

a cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

ARTICOLI SELEZIONATI E COMMENTATI

Il Diabete n. 3/2015

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

ARTICOLO N. 1

A randomized, controlled trial of 3.0 mg of Liraglutide in weight management – Studio controllato randomizzato con 3,0 mg di liraglutide per il trattamento del sovrappeso e dell’obesità

Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, Le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes.

N Engl J Med. 2015 Jul 2; 373(1):11-22.

L’obesità è una malattia cronica con serie conseguenze per la salute, ma la perdita di peso è difficile da ottenere e mantenere nel tempo solo con le modifiche dello stile di vita. Studi preliminari hanno mostrato che la liraglutide al dosaggio giornaliero di 3,0 mg somministrati per via sottocutanea ha effetti benefici sul peso corporeo.

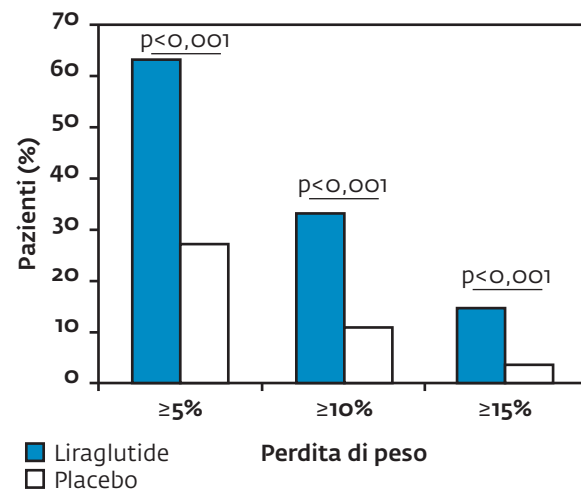
Questo studio della durata di 56 settimane è stato condotto in doppio cieco e ha coinvolto 3731 pazienti non diabetici con un indice di massa corporea di almeno 30 kg/m² o di 27 kg/m² se dislipidemicici o ipertesi. I pazienti sono stati assegnati in maniera random con un rapporto di 2:1 a ricevere liraglutide 3,0 mg (2487 pazienti) o placebo (1244 pazienti); entrambi i gruppi ricevevano un *counseling* sulle modifiche dello stile di vita. Gli obiettivi primari erano la modifica del peso corporeo e la proporzione di pazienti che perdeva almeno il 5% e più del 10% del peso corporeo iniziale (Fig. 1). Non si sono osservate differenze tra i pazienti con e senza prediabete e l’effetto sul peso è risultato simile anche stratificando i pazienti in base al BMI di partenza. La riduzione media del peso corporeo è stata di -8,0±6,7% (-8,4±7,3 kg) e veniva generalmente mantenuta fino alla fine del periodo di follow-up di 56 settimane. In associazione al calo ponderale si assisteva a una riduzione dei fattori di rischio cardiometabolici come la circonferenza addominale, la pressione arteriosa e i marcatori di infiammazione. Si è osservato anche un modesto miglioramento del profilo lipidico a digiuno sebbene non ne sia ancora chiara la rilevanza clinica. Inoltre i pazienti nel gruppo della liraglutide mostravano una maggiore riduzione delle glicemie a digiuno e post-prandiali, un miglioramento della funzione beta-pancreatica e un aumento dell’insulino-sensibilità rispetto al gruppo placebo. Sia la riduzione del peso corporeo che il miglioramento del controllo glicometabolico probabilmente contribuivano alla riduzione della prevalenza del prediabete e del diabete di nuova diagnosi. Anche la qualità di vita legata allo stato di salute, in particolar modo alla attività fisica, era mi-

giore nel gruppo trattato con la liraglutide rispetto al gruppo placebo.

Il profilo di sicurezza della liraglutide ha confermato i risultati ottenuti in lavori precedenti. I disturbi gastrointestinali sono risultati gli effetti collaterali più comuni e comunque transitori. Si sono verificati più disturbi alla colecisti tra i pazienti trattati con la liraglutide rispetto ai pazienti del gruppo placebo probabilmente perché in questi pazienti si verificava una perdita di peso oltre la media che conferma il noto rischio di calcolosi della colecisti in associazione alla perdita di peso. Inoltre metà dei casi di pancreatite verificatisi nel gruppo trattato con la liraglutide si associava a calcolosi della colecisti e l'incremento degli enzimi pancreatici non era predittivo. Non si sono osservati effetti del trattamento sui livelli di calcitonina; l'assenza dell'iperplasia delle cellule C o del carcinoma midollare tiroideo supportano l'osservazione che nell'uomo la liraglutide non si associa con il carcinoma midollare della tiroide. Relativamente all'aumento del carcinoma del seno la correlazione non è del tutto chiara.

