi sostituire l'impiego dell'insulina rapida prandiale. Al pari di acarbose, a parità di glicemia media gli inibitori della DPP4 non aumentano il rischio di ipoglicemia; inoltre, essi non provocano aumento di peso e non hanno altri effetti collaterali rilevanti. Nel complesso, quindi, gli inibitori della DPP4 sono tra i farmaci più adatti per l'uso combinato con l'insulina basale (Tabella 1). La documentazione clinica esistente comprende un buon numero di trial, che mostrano una riduzione dell'emoglobina glicata superiore nell'ordine di 0.5-0.7% (12-15). Ovviamente, l'entità del miglioramento del compenso glicometabolico che si ottiene con l'aggiunta dell'inibitore della DPP4 dipende dallo schema terapeutico che si sta utilizzando: se si sta trattando il paziente con sola insulina basale la riduzione dell'emoglobina glicata è consistente, mentre se stiamo già effettuando una terapia mul-

ti-iniettiva in basal-bolus le possibilità di miglioramento ulteriore sono più modeste. Inoltre, i risultati dei trial sono condizionati dalla modalità di titolazione dell'insulina prevista dal protocollo: in quegli studi in cui lo sperimentatore viene lasciato libero di aggiustare le dosi di insulina, l'aggiunta dell'inibitore della DPP4 si traduce in una discreta riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, con piccole variazioni del compenso glicometabolico; quando invece si conferisce maggior rigidità alle dosi di insulina, consentendone la variazione solo in casi estremi, si osservano pochi effetti sulla dose giornaliera complessiva, con miglioramenti più marcati del compenso glicemico.

### **Agonisti del GLP-1**

Uno dei principali effetti collaterali della terapia insulinica è l'aumento di peso. Sembra quindi logico combinare all'insulina farmaci che provocano una cospicua riduzione di peso, come gli agonisti del GLP-1. Nonostante ciò, solo una delle molecole attualmente disponibili in questa classe, la lixisenatide, possiede una documentazione clinica sufficientemente ampia per sostenerne l'uso combinato con l'insulina (16), con risultati peraltro assai interessanti, in particolare per quanto riguarda l'insulina basale. E' possibile che questa possibilità terapeutica sia stata esplorata meno profondamente di altre perché ambedue i trattamenti sono iniettivi. Al momento attuale, anche quegli agonisti del GLP-1 che ne hanno l'indica-

zione non sono rimborsati in Italia perché considerati non sufficientemente vantaggiosi sul piano del rapporto costo/benefici, benché questa posizione sia opinabile.

### **SGLT-2 Inibitori**

Anche gli SGLT-2 inibitori, che riducono il riassorbimento tubulare del glucosio inducendo glicosuria, sono stati studiati come possibili agenti da combinare con l'insulina. Questi farmaci, che agiscono con un meccanismo totalmente insulino-indipendente, mostrano infatti un effetto additivo a quello dell'insulina, consentendo di ridurre le dosi e di migliorare il compenso glicemico. Inoltre, gli SGLT-2 inibitori prevengono l'aumento di peso indotto dal trattamento insulinico. Il principale effetto collaterale è rappresentato dalle infezioni genitourinarie, generalmente lievi, direttamente conseguenti alla glicosuria (17-19).

### **Impiego clinico della terapia combinata**

Complessivamente, i potenziali vantaggi di una terapia combinata dell'insulina con altri farmaci per il diabete di tipo 2 sono i seguenti:

- 1) Riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero
- 2) Controllo del peso corporeo
- 3) Miglioramento del compenso glico-metabolico.

Il primo punto (la riduzione del fabbisogno di insulina) si osserva con tutte le molecole sperimentate in combinazione con l'insulina. Sul piano puramente farmacoeconomico, la riduzione delle dosi di insulina controbilancia, almeno in parte,

l'aumento della spesa legato al prezzo del farmaco da aggiungere all'insulina. Inoltre, il contenimento delle dosi di insulina potrebbe essere utile per evitare una troppo marcata iperinsulinizzazione che, nel diabete di tipo 2, potrebbe avere, almeno teoricamente, effetti pro-aterogeni o favorevoli la crescita tumorale. Occorre però osservare che i presunti effetti negativi della somministrazione di alte dosi di insulina, pur teoricamente motivati, non sono mai stati chiaramente dimostrati sul piano clinico. La riduzione delle dosi di insulina, quindi, riduce un rischio potenziale teorico, ma potrebbe non comportare alcun vantaggio pratico reale.

Effetti favorevoli sul peso corporeo sono presenti soltanto per gli agonisti del GLP-1 e, in misura minore, per la metformina, mentre i tiazolidinedioni hanno l'effetto opposto. In realtà, l'effetto di questi farmaci sul peso corporeo, con la parziale eccezione degli agonisti del GLP-1, è relativamente modesto: nei pazienti insulino-trattati, al massimo un paio di chili. Differenze di questo tipo non sono in grado di influire in modo rilevante sul rischio cardiovascolare e sulla prognosi a lungo termine dei pazienti con il diabete di tipo 2. Anche piccole perdite di peso, o un mancato aumento di peso, possono comunque contribuire in maniera notevole sulla motivazione e quindi sull'aderenza al trattamento dei pazienti. L'inizio della terapia insulinica si accompagna spesso, infatti, ad un incremento ponderale che, in pazienti che si sforzano attivamente di modificare le proprie abi-

tudini alimentari e di attività fisica, può essere molto demotivante.

