

intestinale nel contesto delle malattie metaboliche come l'obesità e quando si intenda sviluppare nuove strategie per controllare le alterazioni del metabolismo.

Commento

Il diabete mellito di tipo 2 è associato a una serie di disordini metabolici caratterizzati da un livello minimo di infiammazione. L'evidenza che la composizione del microbiota intestinale sia diverso in persone sane rispetto a persone obese o affette da diabete mellito di tipo 2 ha portato a studiare questo fattore ambientale quale possibile elemento fisiopatologico.

In questo studio è stato ipotizzato che il microbiota intestinale nei diabetici di tipo 2 differisca da quello dei soggetti non diabetici. L'ipotesi è stata testata in 36 uomini adulti, utilizzando il pirosequenziamento della regione V4 del rRNA del gene 16S e l'analisi mediante *real-time* PCR. È stato dimostrato che la malattia diabetica si associa a modifiche della composizione del microbiota intestinale. L'abbondanza relativa dei *Firmicutes* (batteri Gram-positivi) è risultata significativamente inferiore nei diabetici rispetto ai controlli; al contrario, la proporzione dei *Bacteroidetes* (batteri Gram-negativi) e dei *Proteobacteria* (batteri Gram-negativi) è stata più elevata nei diabetici rispetto ai non diabetici. Di conseguenza, il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes* correlava in maniera positiva e significativa con la ridotta tolleranza glucidica. Partendo dal presupposto che sia il diabete sia l'alterata tolleranza glucidica sono legati all'obesità, si potrebbe ipotizzare una correlazione positiva tra il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes* e il BMI. Al contrario, è stata osservata una tendenza inversa che mostra come il sovrappeso e il diabete di tipo 2 si associano a modifiche differenti a livello del microbiota intestinale. La ridotta variazione individuale nel microbiota fecale osservata nel gruppo dei diabetici rispetto ai controlli probabilmente riflette le differenze nella dieta, nello stile di vita o in altri fattori che non sono stati ancora chiariti.

In uno studio sull'obesità, utilizzando modelli murini, è stata ipotizzata una connessione tra le malattie metaboliche e la presenza di batteri Gram-negativi nell'intestino, analogamente a quanto osservato in questo studio sul microbiota nei diabetici e nei non diabetici. Il microbiota intestinale dei soggetti diabetici di tipo 2 è particolarmente arricchito di batteri Gram-negativi, *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*. In che modo le alterazioni del microbiota intestinale potrebbero essere coinvolte nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2? I componenti principali delle membrane esterne dei batteri Gram-negativi sono i lipolisaccaridi (LPS), noti per essere dei potenti stimolatori dell'infiammazione e in grado di determinare endotossemia. I LPS potrebbero attraversare la barriera intestinale e innescare una risposta infiammatoria locale in grado di giocare un ruolo nello sviluppo del diabete. Un elevato livello di LPS nel sangue potrebbe derivare da una aumentata produzione di endotossine causata da modificazioni del microbiota intestinale. Normalmente l'epitelio intestinale è una barriera continua che impedisce la traslocazione di LPS, ma alcuni eventi (come consumo di alcol, radiazioni, stress da immobilità) possono alterare questa funzione protettiva. Recentemente, è stato riportato che la modulazione del microbiota intestinale con una dieta ricca di grassi può aumentare la permeabilità della parete intestinale riducendo l'espressione di geni codificanti proteine delle giunzioni intercellulari. Inoltre, è stato osservato che una dieta ricca di grassi diminuisce nell'intestino il numero di bifidobatteri, batteri che hanno già mostrato di ridurre il livello di LPS nei topi e di migliorare le funzioni di barriera intestinale.

In conclusione, questo lavoro suggerisce che la tolleranza glucidica o la severità del diabete possono essere associati a specifici pattern di microbiota intestinale. In futuro sarà importante considerare possibili strategie in grado di modulare favorevolmente il microbiota intestinale al fine di controllare lo sviluppo delle malattie metaboliche.

Articolo n. 2

Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events.
Effetto della nateglinide sull'incidenza del diabete e degli eventi cardiovascolari.

The New England Journal of Medicine, 362(16): 1463-1476, 2010.

NAVIGATOR Study Group

Riassunto

Background. *La capacità dei secretagoghi a breve durata d'azione di ridurre il rischio di diabete o di eventi cardiovascolari in soggetti con alterata tolleranza glucidica non è nota.*

Metodi. *Lo studio – un trial multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, fattoriale (2X2), e controllato con placebo – ha coinvolto 9306 pazienti con ridotta tolleranza al glucosio e una diagnosi di malattia cardiovascolare o almeno un fattore di rischio cardiovascolare, che hanno ricevuto nateglinide (fino a 60 mg per 3 volte die) oppure placebo, valsartan (fino a 160 mg/die) oppure placebo, oltre ad essere sottoposti a un programma per il cambiamento dello stile di vita. I partecipanti sono stati seguiti per una media di circa 5 anni per l'incidenza di diabete. Gli obiettivi primari dello studio erano i seguenti: lo sviluppo di diabete; un outcome cardiovascolare composito costituito da morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale o ospedalizzazione per scompenso cardiaco; e un outcome cardiovascolare esteso costituito dai singoli componenti dell'outcome cardiovascolare composito in aggiunta a ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione arteriosa.*