In conclusione, la somministrazione di 3,0 mg di liraglutide una volta al giorno per via sottocutanea in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico determina una significativa perdita di peso in pazienti sovrappeso o obesi e un miglioramento delle variabili glicemiche, dei fattori di rischio cardiometabolici e più in generale della qualità della vita. La disponibilità di liraglutide 3,0 mg per il trattamento della obesità rappresenta una importante novità per arricchire un armamentario farmacologico allo stato attuale molto povero per il controllo di questa dilagante patologia. L'effetto di controllo dei fattori di rischio cardiometabolici associati potrebbe essere molto rilevante per prevenire anche le comorbidità associate all'obesità.

Figura 1 ♦ Percentuale di pazienti trattati rispettivamente con liraglutide 3,0 mg (colonne blu) o placebo (colonne bianche) che perdevano almeno il 5% o più del 10% e più del 15% del peso corporeo iniziale, rispettivamente ($p < 0,001$ liraglutide vs placebo). Mod. da Pi-Sunyer X et al., NEJM 2015



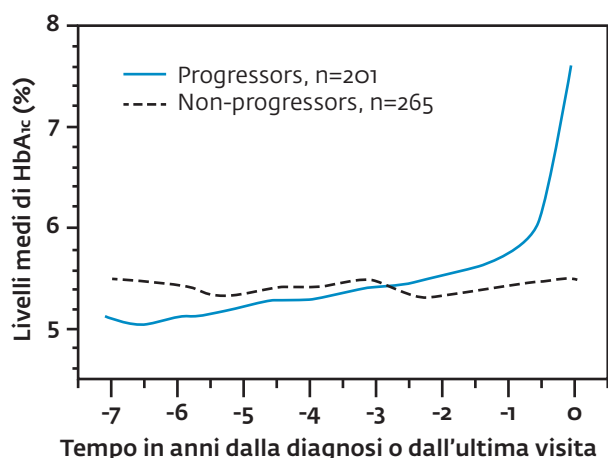
ARTICOLO N. 2

HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk – *L'emoglobina glicosilata predice il momento della diagnosi del diabete mellito di tipo 1 in bambini a rischio*

Helminen O, Aspholm S, Pokka T, Hautakangas MR, Haatanen N, Lempainen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Veijola R.
Diabetes 2015; 64: 1719-1727.

Lo sviluppo del diabete mellito di tipo 1 si caratterizza per la distruzione immuno-mediata delle cellule beta-pancreatiche con conseguente deficit di secrezione insulinica. L'incidenza del diabete di tipo 1 è in crescita a livello mondiale e i livelli più alti si sono osservati in Finlandia dove i nuovi casi sono raddoppiati dal 1980 al 2005 in bambini con età inferiore ai 15 anni. Sono stati identificati più di 50 geni che conferiscono nell'uomo la suscettibilità alla malattia. La maggior parte dei geni di rischio sono localizzati sul cromosoma 6 (6p21) a livello della regione dell'HLA di classe II. Da un punto di vista fisiopatologico i fattori di rischio ambientali interagiscono con i geni di suscettibilità e contribuiscono all'insorgenza della malattia. Ad oggi il diabete di tipo 1 è predetto dosando i diversi tipi di autoanticorpi in individui

Figura 2 ♦ Livelli di HbA_{1c} durante il periodo di follow-up in bambini con autoanticorpi positivi, “progressors” (n=201) e “non-progressors” (n=265). Progressors: linea continua. Non-progressors: linea tratteggiata. Mod. da Helminen O et al., Diabetes 2015



(definiti “*progressors*”), mentre 265 bambini non si sono ammalati (definiti “*non-progressors*”) (Fig. 2). L’incremento del 10% del livello di HbA_{1c} in campioni ottenuti durante il *follow-up* prediceva la diagnosi di malattia clinica dopo una media di 1,1 anni dal momento in cui veniva osservato l’incremento dei valori di HbA_{1c}. Se i livelli di HbA_{1c} erano superiori a 5,9% in 2 campioni consecutivi, il tempo medio alla diagnosi era di 0,9 anni.