Più complessa è la definizione del terzo punto, cioè il miglioramento del compenso metabolico. I risultati dei trial, a questo riguardo, dipendono ampiamente dal disegno dello studio. In particolare, occorre distinguere tra trial in cui gli altri farmaci vengono aggiunti ad una terapia basal-bolus, e trial in cui la combinazione viene effettuata con la sola insulina basale. Là dove si sia scelto uno schema di trattamento con iniezioni multiple di insulina rapida ai pasti in aggiunta all'insulina basale, le glicemie possono essere in genere adeguatamente gestite anche con la sola insulina e il vantaggio clinico derivante dall'aggiunta di altri farmaci diventa marginale. Al contrario, se un farmaco viene aggiunto alla sola insulina basale, se ne possono ricavare maggiori benefici nel controllo delle glicemie diurne ed in particolare delle post-prandiali.

In questo modo, almeno in alcuni pazienti, il trattamento combinato con insulina basale e farmaci non insulinici può rappresentare un'alternativa alla terapia insulinica basal-bolus (Figura 2).

Quest'ultima eventualità pone in una diversa prospettiva anche la valutazione dei costi della terapia combinata. Infatti, quando i farmaci non insulinici vengono

aggiunti al trattamento basal-bolus, il costo del farmaco è bilanciato solo dal risparmio dovuto alla riduzione delle dosi di insulina; se il farmaco è molto economico (ad esempio, la metformina) se ne può avere comunque una riduzione della spesa complessiva, ma con la maggior parte dei farmaci i costi aumentano. D'altro canto, se la terapia con farmaci non insulinici sostituisce l'insulina rapida ai pasti la convenienza può essere maggiore: al risparmio di insulina e aghi si aggiunge anche la riduzione del consumo di materiale per l'automonitoraggio, che deve ovviamente essere più frequente con un trattamento basal-bolus che con la sola insulina basale.

In conclusione, le evidenze disponibili confermano l'utilità di combinare la metformina all'insulina, quando non siano presenti controindicazioni. Il rischio di ipoglicemie suggerisce di non utilizzare, in linea di massima, sulfaniluree e glinidi in pa-

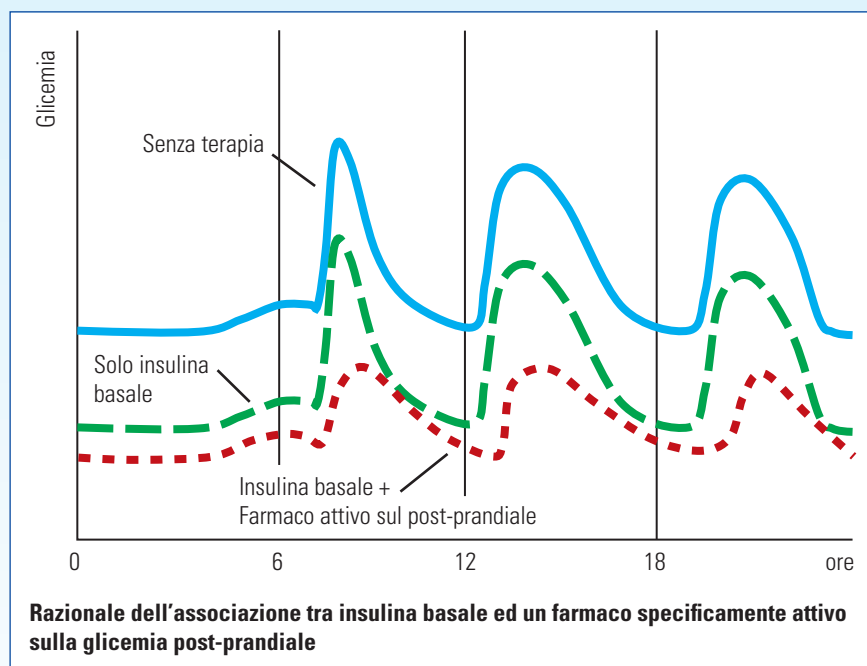


Figura 2

zienti insulino-trattati. La disponibilità di nuove classi di farmaci (inibitori della DPP4, agonisti del GLP-1 e SGLT-2 inibitori) offrono nuove opzioni potenzialmente assai interessante di terapia combinata con l'insulina, arricchendo il nostro armamentario terapeutico e riducendo il numero di casi in cui si è costretti a ricorrere alla terapia insulinica basal-bolus.

#### Bibliografia

1. AMD e SID. Standard italiani di cura del diabete mellito, 2014. [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
2. Bailey T. Options for combination therapy in type 2 diabetes: comparison of the ADA/EASD position statement and AACE/ACE algorithm. *Am J Med* 2013; 126(9 Suppl 1):S10-20.
3. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344:e1771.
4. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006691.
5. Clar C, Royle P, Waugh N. Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009; 4:e6112.
6. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8:178-84.
7. Yau RK, Strotmeyer ES, Resnick HE, et al. Diabetes and risk of hospitalized fall injury among older adults. *Diabetes Care* 2013; 36:3985-91.
8. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156:259-64.
9. Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martínez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:42-7.
10. Fu H, Xie W, Curtis B, Schuster D. Identifying factors associated with hypoglycemia-related hospitalizations among elderly patients with T2DM in the US: a novel approach using influential variable analysis. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:1787-93.
11. Duran C, Tuncel E, Ersoy C, et al. The investigation of the efficacy of insulin glargine on glycaemic control when combined with either repaglinide or acarbose in obese Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2009; 32:69-73.
12. Yki-Järvinen H1, Rosenstock J, Durán-García S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a  $\geq 52$ -week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013; 36(12):3875-81.
13. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to in-

sulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9):795-802.

14. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:513-23.

15. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:252-7.

16. Aronson R. Optimizing glycaemic control: lixisenatide and basal insulin in combination therapy for the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6:603-12.

17. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. 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; 37:1815-23.

18. Devineni D, Morrow L, Hompesch M, et al. Canagliflozin improves glycaemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14:539-45.

