

Dalla Letteratura

Effetti a lungo termine di una integrazione di selenio a lungo termine sull'incidenza del diabete di tipo 2: un trial randomizzato

Ann Intern Med 2007;147:217-23

Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME

State University of New York at Buffalo and Cancer Prevention and Population Sciences, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York, USA
s.stranges@warwick.ac.uk

Background. I risultati ottenuti in modelli animali suggeriscono che l'aggiunta di selenio migliora il metabolismo del glucosio.

Obiettivo. Valutare gli effetti di una integrazione di selenio a lungo termine sull'incidenza del diabete di tipo 2.

Disegno. Analisi secondaria di uno studio controllato verso placebo, randomizzato in doppio cieco.

Contesto. Aree di basso consumo di selenio negli Stati Uniti orientali.

Pazienti. 1202 soggetti visti nelle cliniche dermatologiche che non presentavano, all'inizio dello studio, un diabete di tipo 2.

Intervento. Somministrazione orale di selenio, alla dose giornaliera di 200 microgrammi o di placebo.

Misure. Incidenza di diabete di tipo 2.

Risultati. In un periodo di osservazione medio di 7,7 anni (DS 2,7), il diabete di tipo 2 si è sviluppato in 58 soggetti riceventi selenio e in 39 soggetti riceventi placebo (con un'incidenza rispettivamente di 12,6 casi ogni 1000 persone per anno verso 8,4 casi per 1000 persone per anno; rischio relativo di 1,55 [intervallo di confidenza (IC) al 95%, 1,03-2,33]). La mancanza di un beneficio dell'integrazione di selenio sull'incidenza di diabete di tipo 2 persiste anche se si stratificano i risultati delle analisi per età, sesso, indice di massa corporea e abitudini al fumo. È stato evidenziato un gradiente di esposizione-risposta tra i terzili dei livelli basali plasmatici di selenio, con un aumento statisticamente significativo del rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 nel terzile più alto dei livelli plasmatici basali di selenio (rischio relativo 2,70 [IC, 1,30-5,61]).

Limiti. Il diabete rappresentava un evento secondario dello studio. Le diagnosi di diabete erano riportate dagli stessi pazienti, ma sono state validate nella maggior parte dei casi. Il campione di pazienti era costituito prevalentemente da anziani e di razza bianca.

Conclusioni. L'integrazione di selenio non sembra prevenire l'insorgenza di diabete di tipo 2 e può addirittura aumentare il rischio di insorgenza della malattia.

Aggiunta di insulina bifasica, prandiale o basale alla terapia orale nel diabete di tipo 2

N Engl J Med 2007;357:1716-30

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group

Diabetes Trials Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Churchill Hospital, University of Oxford, Headington, Oxford, United Kingdom
rury.holman@dtu.ox.ac.uk

Background. L'aggiunta di insulina alla terapia orale nel diabete mellito di tipo 2 è di prassi comune quando il controllo glicemico è subottimale, sebbene scarse siano le evidenze a supporto di regimi specifici di somministrazione di insulina.

Metodi. In uno studio multicentrico, controllato, aperto abbiamo suddiviso in maniera random 708 pazienti con un livello di emoglobina glicata subottimale (dal 7 al 10%) in terapia con le dosi massime tollerate di metformina e sulfonilurea, in tre gruppi: uno che riceveva insulina aspart due volte al giorno, uno che riceveva insulina aspart prandiale tre volte al giorno e il terzo che riceveva insulina detemir basale una volta al giorno (due se richiesto). I risultati valutati a un anno erano il livello medio di emoglobina glicata, la proporzione di pazienti con un livello di emoglobina glicata pari al 6,5% o inferiore, la percentuale di ipoglicemia e l'aumento di peso.

Risultati. A un anno, i livelli medi di emoglobina glicata erano simili nel gruppo bifasico (7,3%) e nel gruppo prandiale (7,2%), ($p = 0,08$), ma più alti nel gruppo basale (7,6%), ($p < 0,01$ per entrambi i confronti). Le rispettive proporzioni di pazienti con un livello di emoglobina glicata di 6,5% o inferiore erano 17,0%, 23,9% e 8,1%; i numeri medi rispettivi di eventi ipoglicemici per paziente per anno erano di 5,7, 12,0 e 2,3. I rispettivi aumenti di peso sono stati di 4,7 kg, 5,7 kg e 1,9 kg. Le incidenze di effetti indesiderati sono stati simili per i tre gruppi.

Conclusioni. Una singola formulazione di analogo di insulina aggiunta alla metformina e alla sulfonilurea, risulta in un livello di emoglobina glicata del 6,5% o inferiore solo in una minoranza di pazienti a un anno. L'aggiunta di insulina bifasica o di aspart ai pasti riduce i livelli di emoglobina glicata più dell'aggiunta di insulina detemir basale, ma si associa a un rischio maggiore di ipoglicemia e aumento di peso.

