8.0 vs 8.4, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti. Nel gruppo in IT, il 93% delle differenze osservate nella ulteriore progressione di RD tra adulti e adolescenti è ascrivibile alle differenze dei valori di HbA1c (7.2 vs 8.1). Inoltre nel gruppo in CON, gli effetti dell'età non risultavano significativi (p=0.8848), pertanto gli adulti e gli adolescenti presentavano un rischio simile per la eventuale progressione della RD nonostante una significativa differenza nella media dell'HbA1c durante il DCCT (9.7 vs 8.9%).

**Conclusioni**: lo studio EDIC ha dimostrato che i benefici del migliorato controllo glicemico sullo sviluppo e la progressione di RD persistono per 4 anni dal termine del DCCT a dispetto di valori di HbA1c simili tra i due gruppi (memoria metabolica). I benefici del gruppo in trattamento IT erano sostanzialmente simili sia negli adulti che negli adolescenti al follow-up a 4 anni dal termine del DCCT, nonostante gli adolescenti presentassero valori più elevati di HbA1c ed una percentuale maggiore di ipoglicemie durante il DCCT. Al contrario, al follow-up a 10 anni dell'EDIC, i differenti effetti sulla memoria metabolica tra adulti e adolescenti indicavano che valori più bassi di HbA1c durante l'intervento IT risultano essere un importante determinante della durability a lungo termine dei benefici sopradescritti.

Lo studio DCCT/EDIC evidenzia chiaramente l'importanza, non solo di raggiungere i valori target di HbA1c ma anche la necessità, fondamentale, del mantenere, per il maggior tempo possibile, il compenso glicemico ottenuto per evitare la comparsa delle complicanze (retinopatia) nel diabete di tipo 1. Questi risultati rafforzano la necessità di raggiungere subito i livelli di HbA1c desiderati e l'utilizzo di terapia insulinica intensiva e di modifiche dello stile di vita (abitudini alimentari e attività fisica) volti a mantenere nel tempo i valori ottenuti di HbA1c.

**Messaggio Chiave**: Nel diabete mellito di tipo 1° iniziare subito un trattamento insulinico intensivo, associato ad un idoneo stile di vita, finalizzato ad una rapida e duratura riduzione a valori target di HbA1c (evitando ipoglicemie severe), rappresenta il fattore determinante capace di indurre una sostanziale riduzione della comparsa di retinopatia diabetica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Neil H. White, Wanjie Sun, Patricia A. Cleary et Al. Effect of Prior Intensive T herapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and Adolescents. *Diabetes* 2010: 59:1244-1253.

## Exenatide + Stile di vita dopo Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi
Dipartimento di Medicina,
Ospedale di Montecchio,
AUSL Reggio Emilia,
valeria.manicardi@ausl.re.it

Exenatide - il primo analogo del GLP-1 a disposizione nel bagaglio terapeutico del Diabete tipo 2 - è in grado di migliorare il controllo metabolico attraverso due meccanismi patogenetici - l'aumento della secrezione insulinica glucosio-dipendente e la soppressione della esagerata secrezione di Glucagone - e contemporaneamente di ridurre il peso corporeo.

Lo studio di C.M. Apovian et al., di Indianapolis, valuta l'associazione di Exenatide ad un intenso programma di modifica dello stile di vita per 24 settimane in Diabetici Tipo 2 ,sovrappeso o obesi , in cattivo compenso metabolico, cioè al fallimento della terapia con Metformina o Sulfonilurea, o entrambe.

Sono stati arruolati nello studio - randomizzato, controllato contro placebo e in doppio cieco - 194 Diabetici Tipo 2 di età compresa tra 18 e 75 anni (età media 58 anni), in terapia stabile da almeno 6 mesi con Metformina o Sulfonilurea, o entrambi, BMI compreso tra 25 e 39,9 Kg/m2 stabile da almeno 6 mesi, non più a target con l'HbA1c (v.n. 7,6+/-0,8%). Tutti sono stati inseriti in un programma intensivo di modifica dello stile di vita (riduzione di 600 Kcal/die e almeno 2,5 ore a settimana di attività fisica ) per 24 settimane e randomizzati 96 all'assunzione di Exenatide 5 ug per 4 sett, poi 10 ug due volte al giorno versus 98 all'assunzione di Placebo , in forma iniettiva, due volte al giorno, mantenendo l'Ipoglicemizzante orale in corso (Met o SU o Met+SU).