19. Wilding JP, Woo V, Soler NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:405-15.



# Il trattamento dell'alterata tolleranza glucidica ha dei benefici sul profilo di rischio cardiovascolare

## Regression From Prediabetes to Normal Glucose Regulation Is Associated With Reduction in Cardiovascular Risk: Results From the Diabetes Prevention Program Outcomes Study

Perreault L, Temprosa M, Mather KJ, Horton E, Kitabchi A, Larkin M, Montez MG, Thayer D, Orchard TJ, Hamman RF, Goldberg RB, for the Diabetes Prevention Program Research Group  
*Diabetes Care* September 2014 37:2622-2631

Ilaria Dicembrini

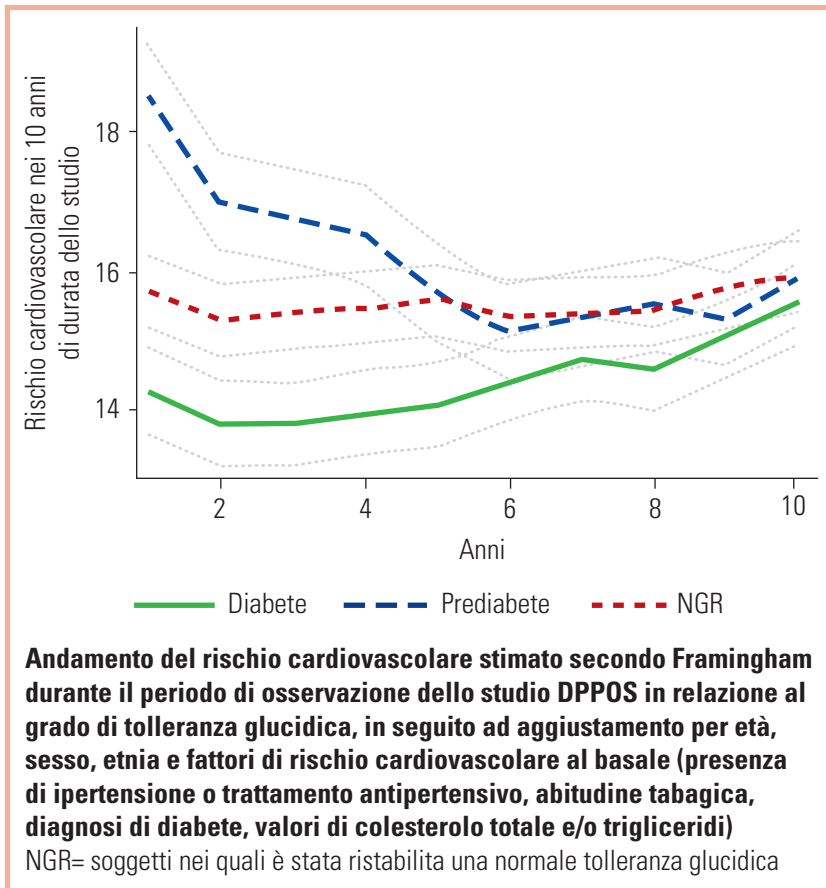
La presenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) o alterata tolleranza glucidica (IGT) si associa ad un significativo aumento del rischio di sviluppare diabete ed a un aumento pari a circa il 20% del rischio cardiovascolare. I risultati dell'analisi post hoc del Diabetes Prevention Program (DPP) Outcomes Study (DPPOS) hanno dimostrato che, ristabilendo una normale tolleranza glucidica nei pazienti affetti da prediabete, è possibile ottenere una riduzione del rischio di sviluppare diabete a 10 anni pari al 56% rispetto a coloro che mantengono una tale alterazione. L'obiettivo del trattamento dei pazienti affetti da prediabete deve essere quindi rappresentato dal raggiungimento di una normale tolleranza glucidica. Alcuni studi di intervento hanno inoltre mostrato come il trattamento antidiabetico precoce di questi pazienti si traduca nel breve termine in un significativo miglioramento sia dei marker surrogate di rischio cardiovascolare sia dell'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari.

Questo studio si propone di verificare gli effetti a lungo termine del trattamento del prediabete sul rischio cardiovascolare, analizzando in particolare le possibili differenze tra i pazienti in cui viene ristabilita una normale tolleranza glucidica e coloro nei quali persiste questa alterazione. Il periodo di osservazione medio è stato di 3,2 anni. La popolazione analizzata è stata quella arruolata nello studio DPP (n=2775 soggetti, tutti affetti da alterata tolleranza glucidica e per il 53%

da sindrome metabolica). A tutti i pazienti, inclusi quelli randomizzati al trattamento intensivo, è stato proposto un approccio di gruppo finalizzato ad implementare l'esercizio fisico, mantenendo la terapia con metformina nei soggetti inizialmente randomizzati a tale trattamento. Durante lo studio DPP, 1509 soggetti (54%) hanno ottenuto una normalizzazione del grado di tolleranza glucidica, 770 (28%) hanno sviluppato diabete e 496 (18%) hanno mantenuto un'alterata tolleranza glucidica. Utilizzando il Framingham score per la stima del rischio cardiovascolare, è stata individuata una differenza significativa tra i pazienti per quanto riguarda il valore medio di tale indice nei dieci anni di osservazione in relazione al grado di tolleranza glucidica: nei pazienti che hanno ristabilito una normale tolleranza glucidica il rischio cardiovascolare medio stimato durante il periodo di osservazione è stato pari al 15,5% (15,1-16,0) versus 16,2% (15,6-16,8) nei pazienti che

La presenza di alterata glicemia a digiuno (IFG) o alterata tolleranza glucidica (IGT) rappresenta una condizione gravata da un alto rischio cardiovascolare.

