

Dalla Letteratura

Effetti della terapia iniziale con insulina e metformina sul controllo glicemico e sui marker infiammatori nei pazienti con diabete di tipo 2: lo studio randomizzato LANCET

JAMA 2009;302(11):1186-94

Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM

Center for Cardiovascular Disease Prevention, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 900 Commonwealth Ave E, Boston, MA 02215-1204, USA
apradhan@partners.org

Introduzione. Dal momento che il diabete è in parte una condizione di tipo infiammatorio, l'instaurare una terapia a base di insulina e/o metformina può essere utile nel ridurre i livelli dei marker infiammatori quali la proteina C reattiva (*high-sensitivity C-reactive protein*, hsCRP).

Obiettivo. Determinare se, in pazienti con esordio recente di diabete mellito di tipo 2, l'insulina in monoterapia o in associazione con metformina riduce i livelli di hsCRP, IL-6 (interleuchina 6) e sTNFr2 (*soluble tumor necrosis factor receptor 2*).

Disegno e preparazione dello studio e partecipanti. Studio randomizzato fattoriale 2 x 2 in aperto con insulina glargine e metformina controllato con placebo in 500 adulti diabetici di tipo 2 (tempo medio dalla diagnosi: 2 anni), scarso controllo glicemico e livelli elevati di hsCRP. I pazienti sono stati reclutati fra l'ottobre 2006 e il dicembre 2008.

Intervento. Randomizzazione a una delle quattro terapie (placebo, insulina glargine, metformina, metformina con insulina glargine) a un dosaggio tale da portare la glicemia a digiuno a livelli < 110 mg/dl.

Outcome principale. Variazioni nei livelli di hsCRP (endpoint primario) e in quelli di IL-6 e sTNFr2 (endpoint secondario) dopo 14 settimane di trattamento rispetto al basale.

Risultati. La glicemia e l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) si sono ridotte significativamente con il trattamento attivo vs placebo (tutti i valori di p < 0,001). I livelli di hsCRP si sono ridotti in tutti e quattro i gruppi. Non vi era una differenza statisticamente significativa nella riduzione dei livelli di hsCRP tra i pazienti assegnati al gruppo insulina (-11,8%; intervallo di confidenza IC al 95% da -18,7% a -4,4%) e quelli del gruppo senza insulina (-17,5%; IC al 95% da -23,9% a -10,5%) (p per differenza = 0,25) né tra quelli assegnati al gruppo metformina (-18,1%; IC al 95% da -24,4% a -11,1%) o placebo (-11,2%; IC al 95% da -18,1% a -3,7%) (p per differenza = 0,17). Nei singoli gruppi di trattamento, malgrado un diverso controllo glicemico, la riduzione di hsCRP nei gruppi metformina (-16,1%; IC al 95% da -25,1% a -6,1%) e metformina più insulina (-20,1%; IC al 95% da -28,8% a -10,4%) non era diversa da quella ottenuta nel gruppo placebo (-19,0%; IC al 95% da -27,8% a -9,1%; p = 0,67 e 0,87 vs placebo, rispettivamente). Al contrario, la diminuzione di hsCRP era più contenuta nel gruppo con insulina in monoterapia (-2,9%; IC al 95% da -13,2% a 8,6%; p = 0,03 vs placebo). Risultati simili si sono avuti per i livelli di IL-6 e sTNFr2.

Conclusioni. Nei pazienti con esordio recente di diabete di tipo 2, il trattamento con insulina o metformina confrontato con placebo non ha ridotto i livelli dei marker infiammatori malgrado abbia migliorato il controllo glicemico.

L'impiego di marker metabolici multipli e di marker genetici per migliorare la predittività del diabete di tipo 2: lo studio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam

Diabetes Care 2009;32:2116-9.
Epub 2009 Aug 31

Schulze MB, Weikert C, Pischon T, Bergmann MM, Al-Hasani H, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU, Boeing H, Joost HG

Public Health Nutrition Unit, Technische Universität München, Freising, German

Obiettivo. Esaminare se i biomarker metabolici e i polimorfismi genetici di singoli nucleotidi (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) migliorano la predittività per il diabete rispetto ai fattori di rischio tradizionali quali l'età, i fattori antropometrici e lo stile di vita.