Risultati. *La nateglinide, rispetto al placebo, non ha ridotto in maniera significativa l'incidenza cumulativa di diabete (36 e 34%, rispettivamente; hazard ratio: 1,07; intervallo di confidenza [CI] 95%: da 1,00 a 1,15; P=0,05), degli outcome compositi cardiovascolari (7,9 e 8,3%, rispettivamente; hazard ratio: 0,94, CI 95%: da 0,82 a 1,09; P=0,43) e degli outcome compositi estesi cardiovascolari (14,2 e 15,2%, rispettivamente; hazard ratio: 0,93, 95% CI: da 0,83 a 1,03; P=0,16). La nateglinide, comunque, ha aumentato il rischio di ipoglicemia.*

Conclusioni. *Nei soggetti con alterata tolleranza glucidica e malattia cardiovascolare nota o con fattori di rischio cardiovascolare, la somministrazione di nateglinide per 5 anni non ha ridotto l'incidenza di diabete o degli outcome compositi coprimari cardiovascolari.*

Commento

Diversi studi hanno valutato l'effetto dei cambiamenti dello stile di vita e di diversi farmaci sull'insorgenza del diabete di tipo 2 in prevenzione primaria. Due studi su larga scala hanno dimostrato che le modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica) riducono la progressione da alterata tolleranza glucidica a diabete di circa il 60%. Altri studi hanno valutato la capacità di alcuni farmaci di ridurre il rischio di insorgenza del diabete. Tra questi, lo STOP-NIDDM (*Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*), in cui l'acarbose ha dimostrato di ridurre del 25% il rischio relativo di insorgenza della patologia; il DPP (*Diabetes Prevention Program*), in cui la somministrazione di metformina riduceva il rischio relativo del 31%; e il DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*), in cui il rosiglitazone riduceva del 62% il rischio relativo. La prevenzione o il ritardo nell'insorgenza del diabete ottenuta mediante gli interventi sullo stile di vita è risultata persistere per un massimo di 10 anni. Al contrario, in uno studio che ha valutato l'effetto della gliclazide, sulfonilurea di seconda generazione e secretagogo a lunga durata d'azione, è emerso che questo farmaco non riduceva la progressione dall'alterata glicemia a digiuno al diabete. Inoltre, nessuna riduzione è stata osservata con le sulfoniluree di prima generazione (tolbutamide) in un trial durato circa 10 anni.

Nello studio NAVIGATOR, l'aggiunta di nateglinide in associazione a un programma di modifiche dello stile di vita non ha ritardato in misura statisticamente significativa l'insorgenza di nuovi casi di diabete di tipo 2, in pazienti affetti da patologia cardiovascolare o con fattori di rischio cardiovascolare e ridotta tolleranza al glucosio. Il derivato della d-fenilalanina, la nateglinide, è un secretagogo a breve durata d'azione. Quando assunto prima dei pasti, riduce l'incremento della glicemia post-prandiale stimolando rapidamente la secrezione insulinica. Alla base di questo lavoro vi è l'ipotesi che la nateglinide sia in grado di ridurre il rischio di progressione verso il diabete mediante il ripristino di una risposta insulinica più fisiologica ai pasti rispetto a quella che si verifica con altre sulfoniluree, come ad esempio la glibenclamide. Inoltre, mediante la riduzione dell'iperglicemia post-prandiale, la nateglinide potrebbe avere un effetto favorevole sul rischio di eventi cardiovascolari, dato che è noto che l'iperglicemia postprandiale è un forte predittore di rischio di tali eventi.

È stato dimostrato, al contrario, che la nateglinide non è in grado di prevenire l'insorgenza del diabete e ridurre il rischio cardiovascolare. In uno studio pilota, i valori di glicemia due ore dopo un carico di glucosio erano significativamente ridotti quando la nateglinide veniva assunta immediatamente prima del test. Nello studio NAVIGATOR, in cui il farmaco in studio non è stato assunto prima del test, i livelli di glicemia due ore dopo il test con cari-

co di glucosio orale risultavano più elevati. Non è chiaro, tuttavia, se il riscontro di elevati livelli di glicemia rappresentano un effetto immediato legato alla sospensione del farmaco oppure a una riduzione a lungo-termine della risposta beta-cellulare a un carico acuto di glucosio. La risposta a questo quesito si sarebbe potuta ottenere valutando i marcatori di funzionalità delle cellule beta o dell'insulino-resistenza; purtroppo, tali analisi non possono essere condotte in quanto i livelli dei peptidi non sono stati dosati e i campioni dei test di tolleranza glucidica non sono stati conservati.

Le modifiche dello stile di vita hanno avuto un effetto sul peso corporeo in entrambi i gruppi: tuttavia, il peso corporeo medio nel gruppo in trattamento con nateglinide è stato più alto di 0,35 kg rispetto a quello del gruppo placebo. La minore perdita di peso nel gruppo trattato con nateglinide potrebbe associarsi ad un rischio maggiore di diabete, alla luce dei risultati del DPP, studio in cui è stato dimostrato che il rischio di diabete è risultato ridotto di circa il 58% tra i soggetti sottoposti a interventi finalizzati al cambiamento dello stile di vita che determinavano calo ponderale. È anche possibile che la stimolazione della secrezione insulinica mediante un farmaco che attiva i canali del potassio ATP-dipendenti a livello della beta-cellula pancreatica non sia stata in grado di prevenire, e anzi abbia anche potuto favorire, il declino della funzione secretoria insulinica nel soggetto a rischio di diabete di tipo 2.