**L'Obiettivo primario** dello studio è la riduzione del peso corporeo a 24 settimane

**L'Obiettivo secondario** è la variazione della HbA1c a 24 settimane e la modifica del profilo glicemico pre e post-prandiale a 24 settimane.

L'analisi dei risultati è avvenuta sia per l'Obiettivo primario che secondario anche per gruppo di trattamento (Met o SU o Met + SU).

**Risultati:** a 24 settimane entrambi i gruppi hanno ridotto in quantità simile le calorie ingerite e svolto la medesima attività fisica (misurata come energia spesa con l'esercizio fisico).

- **Peso Corporeo**: Il programma di modifica dello stile di vita ha indotto in entrambi i gruppi un calo ponderale significativo a partire dalla 4° settimana. Il gruppo in trattamento con Exenatide ha ridotto il peso corporeo in modo significativamente maggiore vs il gruppo placebo a partire dalla 8° settimana e ha ottenuto il calo ponderale maggiore a 24 settimane ( -6,16 +/-0,58 vs -3,97+/-052 Kg, p< 0.003). Anche la Circonferenza vita si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi, ma senza differenze tra il gruppo in trattamento con exenatide e il gruppo placebo. Nel gruppo con Exenatide si è ottenuto il maggior numero di DT2 che hanno ridotto il peso corporeo di almeno il 5% (48% vs 33, p<0.04; ) o del 10% (24 vs 9% , p< 0,01)
- **Compenso Glicemico:** l'HbA1c si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi con il programma di modifica dello stile di vita, ma il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha ottenuto una riduzione della HbA1c di 1,21 vs 0,73 p<0.001 e maggiore di 0,53+/-0.15% vs placebo. Il gruppo trattato con Exenatide + Metformina ha di nuovo raggiunto i migliori risultati in termini di numero di pazienti che hanno raggiunto il target ristretto di un valore di Hba1c <=6,5% (65 vs 47 vs 36% rispettivamente nei tre gruppi di trattamento associati ad exenatide. Anche i valori di **Glicemia a digiuno e post-prandiale** sono scesi significativamente con la modifica dello stile di vita , ma in modo significativamente maggiore nel gruppo trattato con Exenatide.
- **Pressione Arteriosa:** i valori pressori si sono ridotti

significativamente e di più nel gruppo trattato con exenatide sia per la PAS (-9,44 +/-1,4 vs -1,97 +/-1,4 mmHg;p<0.001) che per la PAD (-2,22+/-1,0 vs –0,47+/-0,99 mmHg; p<0,04)

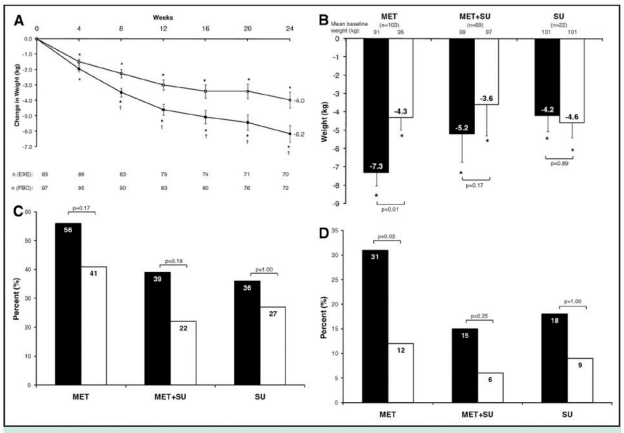



**Figure 2** Comparison of weight change between EXE + LMP and PBO + LMP Groups and Subgroups. (**A**) Change in body weight from baseline over time in ITT participants with type 2 diabetes treated with EXE + LMP (**black squares**) or PBO + LMP (**white squares**) plus oral agents. Data are LS mean ± SE. **P* <.0001 compared with baseline, †*P* <.01 compared with PBO + LMP. (**B**) Change in body weight from baseline at 24 weeks with EXE + LMP (**black bars**) and PBO + LMP (**white bars**) divided into subgroups by oral agent. Data are LS mean ± SE. **P* <.05 compared with baseline. (**C**) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >5% at endpoint with EXE + LMP (**black bars**) and PBO + LMP (**white bars**) divided into subgroups by oral agent. (**D**) Percentage of participants achieving clinically meaningful weight loss >10% at endpoint with EXE + LMP (**black bars**) and PBO + LMP (**white bars**) divided into subgroups by oral agent. Abbreviations: EXE = exenatide; ITT = intent to treat; LMP = lifestyle modification program; LS = least squares; MET = metformin; PBO = placebo; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