Disegno dello studio e metodi. È stato disegnato uno studio caso-coorte all'interno di uno studio prospettico. Abbiamo selezionato una sottocoorte (n = 2500) tra 26.444 partecipanti di cui 1962 erano non diabetici al basale. Degli 801 casi di diabete di tipo 2 identificati nella coorte e sviluppatasi durante i 7 anni di follow-up, dopo le esclusioni, sono rimasti 579 soggetti per le analisi statistiche. I modelli di predittività sono stati confrontati con le tecniche *receiver operator characteristics* (ROC) e *integrated discrimination improvement*.

Risultati. La differenziazione caso-controllo in base alle caratteristiche dello stile di vita (ROC-AUC: 0,8465) migliorava prendendo in considerazione la glicemia (ROC-AUC: 0,8672, p < 0,001) e l'HbA_{1c} (ROC-AUC: 0,8859, p < 0,001). La ROC-AUC migliorava ulteriormente considerando il colesterolo HDL, i trigliceridi, la gamma-glutamilttransferasi e l'alanina-aminotransferasi (0,9000, p = 0,002). Venti SNP non miglioravano la differenziazione rispetto a queste caratteristiche (p = 0,69).

Conclusioni. I marker metabolici, ma non la genotipizzazione per 20 SNP diabetogeni, migliorano la possibilità di individuare i soggetti che svilupperanno il diabete di tipo 2 rispetto ai fattori di rischio attinenti allo stile di vita.

Molti Americani hanno uno stato di prediabete e dovrebbero essere presi in considerazione per il trattamento con metformina

Diabetes Care 2009 Oct 6 [Epub ahead of print]

Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Vaccarino V, Weintraub WS, Narayan KM, Kolm P, Twombly JG, Phillips LS

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipids, Emory, University School of Medicine, Atlanta, GA

Obiettivo. Determinare la proporzione di Americani che beneficerebbero di una terapia a base di metformina, in accordo con le recenti raccomandazioni dell'ADA, per prevenire o ritardare lo sviluppo di diabete.

Disegno dello studio e metodi. I fattori di rischio sono stati studiati in soggetti non ispanici, bianchi e neri, non diabetici, così suddivisi: 1581 SIGT, 2014 NHANES III e 1111 NHANES 2005-2006. I criteri per l'inclusione nel trattamento con metformina comprendevano la presenza sia di IFG (*impaired fasting glucose*) sia di IGT (*impaired glucose tolerance*) associata a uno o più fattori di rischio per diabete quali età < 60 anni e BMI ≥ 35 kg/m², familiarità per diabete, elevati livelli di trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa o emoglobina glicata > 6%.

Risultati. IFG isolato, IGT isolato e IFG + IGT sono stati riscontrati rispettivamente nel 18%, 7,2% e 8,2% dei SIGT, nel 22,3%, 6,4% e 9,4% dei NHANES III e nel 21,8%, 5,0% e 9,0% dei NHANES 2005-2006. In SIGT, NHANES III, e NHANES 2005-2006, i criteri per l'inclusione nel trattamento con metformina sono stati raggiunti rispettivamente nel 99%, 96% e 96% dei soggetti con IFG + IGT, nel 31%, 29% e 28% di tutti i soggetti con IFG e nel 53%, 57%, e 62% di tutti quelli con IGT – rispettivamente l'8,1%, il 9,1%, e l'8,7% di tutti i soggetti presi in esame.

Conclusioni. Più del 96% dei soggetti con IFG e IGT sembra soddisfare i criteri ADA per il trattamento con metformina. Dal momento che più del 28% di tutti gli IFG ha soddisfatto i criteri adottati, si dovrebbe eseguire l'OGTT per dimostrare un concomitante IGT in tutti i pazienti con IFG. Considerando i dati di questo studio rappresentativi della popolazione americana, approssimativamente un adulto su 12 ha una condizione di prediabete e fattori di rischio tali per cui sarebbe giustificato considerare il trattamento con metformina come prevenzione del diabete.