Questa coorte di 201 bambini finlandesi con autoanticorpi positivi rappresenta ad oggi la popolazione di bambini più ampia che abbia partecipato a un *follow-up* intensivo a lungo termine dalla nascita fino alla diagnosi di diabete di tipo 1. Solo uno studio condotto in precedenza su un limitato numero di bambini con positività per gli autoanticorpi ha indagato le modifiche nei livelli di HbA_{1c} durante la fase che precedeva l’insorgenza del diabete. Entrambi i lavori mostrano come i valori di HbA_{1c} inizino ad incrementare nei limiti della normalità e come questo incremento sia più rapido nei sei mesi precedenti la diagnosi. La forza dello studio qui presentato è nella numerosità della coorte di bambini monitorati e nello stretto controllo dei valori di HbA_{1c} durante il *follow-up*: questo ha permesso agli autori di fornire una stima più accurata e realistica per la predizione del diabete di tipo 1. Nello studio i “*non-progressors*” e i “*progressors*” mostravano alcune differenze cliniche: i primi avevano una età maggiore sia al momento della siero-conversione iniziale che successivamente quando più autoanticorpi risultavano positivi; alla fine del *follow-up* l’età media si aggirava sui 10,9 anni, mentre l’età dei “*progressors*” al momento della diagnosi di diabete era di 6,3 anni. Inoltre, i “*non-progressors*” avevano meno frequentemente una familiarità positiva per diabete.

I risultati di questo studio forniscono importanti dati sulle variazioni dei valori di HbA_{1c} nei bambini durante la fase pre-diabetica che potrebbero essere usati in futuro in studi clinici di prevenzione. In studi di prevenzione secondaria con l’obiettivo di rallentare la progressione della disfunzione beta-cellulare in bambini con autoanticorpi positivi, è necessario individuare marcatori che possano essere usati per monitorare l’evoluzione della malattia. Il livello di HbA_{1c} è una misura indiretta del controllo metabolico e quindi non può essere usata come una stima diretta della funzione beta-cellulare. Inoltre è da notare che l’intervallo di tempo che intercorreva tra le misurazioni di HbA_{1c} nello studio per calcolare la presenza o assenza del 10% di incremento variava tra 3 e 12 mesi e questo potrebbe rappresentare un potenziale fattore confondente dato che un 10% di incremento che si realizza durante un intervallo di 3 mesi potrebbe avere un differente peso in termini di predizione rispetto a un simile incremento in campioni ottenuti dopo un intervallo di 12 mesi. Dal momento che sono state riscontrate differenze nel dosaggio dell’HbA_{1c} nei tre laboratori

a rischio. La presenza di 2 o più autoanticorpi fornisce un rischio cumulativo di malattia del 50-60% nei 5 anni successivi in bambini con genotipo HLA di classe II e il rischio resta elevato in molti bambini per un periodo di *follow-up* di 15 anni.

Sebbene l’OGTT sia accurato nel predire il diabete di tipo 1 la pratica clinica richiede dei marcatori più efficaci. A tal fine l’emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) potrebbe essere superiore all’OGTT come misura predittiva.

In questo studio il sangue cordonale di 168.055 neonati finlandesi è stato analizzato per valutare la presenza del genotipo di rischio HLA e 14.876 bambini a rischio genetico per diabete di tipo 1 sono stati invitati a partecipare a regolari visite di controllo per il diabete, incluso lo *screening* per gli autoanticorpi. I soggetti con positività per 2 o più autoanticorpi sono stati monitorati ad ogni visita attraverso la misurazione della HbA_{1c}. Durante il *follow-up* iniziato a dicembre 2011 466 bambini sono risultati positivi per 2 o più autoanticorpi e la diagnosi di diabete di tipo 1 è stata posta in 201 di questi bambini

coinvolti e che il metodo di misurazione non è stato sempre lo stesso durante il periodo dello studio, è necessario considerare la possibilità che queste variabili possano essere state responsabili di alterazioni nei valori di HbA_{1c}. Tuttavia questa possibile fonte di errore interesserebbe allo stesso modo sia i “*progressors*” che i “*non-progressors*”.

In conclusione, nonostante questo sia il primo studio condotto su una larga popolazione di bambini e siano necessari futuri trial clinici per confermare questi risultati, l’HbA_{1c} sembrerebbe essere un utile biomarcatore nel predire l’insorgenza del diabete tipo 1 in bambini con positività per gli autoanticorpi.