Nei pazienti con prediabete, la normalizzazione dello stato di tolleranza glucidica assieme al trattamento farmacologico dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione e dislipidemia) si associa ad una significativa e progressiva riduzione del profilo di rischio cardiovascolare.



hanno mantenuto un'alterata tolleranza glucidica e 14,4% (13,9-15,0) riscontrato nei pazienti che hanno sviluppato diabete. Come riportato in Figura 1, le differenze in termini di rischio cardiovascolare stimato secondo Framingham si sono attenuate nel corso degli anni di osservazione, con una riduzione significativa del rischio nei pazienti che hanno ottenuto una normalizzazione della tolleranza glucidica (da 18,6% ad 1 anno a 15,9% dopo 10 anni;  $p < 0,001$ ) ed un contemporaneo aumento del rischio stimato nei pazienti che hanno sviluppato diabete (da 14,3% ad un anno a 15,6% dopo 10 anni;  $p < 0,001$ ).

Il minor rischio cardiovascolare stimato nel gruppo di pazienti che hanno sviluppato diabete rispetto a coloro che hanno mantenuto l'iniziale alterazione della tolleranza glucidica così come la riduzione del rischio in tutti i gruppi di pazienti analizzati nel corso del periodo di osservazione, possono essere spiegati, almeno in parte, da un trattamento farmacologico più intensivo dei tradizionali fattori di rischio quali dislipidemia e ipertensione (Figura 2).

Figura 1

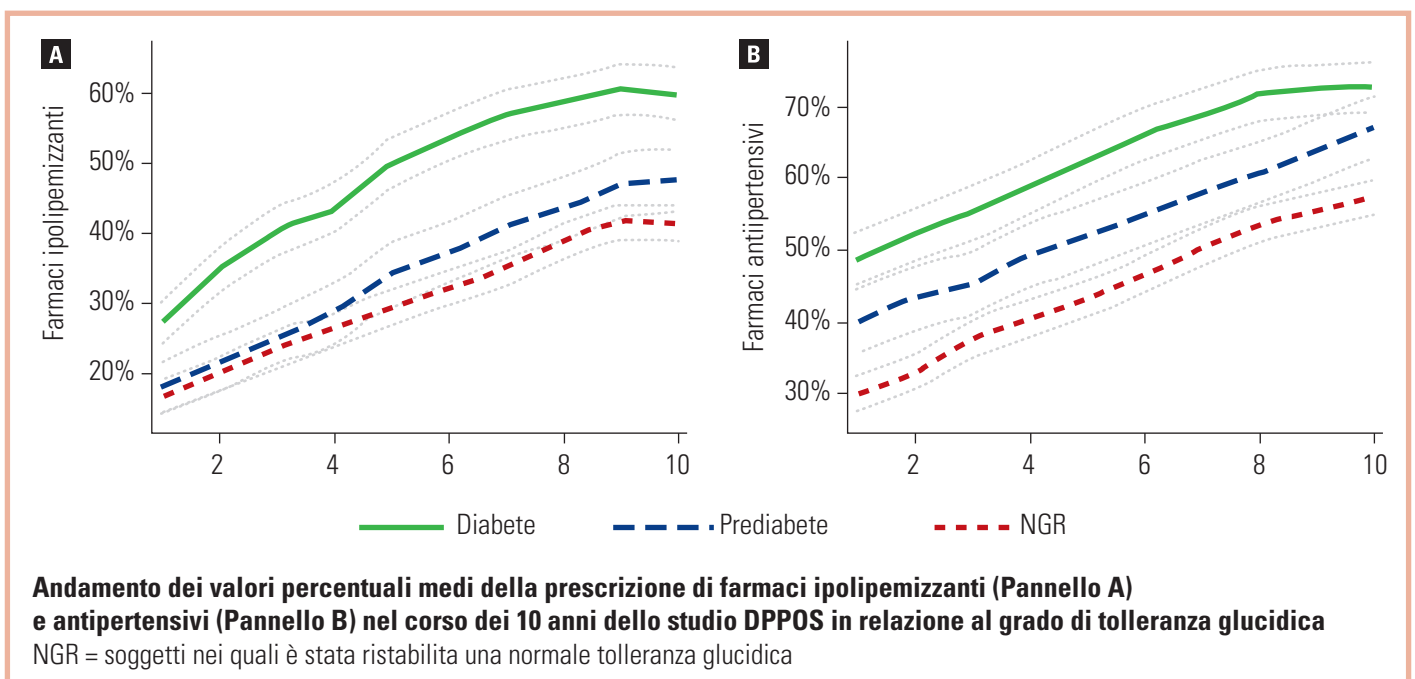


Figura 2

# Nuovi meccanismi di danno beta-cellulare nel diabete di tipo 2: ruolo dell'autofagia

## Autophagy defends pancreatic $\beta$ cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity

Rivera JF, Costes S, Gurlo T, Glabe CG, Butler PC  
*J Clin Invest.* 2014;124(8):3489-3500

Marta Letizia Hribal

Il diabete di tipo 2 è una malattia con una patogenesi molto complessa, nella quale certamente l'alterata funzionalità delle beta-cellule pancreatiche gioca un ruolo fondamentale. I meccanismi che sono alla base del danno funzionale e della ridotta massa beta-cellulare nel diabete di tipo 2 non sono ancora completamente noti; in un recente numero della prestigiosa rivista scientifica *Journal of Clinical Investigation* tre studi sperimentali indipendenti hanno analizzato l'importanza del corretto funzionamento dei processi autofagici nel contrastare il danno beta-cellulare, causato dall'accumulo di amilina pancreatica, nota anche come polipeptide amiloide insulare (IAPP). Specificamente il gruppo di Peter Butler, un ricercatore con pluriennale esperienza nello studio delle isole pancreatiche umane, ha dimostrato che i livelli intracellulari di IAPP sono controllati tramite processi autofagici sia in una linea di beta cellule di ratto (INS832/13) che in isole umane (Fig. 1). Infatti se le cellule o le isole venivano trattate con

