

Aggiornamento dalla letteratura

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Medicina Interna, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi,
Università degli Studi, Bari

Articolo n. 1/il Diabete n. 3/Settembre 2008

Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. Controllo glicemico intensivo ed eventi vascolari in pazienti con diabete mellito tipo 2.

N Engl J Med, 2008 Jun 12; 358(24): 2560-2572.

ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Zeeuw D, Joshi R, Travert F.

Riassunto

Background. In pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2) gli effetti di un controllo intensivo della glicemia sugli eventi vascolari non sono chiariti.

Metodi. 11.140 pazienti affetti da DMT2 sono stati randomizzati per ricevere un trattamento che consentisse un controllo glicometabolico standard rispetto a uno intensivo. Il trattamento intensivo prevedeva l'utilizzo della gliclazide a rilascio modificato (RM) in aggiunta alla terapia ipoglicemizzante per ottenere un livello di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) pari o inferiore al 6,5%. L'end-point primario composito comprendeva eventi cardiovascolari (decessi da cause cardiovascolari, infarto e stroke non fatali) ed eventi microvascolari (nefropatia in peggioramento o di nuova comparsa e retinopatia).

Risultati. Dopo una media di 5 anni di follow-up la media dei livelli di HbA_{1c} era più bassa nel gruppo trattato con terapia intensiva ($HbA_{1c}=6,5\%$) rispetto al gruppo controllo in trattamento standard ($HbA_{1c}=7,3\%$). Il controllo glicemico intensivo riduceva l'incidenza di eventi maggiori macro e microvascolari combinati (18,1 vs. 20,0% con controllo standard; hazard ratio, 0,90; intervallo di confidenza (CI) 95%, da 0,82 a 0,98; $p=0,01$), come anche quello di eventi microvascolari maggiori (9,4 vs. 10,9%; hazard ratio 0,86; 95% CI, da 0,77 a 0,97; $p=0,01$), rappresentati soprattutto da una riduzione dell'incidenza della nefropatia (4,1 vs. 5,2%; hazard ratio, 0,79; 95% CI, da 0,66 a 0,93; $p=0,006$), con effetto neutro sulla retinopatia ($p=0,50$). Non si sono osservate differenze significative in base al controllo glicemico sugli eventi macrovascolari maggiori (hazard ratio con controllo intensivo, 0,94; 95% CI, da 0,84 a 1,06; $p=0,32$), sulla morte da cause cardiovascolari (hazard ratio con controllo intensivo, 0,88; 95% CI, da 0,74 a 1,04; $p=0,12$) o sulla morte per altra causa (hazard ratio con controllo intensivo, 0,93; 95% CI, da 0,83 a 1,06; $p=0,28$). L'ipoglicemia severa, sebbene non comune, è stata più frequente nel gruppo in trattamento intensivo rispetto al gruppo controllo (2,7 vs. 1,5% nel gruppo controllo standard; hazard ratio, 1,86; 95% CI, da 1,42 a 2,40; $p<0,001$).

Conclusioni. Un controllo glicometabolico intensivo, che prevede l'utilizzo della gliclazide (a rilascio modificato) e di altri farmaci ipoglicemizzanti in grado di ridurre i livelli di HbA_{1c} a 6,5%, ha dimostrato di determinare una riduzione del 10% degli eventi macro e microvascolari maggiori, soprattutto in seguito alla riduzione del 21% della nefropatia.

Commento

I risultati del braccio glicemico dello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) hanno mostrato che un controllo intensivo della glicemia ottenuto con l'uso della gliclazide a rilascio modificato protegge i diabetici dall'insorgenza e dalla progressione delle complicanze sia micro che macrovascolari. Lo studio ha dimostrato che un trattamento ipoglicemizzante intensivo con gliclazide RM è stato in grado di controllare la glicemia in modo sicuro e duraturo nel tempo. Nel braccio intensivo si è infatti ottenuto un livello medio di HbA_{1c} pari a 6,5%. Le ipoglicemie severe riscontrate nel braccio glicemico intensivo di ADVANCE sono state 0,5% per anno, molto inferiori a quelle che si sono avute in altri trial, come UKPDS (1,4% per anno, pur avendo ottenuto un target di glicata del 7%) o ACCORD (3,1% per anno con un target di HbA_{1c} di 6,4%). Anche per quanto riguarda il peso dei pazienti, lo studio ADVANCE ha mostrato che la terapia del braccio intensivo non determina incremento di peso, a differenza dello studio ACCORD in cui i pazienti sono aumentati anche di 10 kg. Il controllo glicemico intensivo con gliclazide RM protegge i pazienti diabetici riducendo del 10% ($p=0,013$) il rischio di eventi microvascolari (insorgenza o peggioramento di nefropatia e retinopatia diabetica) e macrovascolari (morte CV, infarto e ictus non fatale). I benefici della terapia intensiva con gliclazide RM si osservano principalmente sulla protezione renale: le complicanze renali, tra le conseguenze più gravi del diabete, sono state ridotte del 21% ($p=0,006$). In particolare, si riducono in modo evidente sia la microalbuminuria (-9%, $p=0,018$) sia la macroalbuminuria (-30%, $p<0,001$). Questi risultati si traducono in un beneficio sulla prognosi a lungo termine tanto che, dopo solo 5 anni di trattamento, è già evidente un trend verso la riduzione della mortalità cardiovascolare (-12%, $p=0,12$). Pertanto, le principali conclusioni di ADVANCE indicano che un trattamento intensivo per ridurre la glicemia può controllarla in modo sicuro a un livello medio di HbA_{1c} del 6,5% e ridurre significativamente il rischio globale di complicanze diabetiche gravi (del 10%), con una diminuzione di un quinto della patologia renale (21%) e una riduzione del 30% della proteinuria, un noto marcatore di aumentato rischio cardiovascolare. Infine è stata mostrata una tendenza positiva verso la diminuzione del rischio di morte per cause cardiovascolari (12%), anche se tale valore non è risultato statisticamente significativo.

Articolo n. 2/il Diabete n. 3/Settembre 2008

Distinct monocyte gene-expression profiles in autoimmune diabetes. *Differenti profili di espressione genica nel diabete mellito autoimmune.*

Diabetes 2008 Jul 3 [Epub ahead of print].

Padmos RC, Schloot NC, Beyan H, Ruwhof C, Staal FJ, de Ridder D, Aanstoot HJ, Tse WK, de Wit H, Herder C, Drexhage RC, Menart B, Leslie RD, Drexhage HA.

Riassunto

Alcuni studi hanno dimostrato che i monociti di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1) presentano delle alterazioni caratteristiche, come un'attivazione pro-infiammatoria e disturbi dell'adesione e della migrazione. L'ipotesi di questo studio è che nelle differenti sottoforme di diabete mellito autoimmune vi possa essere un'alterazione funzionale dei monociti.

A questo scopo sono stati esaminati i pattern di espressione genica di monociti di pazienti con DMT1 (ad insorgenza giovanile $n=30$ e ad insorgenza nell'adulto $n=30$) e i monociti di pazienti affetti da diabete autoimmune latente dell'adulto (latent autoimmune diabetes of the adult, LADA) $n=30$. I monociti provenienti da 49 soggetti sani e da 30 soggetti affetti da DMT2 sono stati utilizzati come controllo. L'analisi è stata eseguita con l'ausilio di una PCR-quantitativa. Sono stati selezionati 25 geni: 12 geni individuati in una pre-analisi dell'intero genoma e 13 geni identificati in quanto coinvolti nella risposta infiammatoria.