**Conclusioni :** Il primo trial randomizzato e controllato contro placebo che misura l'efficacia di un programma di modifica dello stile di vita conferma la validità di questa scelta per migliorare il compenso glico-metabolico e ridurre il peso corporeo, ma l'associazione di Exenatide + Stile di vita ai farmaci in corso (Met o Su o Met+SU) è significativamente più efficace se confrontata con Placebo,sia sulla riduzione del peso corporeo, che sui valori di HbA1c che sul profilo glicemico e sui valori pressori.

In particolare **l'exenatide + stile di vita aggiunta alla sola Metformina** ottiene i migliori risultati rispetto agli altri schemi terapeutici in atto (Met+SU o SU) sia sul controllo del peso corporeo, che sul miglioramento del compenso metabolico , che dei valori pressori ed ha il profilo di sicurezza maggiore (minor numero di Ipoglicemie)

**Messaggio chiave:** nei DT2 in fallimento secondario alla metformina o alla sulfonilurea o ad entrambe**, associare Exenatide, il più precocemente possibile** - insieme ad un programma intensivo di modifica dello stile di vita di 24 settimane - permette di ridurre il peso corporeo, l'HbA1c e i valori pressori in modo significativamente superiore al solo stile di vita.

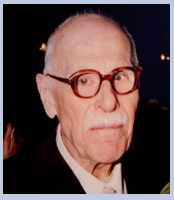
**I risultati migliori si ottengono associando subito Exenatide alla Metformina**

## BIBLIOGRAFIA

1. C.M. Apovian. Effect of Exenatide Combined with lifestyle Modification in Patients with Tipe 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine* 2010: 123,468 e 9-17

## *Obituary*

### Giovanni Barenghi nel ricordo di Marco Comaschi



È mancato a Genova, all'età di 100 anni, il Prof. Giovanni Barenghi (1910 – 2010), socio fondatore e primo Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Diabetologi.

Il mio ricordo di Giovanni Barenghi potrebbe sembrare un po' retorico. Non sono mai stato un suo allievo in senso stretto, ma l'ho considerato per tanto tempo uno dei maestri della mia vita professionale. Era un uomo burbero, duro, pronto a riprendere i suoi assistenti anche davanti al malato. Ma aveva quasi sempre ragione. È stato un liberale vero, giolittiano, sempre convinto e coerente; è sfuggito per il rotto della cuffia alle rappresaglie dei Croati durante la guerra, tornando a piedi dalla Jugoslavia in Italia in mezzo ai bombardamenti, e non ha mai dimenticato che la dignità di un uomo si costruisce nell'onestà e nella coerenza. Al tavolo della rifondazione del Partito Liberale Italiano, nel 1946, a fianco di Malagodi, Pannella, Scalfari, c'era anche lui. E della tradizione liberale è sempre stato un tenace assertore, non giudicando mai in base alle appartenenze, ma sempre sui principi e le idee.

Ha fondato uno dei primi Centri Antidiabetici d'Italia, per consegnare i primi flaconi di insulina ai diabetici genovesi. Molto prima di Assal aveva cominciato ad insegnare ai ragazzi diabetici che seguiva come controllarsi e come convivere con la loro malattia.

Era stato uno dei fondatori di AMD, ed il primo Presidente nazionale. Anni dopo, quando istituimmo per la prima volta la Sezione Regionale ligure di AMD e gli proponemmo la Presidenza, mi disse che capiva che non avrebbe dovuto più essere lui, ma che accettava con piacere, per spendere il suo storico nome per la nostra crescita. Gli ho voluto molto bene.

Marco Comaschi