Rapamicina, un composto chimico in grado di stimolare l'autofagia, i livelli di IAPP diminuivano significativamente; al contrario il trattamento con un inibitore dell'attività autofagica si rifletteva in aumentati livelli della proteina. Risultati analoghi a quelli osservati con la Rapamicina, sono stati ottenuti utilizzando due composti farmacologici con ridotta tossicità e già disponibili in commercio: l'amiodarone (approvato per il trattamento di alcune aritmie cardiache) e la trifluoroperazina (usato come farmaco neurolettico); questa osservazione apre interessanti prospettive per l'applicabilità clinica in un futuro prossimo dei risultati ottenuti da questo studio. Nelle INS832/13, gli Autori hanno inoltre dimostrato che IAPP è poliubiquitinata e riconosciuta da una proteina adattatrice denominata sequestosoma o p62 che ne favorisce la degradazione a livello dei lisosomi intracellulari. Per confermare i dati ottenuti ex-vivo in un modello in vivo, evitando allo stesso tempo l'uso di composti chimici che potevano avere degli effetti indesiderati che avrebbero complicato l'interpretazione dei risultati, Rivera e colleghi hanno generato e caratterizzato un modello murino sovra esprimente IAPP

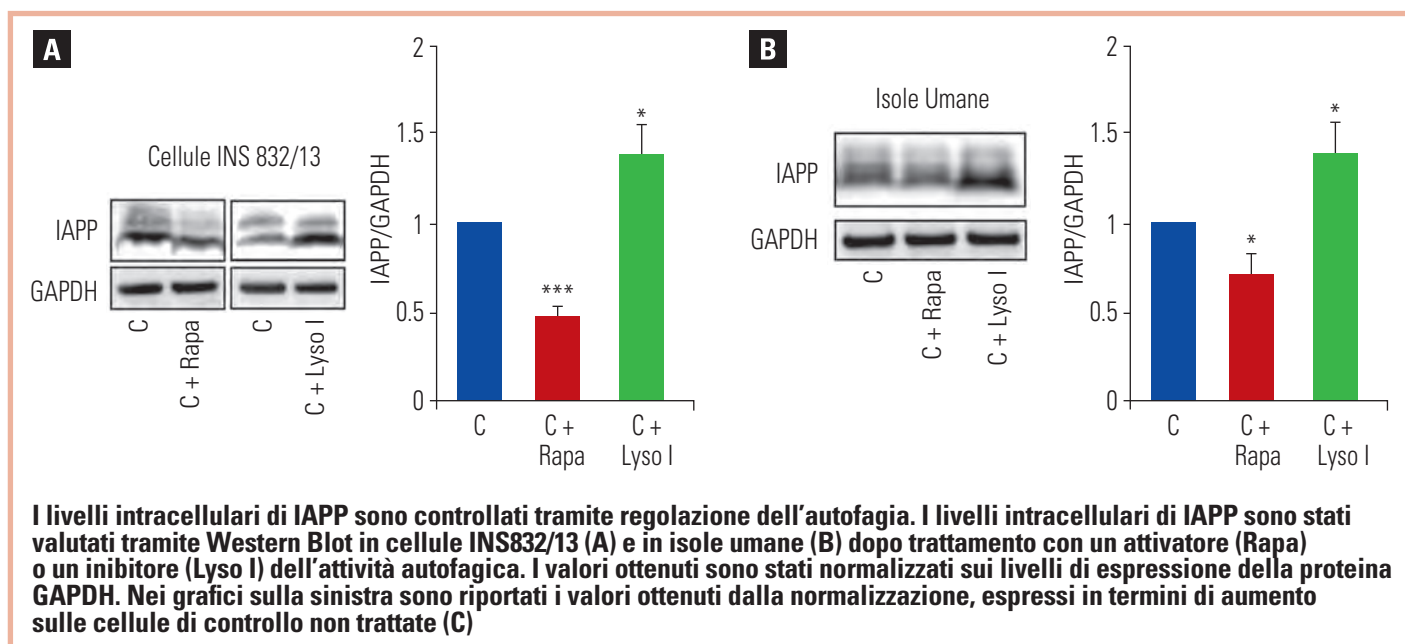


Figura 1

L'autofagia svolge un ruolo fondamentale nel mantenere l'omeostasi beta-cellulare.

Una ridotta autofagia causa l'aumento dei depositi amiloidi tossici nelle beta-cellule pancreatiche.

Ripristinare farmacologicamente il corretto funzionamento del processo autofagico potrebbe contribuire a curare il diabete di tipo 2.

umano (h-IAPP<sup>+/+</sup>). A questo proposito è importante sottolineare che la proteina IAPP murina non possiede la tendenza ad aggregarsi per formare depositi amiloidi che è alla base della tossicità della IAPP umana, per cui la presenza della proteina endogena murina non ha effetti confondenti sui fenomeni studiati nel modello transgenico. I topi h-IAPP<sup>+/+</sup> sono stati poi incrociati con un secondo modello transgenico nel quale era presente una delezione specifica a livello beta-cellulare della proteina autofagica ATG7 che mostravano quindi una ridotta efficienza dei processi di autofagia (Atg7<sup>Δβcell</sup>). I doppi mutanti h-IAPP<sup>+/+</sup> Atg7<sup>Δβcell</sup>, caratterizzati perciò da elevati livelli di IAPP umana e da ridotta autofagia a livello beta-cellulare, sono stati analizzati da un punto di vista metabolico e si è osservata una graduale elevazione dei livelli di glicemia a partire dalle 8-9 settimane di vita che sfociava in diabete negli animali di 14-15 settimane. Al contrario gli animali transgenici h-IAPP<sup>+/+</sup> non mostravano alterazioni del metabolismo glucidico, a dimostrazione del fatto che una buona attivazione della via autofagica è in grado di evitare la formazione di depositi amiloidi, degradando la proteina IAPP in eccesso (Fig. 2A). L'analisi immunostochimica delle isole dei 4 gruppi di topi rivelava inoltre una ridotta massa beta-cellulare nei doppi mutanti h-IAPP<sup>+/+</sup> Atg7<sup>Δβcell</sup> (Fig. 2B), la riduzione della massa beta-cellulare era conseguente ad un' aumentata apoptosi (Fig. 2C). Era inoltre possibile osservare depositi amiloidi sia nelle isole degli animali h-IAPP<sup>+/+</sup> Atg7<sup>Δβcell</sup> che, in numero cinque volte inferiore, in quelle degli h-IAPP<sup>+/+</sup>. Poiché un'alterata risposta autofagica rende le