Meccanismi con cui le varianti comuni del gene TCF7L2 aumentano il rischio di insorgenza di diabete di tipo 2

J Clin Invest 2007;117:2155-63

Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, Sjögren M, Ling C, Eriksson KF, Lethagen AL, Mancarella R, Berglund G, Tuomi T, Nilsson P, Del Prato S, Groop L

Department of Clinical Sciences, Diabetes and Endocrinology, and Lund University Diabetes Center, Lund University, Malmö, Sweden
valeri.lyssenko@med.lu.se

Le varianti genetiche nel gene codificante per il fattore trascrizionale-7-simile-2 (TCF7L2) sono state associate al diabete di tipo 2 (T2D) e a un mal funzionamento delle cellule beta, anche se i meccanismi sono tuttora sconosciuti. Abbiamo quindi studiato prospetticamente la capacità delle varianti comuni del gene TCF7L2 di predire l'insorgenza futura di T2D ed esplorato i meccanismi con cui questo avverrebbe. Soggetti scandinavi seguiti per 22 anni sono stati genotipizzati per 3 SNPs (rs7903146, rs12255372 e rs10885406), presenti nel gene TCF7L2, e in una parte di questi soggetti sono stati effettuati studi metabolici approfonditi. L'espressione di TCF7L2 è stata correlata al genotipo e ai parametri metabolici nelle isole umane. I genotipi CT/TT dello SNP rs7903146 erano fortemente associati all'insorgenza di T2D in due coorti indipendenti (svedese e finlandese). Il rischio dell'allele T è stato associato a un difetto di secrezione di insulina, a effetti legati all'ormone incretina e a un'augmentata produzione di glucosio epatico. L'espressione di TCF7L2 nelle isole umane era aumentata di 5 volte nei soggetti con T2D, in particolare nei soggetti con genotipo TT. La sovraespressione di TCF7L2 nelle isole umane riduce la secrezione di insulina stimolata da glucosio. In conclusione, l'aumentato rischio di sviluppare T2D associato alle varianti di TCF7L2 coinvolge l'asse enteroinsulare, un aumento dell'espressione del gene nelle isole e un difetto di secrezione di insulina.

Insufficienza cardiaca congestizia e morte cardiovascolare in pazienti con prediabete e diabete di tipo 2 trattati con tiazolidinedioni: una metanalisi di studi clinici randomizzati

Lancet 2007;370(9593):1129-36

Lago RM, Singh PP, Nesto RW

Lahey Clinic Medical Center, Burlington, MA, USA

Background. Il beneficio clinico complessivo dei tiazolidinedioni (TZDs), come trattamento per l'iperglicemia, può essere difficile da determinare per il rischio di insufficienza cardiaca congestizia dovuta alla ritenzione idrica associata a TZDs. Dal momento che i pazienti prediabete e diabetici hanno un rischio cardiovascolare elevato, la prognosi e la storia naturale di tali rischi necessitano una maggiore comprensione. Il nostro scopo è stato quello di esaminare il rischio di insufficienza cardiaca congestizia e di morte cardiovascolare in pazienti in trattamento con TZDs.

Metodi. Mediante una strategia di ricerca abbiamo identificato 3048 studi. 3041 sono stati esclusi e abbiamo eseguito una revisione sistematica e una metanalisi sui restanti 7 studi clinici randomizzati in doppio cieco per valutare nei pazienti sotto trattamento con TZDs (sia rosiglitazone sia pioglitazone) i casi di insufficienza cardiaca congestizia associata al farmaco. Abbiamo calcolato le stime raggruppate di effetti random dei valori di rischio relativo per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia in pazienti trattati con TZDs rispetto ai controlli. I principali parametri valutati sono stati l'insorgenza di insufficienza cardiaca congestizia e il rischio di morte cardiovascolare.

Risultati. 360 dei 20.191 pazienti con prediabete o diabete di tipo 2 hanno presentato eventi di insufficienza cardiaca congestizia (214 in trattamento con TZDs e 146 con comparatori). I risultati hanno mostrato omogeneità degli eventi tra i diversi studi ($I^2 = 22,2\%$; p per l'interazione = 0,26) che suggerisce un effetto legato alla classe dei TZDs. Rispetto ai controlli, i pazienti trattati con TZDs presentavano un aumentato rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia su un vasto background di rischio cardiaco (rischio relativo [RR] 1,72; IC 95% 1,21-2,42; $p = 0,002$). Per contro, il rischio di morte cardiovascolare non era aumentato per nessuno dei due TZDs (0,93, 0,67-1,29, $p = 0,68$).