Distribuzione nel tempo di una rapida crescita nel primo anno di vita in relazione al profilo di rischio cardiovascolare e metabolico nel giovane adulto

JAMA 2009;301(21):2234-42

Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A

Department of Pediatrics, Subdivision of Endocrinology, Erasmus Medical Center/Sophia Children's Hospital, 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands
r.leunissen@erasmusmc.nl

Introduzione. La velocità di crescita nell'età infantile sembra costituire un fattore importante per lo sviluppo di malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2 in età adulta.

Obiettivi. Specificare quale periodo nel primo anno di vita ha una correlazione con lo sviluppo di malattia cardiovascolare e diabete di tipo 2 nel periodo iniziale dell'età adulta ed esaminare l'associazione tra l'aumento di peso nel primo anno di vita (> 0,67 DS) e queste patologie.

Disegno e preparazione dello studio e partecipanti. Studio di tipo osservazionale che utilizza i dati longitudinali raccolti dallo studio PROGRAM (*Programming Factors for Growth and Metabolism*) in 217 partecipanti sani, con età compresa fra i 18 e i 24 anni, comprendente un campione relativamente ampio di soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age*, SGA) e di soggetti con bassa statura, afferenti a un *medical center* in Olanda fra l'agosto del 2004 e il settembre del 2007. L'associazione fra malattia cardiovascolare/diabete di tipo 2 e la curva dell'aumento di peso è stata valutata in un sottogruppo di 87 partecipanti.

Outcome principale. L'associazione fra la crescita e l'aumento di peso nel primo anno di vita e la malattia cardiovascolare e il diabete di tipo 2 nel giovane adulto.

Risultati. L'aumento di peso nei primi tre mesi di vita era inversamente correlato alla sensibilità insulinica (beta, -0,223; intervallo di confidenza IC al 95% da -0,386 a -0,060) e ai livelli di colesterolo HDL (beta, -0,053; IC al 95% da -0,090 a -0,016) e direttamente correlato alla circonferenza vita (beta, 1,437; IC al 95% da 0,066 a 2,808), alla risposta insulinica acuta (beta, 0,210; IC al 95% da 0,024 a 0,395), al rapporto fra colesterolo totale e colesterolo HDL (beta, 0,052; IC al 95% da 0,010 a 0,094) e ai livelli di trigliceridi (beta, 0,066; IC al 95% da 0,003 a 0,129) nel giovane adulto. Un rapido aumento di peso nei primi tre mesi di vita è risultato correlato a una percentuale maggiore di grasso corporeo, una maggiore adiposità viscerale e una ridotta sensibilità insulinica nel giovane adulto rispetto a un aumento di peso più lento durante tutto il primo anno di vita.

Conclusioni. Un rapido aumento di peso nei primi tre mesi di vita è correlato con diversi determinanti della malattia cardiovascolare e del diabete di tipo 2 nel giovane adulto.

Bambini obesi con basso peso alla nascita rivelano una ridotta funzione beta-cellulare al test di tolleranza con glucosio orale

J Clin Endocrinol Metab
2009;94(11):4448-52. Epub 2009
Oct 9

Brufani C, Grossi A, Fintini D,
Tozzi A, Nocerino V, Patera PI,
Ubertini G, Porzio O, Barbetti F,
Cappa M

Ospedale Pediatrico Bambino
Gesù, Istituto di Ricovero e Cura
a Carattere Scientifico, Roma
cbrufani@libero.it

Obiettivo. Studi epidemiologici hanno evidenziato una correlazione fra peso alla nascita e futuro rischio di diabete di tipo 2 con un rischio maggiore nei soggetti nati sia piccoli sia grandi per l'età gestazionale. Abbiamo cercato di esaminare l'influenza del peso alla nascita sulla relazione fra sensibilità all'insulina e funzione beta-cellulare in bambini obesi.