cellule più sensibili allo stress ossidativo, che rappresenta un noto meccanismo di danno beta-cellulare, gli Autori hanno anche valutato i livelli di nitro tirosina, un marcatore di stress ossidativo, nelle isole dei modelli transgenici ed hanno riscontrato cellule positive sia nei singoli mutanti Atg7<sup>Δβcell</sup> che, in misura significativamente maggiore, nei doppi mutanti h-IAPP<sup>+/+</sup> Atg7<sup>Δβcell</sup> (2,7±0,3% vs 4,3±0,3%, p<0.01). Inoltre, mentre nelle isole degli animali Atg7<sup>Δβcell</sup> si osservava un'adeguata attivazione dei pathway cellulari volti a contrastare lo stress ossidativo, come dimostrato dagli aumentati livelli di espressione del fattore di trascrizione NRF2, tale attivazione non era presente nei doppi mutanti. Questi dati e quelli analoghi ottenuti negli studi di Kim et al. (*J Clin Invest.* 2014;124(8):3311-3324) e Shigihara et al. (*J Clin Invest.* 2014;124(8):3634-3644) sottolineano quindi come i processi di autofagia svolgano un ruolo fondamentale nel mantenimento di una corretta omeostasi beta-cellulare e suggeriscono che essi possano rappresentare un nuovo target terapeutico nel trattamento del diabete di tipo 2. I risultati di questi studi acquistano particolare interesse anche alla luce delle recenti evidenze a sostegno di possibili meccanismi patogenetici comuni tra diabete di tipo 2 e patologie neurodegenerative, quali l'Alzheimer; è infatti noto che in queste malattie è presente un'alterata attivazione della risposta autofagica associata a formazione di placche amiloidi. Inoltre è noto che l'autofagia ha un ruolo importante nel controllare il metabolismo epatico e la formazione dei depositi lipidici e quindi un ridotto funzionamento di tale processo potrebbe non influenzare esclusivamente la funzionalità beta-cellulare, ma anche alterare significativamente vari aspetti coinvolti nella patogenesi del diabete e delle malattie metaboliche. Il ripristino del corretto funzionamento del processo autofagico potrebbe perciò risultare benefico a livello di diversi distretti dell'organismo.

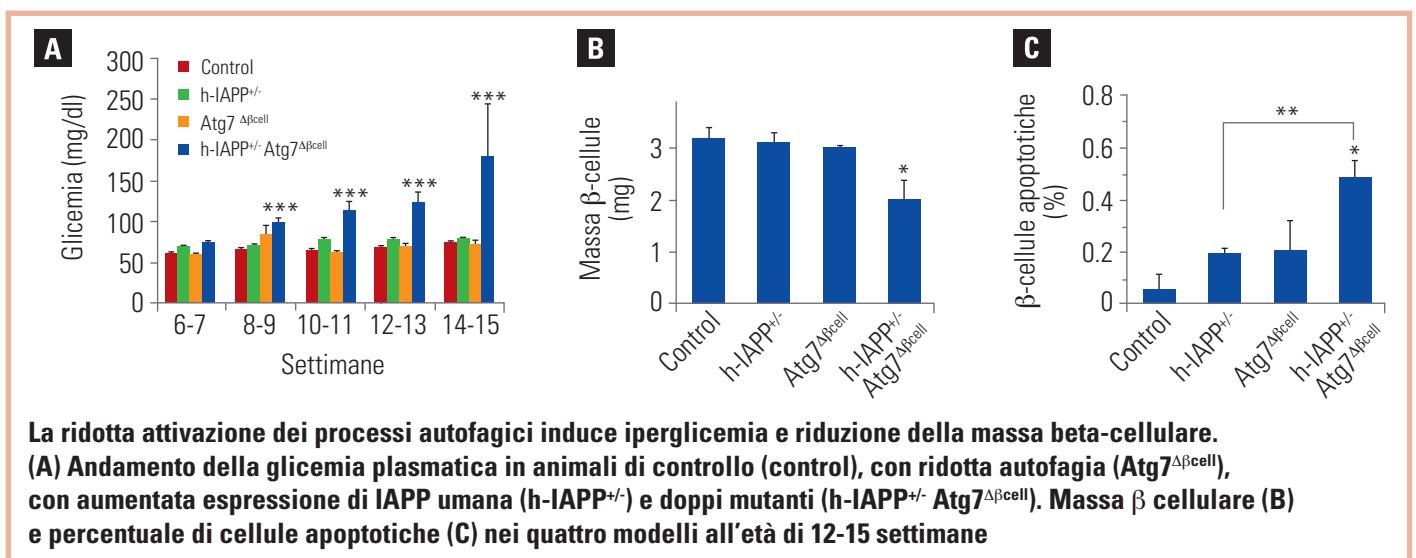


Figura 2

# Accuratezza predittiva nell'assegnazione al trattamento con statine delle linee guida AHA/ACC 2013 rispetto alle NCEP ATP III 2001; Correlazione con l'imaging coronarico

## Accuracy of Statin Assignment Using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline Versus the 2001 NCEP ATP III Guideline; Correlation With Atherosclerotic Plaque Imaging