Interpretazione. L'insufficienza cardiaca congestizia in pazienti trattati con TZDs potrebbe non comportare lo stesso rischio dell'insufficienza cardiaca congestizia causata da una progressiva disfunzione diastolica o sistolica del ventricolo sinistro. È necessaria una migliore caratterizzazione di questi pazienti e un follow-up più lungo per determinare l'effetto cardiovascolare globale dei TZDs.

Effetto del fenofibrato sulla necessità di un trattamento laser per la retinopatia diabetica (studio FIELD): uno studio controllato randomizzato

Background. Il trattamento laser per la retinopatia diabetica è spesso associato a una riduzione del campo visivo e ad altri effetti oculari indesiderati. Il nostro scopo era quello di valutare se una terapia a lungo termine con fenofibrato, mirata ad abbassare i lipidi, potesse ridurre la progressione di retinopatia e la necessità di trattamento laser in pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Metodi. Lo studio FIELD (*fenofibrate intervention and event lowering in diabetes*, trattamento con fenofibrato e diminuzione degli eventi nel diabete) è uno studio mul-

Lancet 2007;370(9600):1687-97

Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, Taskinen MR, Simes RJ, Tse D, Williamson E, Merrifield A, Laatikainen LT, d'Emden MC, Crimet DC, O'Connell RL, Colman PG; FIELD Study Investigators

NHMRC Clinical Trials Centre,
University of Sydney, NSW,
Australia
tony@ctc.usyd.edu.au

tinazionale randomizzato che include 9795 pazienti con diabete mellito di tipo 2 di età compresa tra i 50 e i 75 anni. I pazienti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere fenofibrato alla dose di 200 mg/giorno ($n = 4895$) o placebo ($n = 4900$). A ogni controllo clinico, sono state raccolte informazioni riguardanti il trattamento con laser per la retinopatia diabetica, un endpoint terziario dello studio che era stato prefissato in partenza. Il giudizio degli oftalmologi in cieco rispetto alla terapia farmacologica assegnata definiva i casi di trattamento con laser per edema maculare, retinopatia proliferativa o altre condizioni patologiche dell'occhio. In un sottostudio su 1012 pazienti, è stata effettuata una fotografia retinale standardizzata e le fotografie classificate secondo i criteri dell'ETDRS (*early treatment diabetic retinopathy study*, studio sul trattamento precoce della retinopatia diabetica) per determinare l'incidenza cumulativa di retinopatia diabetica e delle lesioni retiniche che ne fanno parte. Le analisi erano effettuate su base dell'intenzione al trattamento. Questo studio è registrato come uno studio controllato randomizzato internazionale standard, numero ISRCTN64783481.

Risultati. Il trattamento al laser è stato necessario più frequentemente nei soggetti con un peggior controllo glicemico o della pressione sanguigna rispetto a quelli con un buon controllo di questi fattori e in quelli con una maggiore incidenza di malattie cliniche microvascolari, ma la necessità di questo trattamento non era influenzata dalla concentrazione lipidica plasmatica. L'esigenza di primo trattamento laser per tutte le retinopatie era significativamente inferiore nel gruppo fenofibrato rispetto al gruppo placebo (164 [3,4%] per i pazienti del gruppo fenofibrato verso 238 [4,9%] per i pazienti del gruppo placebo; rischio relativo [RR] 0,69; IC 95% 0,56-0,84; $p = 0,0002$; riduzione del rischio assoluto 1,5% [0,7-2,3]). Nel sottostudio oftalmologico, l'endpoint primario di una progressione di due livelli del grado di retinopatia non differiva significativamente tra i due gruppi nel loro complesso (46 [9,6%] per i pazienti trattati con fenofibrato contro 57 [12,3%] per i pazienti trattati con placebo; $p = 0,19$) o nel sottogruppo di pazienti con retinopatia preesistente (43 [11,4%] rispetto a 43 [11,7%]; $p = 0,87$). Per contro, nel gruppo di pazienti con retinopatia preesistente, un numero di pazienti significativamente inferiore tra i pazienti trattati con fenofibrato ha presentato una progressione di due livelli del grado di retinopatia rispetto ai pazienti trattati con placebo (3 [3,1%] contro 14 [14,6%]; $p = 0,004$). L'endpoint esplorativo comprendente la progressione di due livelli, il grado di retinopatia, l'edema maculare o trattamenti con laser era significativamente più basso nel gruppo di pazienti trattati con fenofibrato rispetto al gruppo di pazienti trattati con placebo (RR 0,66; IC 95% 0,47-0,94; $p = 0,022$).

Interpretazione. Il trattamento con fenofibrato in individui con diabete mellito di tipo 2 riduce la necessità del trattamento laser per retinopatia diabetica, sebbene il meccanismo alla base di tale effetto non sembri essere correlato alle concentrazioni plasmatiche dei lipidi.