Soggetti e metodi. Un totale di 257 bambini obesi/sovrappeso (BMI medio-score DS $2,2 \pm 0,3$), età $11,6 \pm 2,3$ anni, è stato diviso in tre gruppi secondo il percentile del peso alla nascita: 44 erano nati piccoli per l'età gestazionale (*small for gestational age*, SGA), 161 erano appropriati per l'età gestazionale (*appropriate for gestational age*, AGA) e 52 erano grandi per l'età gestazionale (*large for gestational age*, LGA). I partecipanti sono stati sottoposti a un test di tolleranza con glucosio orale della durata di 3 ore con misurazioni di glucosio, insulina e C-peptide. Il modello omeostatico per la stima della resistenza insulinica (HOMA-IR), l'indice insulinogenico e il *disposition index* sono stati calcolati per valutare l'insulino-sensibilità e la funzione beta-cellulare. È stata anche considerata l'area sottesa alla curva del glucosio e dell'insulina (*area under the curve*, AUC). L'analisi *one-way ANOVA* è stata utilizzata per confrontare i tre gruppi.

Risultati. I soggetti SGA e LGA avevano un valore di HOMA-IR simile e maggiore rispetto ai soggetti AGA, ma si differenziavano tra loro quando venivano considerati i risultati del test di tolleranza con glucosio orale. Infatti, i soggetti SGA mostravano una AUC del glucosio maggiore e indice insulinogenico e *disposition index* inferiori rispetto ai soggetti LGA. La AUC dell'insulina non differiva nei tre gruppi, ma quando venivano prese in considerazione le singole unità di tempo, i soggetti SGA avevano livelli inferiori di insulina a 30 minuti e livelli più alti di insulina a 180 minuti.

Conclusioni. I bambini obesi SGA non riescono a compensare adeguatamente per la loro ridotta insulino-sensibilità, manifestando un deficit di secrezione precoce dell'insulina e un ridotto *disposition index*, che si traducono in un'elevata AUC del glucosio. Quindi i bambini obesi SGA mostrano outcome metabolici peggiori rispetto ai bambini obesi AGA e LGA.

La resistenza insulinica è un meccanismo di difesa cellulare di tipo antiossidante

Proc Natl Acad Sci USA
2009;106(42):17787-92.
Epub 2009 Sep 30

Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-
Behrens C, Turner N, Hoy AJ,
Maghazal GJ, Stocker R, Van
Remmen H, Kraegen EW, Cooney
GJ, Richardson AR, James DE

Diabetes and Obesity Program,
Garvan Institute of Medical
Research, Darlinghurst, Australia

Molto sappiamo sulla risposta cellulare al digiuno via AMPK, ma si conosce poco sulla reazione all'eccesso di nutrienti. L'insulino-resistenza può essere una risposta appropriata all'eccesso di nutrienti, ma i sensori cellulari che collegano tra loro questi parametri non sono definiti. In questo studio, dimostriamo che la produzione mitocondriale di superossido è una caratteristica presente in svariati modelli di resistenza insulinica negli adipociti, nelle cellule muscolari scheletriche e nel topo. In particolare, la resistenza insulinica risulta rapidamente reversibile quando vengono utilizzati farmaci che agiscono come disaccoppianti mitocondriali, inibitori della catena di trasporto degli elettroni o analoghi della superossido dismutasi mitocondriale (MnSOD). Effetti simili sono osservati a seguito dell'iperespressione di MnSOD. Inoltre, l'induzione acuta della produzione di superossido a livello mitocondriale mediante l'uso dell'antimicina A, un antagonista del complesso III, causa rapidamente una condizione di insulino-resistenza cellulare indipendentemente da variazioni nell'attività della via di segnale intracellulare della PI3K/Akt (che è comunemente alterata in presenza di insulino-resistenza). Questi risultati sono stati validati *in vivo* poiché i topi che iperesprimono MnSOD sono parzialmente protetti nei confronti dello sviluppo di insulino-resistenza quando esposti a una dieta iperlipidica, mentre i topi MnSOD+/- (con deficit parziale di MnSOD) risultano intolleranti al glucosio anche quando assumono una dieta standard. Questi dati individuano nel superossido mitocondriale l'anello di connessione tra il metabolismo intracellulare e il controllo dell'azione insulinica: questa molecola potrebbe quindi funzionare come un sensore metabolico dell'eccesso di energia nella cellula.