Johnson KM, Dowe DA

*Journal of American College of Cardiology, Vol. 64, No. 9, 2014*

Mauro Rigato

Nel novembre 2013, le società scientifiche American Heart Association (AHA) e American College of Cardiology (ACC) hanno pubblicato nuove linee guida per la gestione dell'ipercolesterolemia, volte a rimpiazzare le precedenti raccomandazioni del National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III. Queste ultime si basavano principalmente sul concetto di soglia di LDL-colesterolo e sul calcolo del rischio cardiovascolare (CV) secondo il modello di Framingham. La decisione di iniziare la terapia con statine era finalizzata al raggiungimento dei seguenti target di LDL-colesterolo: <160 mg/dl per pazienti a basso rischio, <130 mg/dl per il rischio intermedio, <100 mg/dl per il rischio moderato e <70 mg/dl per il rischio elevato. Al contrario, le nuove linee guida AHA/ACC si fondano principalmente sulla valutazione del rischio CV assoluto e individuano 4 gruppi di pazienti meritevoli di trattamento con statine: 1) soggetti con malattia cardiovascolare nota in assenza di scompenso cardiaco (classe NYHA II-IV), 2) soggetti con LDL-colesterolo  $\geq$  190 mg/dl, 3) diabetici di età compresa tra 40-75 anni con LDL-colesterolo tra 70-190 mg/dl, 4) non diabetici di età compresa tra 40-75 anni con LDL-colesterolo tra 70-190 mg/dl e rischio stimato di eventi CV a 10 anni  $\geq$  7.5%. Poiché alcuni autori hanno ipotizzato che le recenti linee guida AHA/ACC potessero sovrastimare il rischio CV, determinando un'eccessiva prescrizione di statine, il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare quale metodica sia in grado di meglio correlare la prescrizione del trattamento con statine all'effettiva presenza e severità della malattia coronarica, valutata mediante angio-TC. Un totale di 3076 soggetti a rischio CV (maschi 65,3%, età media  $55,4 \pm 10,3$  anni) è stato sottoposto ad angio-TC coronarica. Al momento dell'esecuzione della TC, solo 1714 soggetti (55,7%) erano in trattamento con statine. La severità dell'aterosclerosi coronarica è stata quantificata attraverso i seguenti score: SPS (segmental plaque burden score), SSS (segmental stenosis score) e SIS (segmental involvement score). Valori di SPS e SSS pari a 0 indicavano

assenza di lesioni, valori tra 1-3 lesioni lievi, tra 4-7 (SPS) e 4-8 (SSS) lesioni moderate,  $\geq 8$  (SPS) e  $\geq 9$  (SSS) lesioni severe. L'indicazione alla terapia con statine per ogni paziente è stata valutata sia con metodo NCEP che AHA/ACC. I risultati dello studio hanno evidenziato che la stima del rischio di eventi CV a 10 anni fornita dal metodo AHA/ACC correlava relativamente meglio con il volume e la stenosi delle placche coronariche. La probabilità di prescrivere la statina aumentava nettamente con il peggiorare delle lesioni coronariche quando si utilizzavano le linee guida AHA/ACC rispetto alle NCEP (Fig. 1). Il 92% dei pazienti con placche di grado severo (SPS  $\geq 8$ ) era inviato al trattamento con statine secondo i criteri AHA/ACC, rispetto al 53% con i criteri NCEP. Il 36% dei pazienti senza evidenza radiologica di placche era erroneamente candidato alla terapia sulla base delle indicazioni AHA/ACC rispetto al 41% secondo NCEP. Sulla base dei criteri NCEP, il 59% dei soggetti con stenosi del tronco comune  $\geq 50\%$  e il 40% dei pazienti con stenosi  $\geq 50\%$  di altri rami coronarici non avrebbe ricevuto il trattamento, rispetto al 18% e 10% secondo i criteri AHA/ACC. Lo studio ha dimostrato l'assenza di una correlazione tra i livelli di LDL-colesterolo e la gravità delle lesioni coronariche. Tale discrepanza sarebbe in grado di ridurre marcatamente la capacità predittiva del modello NCEP. A riprova di tale ipotesi, se si utilizza un modello NCEP modificato, basato sulla sola stratificazione del rischio CV, senza applicazione delle soglie di LDL-colesterolo, si osserva un'efficacia predittiva pari a quella delle linee guida AHA/ACC.

Complessivamente la proporzione di pazienti assegnati al trattamento con statine secondo le linee guida AHA/ACC era del 15% superiore rispetto al numero di soggetti identificati come da trattare secondo i criteri NCEP.

Il presente studio ha utilizzato la severità del danno coronarico stimato con angio-TC quale indice surrogato di eventi cardiaci, che a loro volta rappresentano

Le nuove linee guida AHA/ACC si focalizzano sulla valutazione del rischio CV assoluto, eliminando il concetto di soglia di LDL-colesterolo.

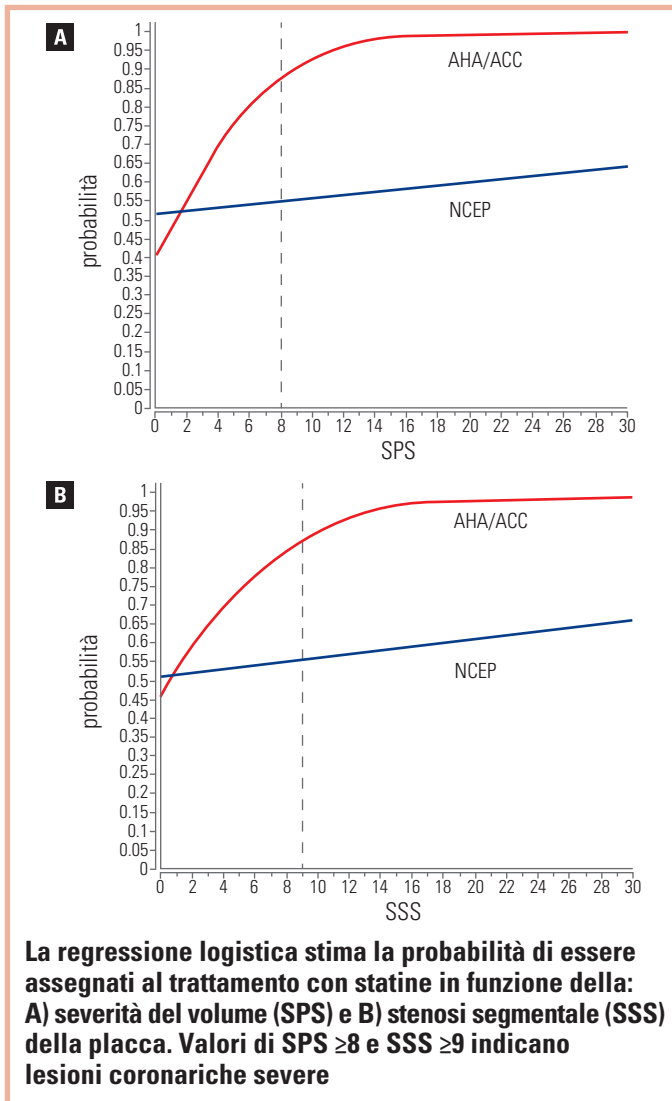


Figura 1

l'end-point primario per valutare l'efficacia del trattamento con statine. Il modello AHA/ACC, basato sulla valutazione del rischio CV assoluto, si è dimostrato più efficace nel correlare l'assegnazione al trattamento con statine all'effettiva presenza e severità della malattia coronarica. L'utilizzo delle soglie di LDL-colesterolo rappresenta il punto debole del modello NCEP, poiché non esiste un'as-

Il 92% dei pazienti con placche di grado severo era inviato al trattamento con statine secondo i criteri AHA/ACC, rispetto al 53% con i criteri NCEP.

La proporzione di pazienti assegnati al trattamento con statine secondo le linee guida AHA/ACC è del 15% superiore rispetto al numero di soggetti identificati come da trattare secondo i criteri NCEP.

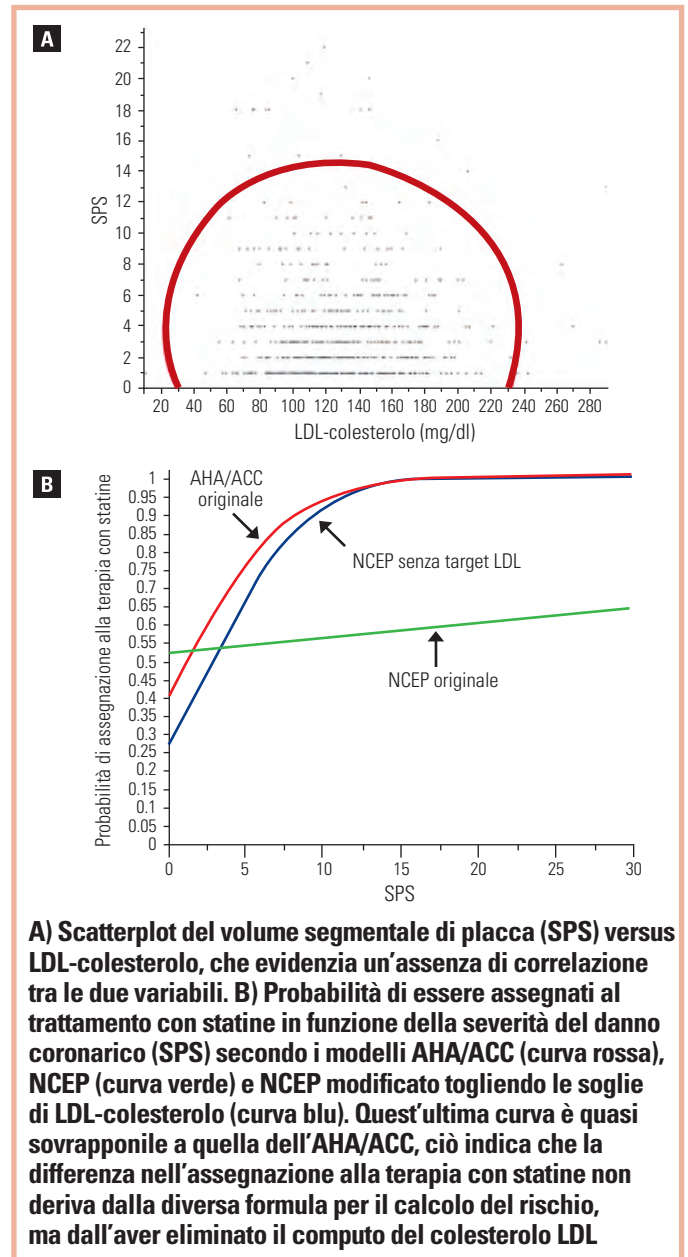


Figura 2

sociazione tra livelli di colesterolemia plasmatica e severità delle lesioni coronariche. I principali limiti dello studio derivano dalla necessità di sovrastimare i valori di colesterolo basale nel gruppo di soggetti già in terapia con statine al momento dello studio TC, dai limiti dell'angio-TC nel caratterizzare le lesioni coronariche e dall'assenza di dati relativi a comorbidità quali dialisi e scompenso cardiaco, che controindicano l'uso delle statine secondo i criteri AHA/ACC. In conclusione, le nuove linee guida AHA/ACC sono in grado di correlare in modo più efficace la prescrizione della terapia con statine all'effettiva presenza e severità della malattia coronarica, a fronte di un lieve incremento del numero dei pazienti posti in terapia.