

dell'espressione di proteine coinvolte nel mantenimento dell'integrità della matrice cellulare (MMP-9, MCP1).

Tabella 1. Regolazione dell'espressione dei fattori di crescita pro e anti- angiogenici espressi da cellule insulari umane poste in coltura ad elevate (300 mg/dl) concentrazioni di glucosio. I risultati sono espressi in % rispetto al gruppo di controllo posto in coltura a 99 mg/dl di glucosio.

Significatività statistica: * p<0.05 ** p<0.01

Fattori pro-angiogenici	Riduzione in %	Fattori pro-angiogenici	Incremento in %
FGF-4	41±17**	Endoglin	31±40*
HGF	21±17*	Endostatin	63±41*
MCP-1	21±22*	IGFBP-1	63±24**
MMP-9	18±18*	Maspin	98±64*
Prolactin	25±16**	TSP-1	70±66*
VEGF	42±20**	Vasohibin	38±43**

Conclusioni. Questo studio dimostra come l'esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio alteri il processo di angiogenesi del pancreas, deprimendo la produzione di fattori di crescita pro- angiogenici e stimolando quella di fattori anti- angiogenici. Ne risulta una riduzione del numero di cellule endoteliali ed un'alterazione del network microvascolare, indispensabile per il mantenimento della citoarchitettura e della ottimale funzione insulare. A lungo termine, dunque, l'iperglicemia cronica, agendo tramite i meccanismi sopra citati, potrebbe esacerbare l'esaurimento funzionale delle beta cellule.

Al fine di preservare nel tempo il sistema microvascolare insulare e la funzione beta cellulare residua occorre identificare precocemente condizioni di iperglicemia cronica ed instaurare tempestivamente una terapia adeguata che punti al raggiungimento di target glicemici ottimali fin dalle prime fasi della malattia.

Messaggio chiave. Per preservare nel tempo la citoarchitettura e la funzione beta cellulare occorre agire SUBITO!

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois S, Madec AM, Mesnier A, Armanet M, Chikh K, Berney T, Thivolet C. Glucose inhibits angiogenesis of isolated human pancreatic islets. *J Mol Endocrinol.* 2010 May 26.

Adolescents", pubblicato su *Diabetes* 59 - maggio 2010, esamina la differenza della persistenza degli effetti benefici della terapia insulinica intensiva, tra adulti e adolescenti, in un follow-up a 10 anni dal termine del DCCT.

Infatti il DCCT/EDIC ha dimostrato chiaramente come i pazienti trattati con terapia intensiva per un periodo medio di 6,5 anni, che ottenevano una rapida e duratura riduzione dell'HbA1c il più vicino possibile a valori normali, presentassero una marcata riduzione di insorgenza e progressione di retinopatia (RD) e di microalbuminuria, sia nella coorte dei 1055 (18-39 anni) partecipanti adulti, sia in quella dei 156 adolescenti (13-17 anni).

Il disegno ed il metodo del DCCT, trial multicentrico randomizzato e controllato, in breve, confrontava la comparsa e la progressione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete tipo 1 (T1D) randomizzati in due gruppi, uno in terapia intensiva (IT) e l'altro in terapia convenzionale (CON).

Nel 1994, 1375 soggetti che avevano partecipato al DCCT venivano arruolati nell'EDIC Study, uno studio di follow-up osservazionale del DCCT. Annualmente veniva valutata la comparsa o lo stato della nefropatia con misurazione della creatinina serica con raccolta delle urine per 4 ore per la determinazione della percentuale di escrezione di albumina, la creatinina clearance ed il profilo lipidico.

Venivano inoltre somministrati questionari per la raccolta della storia clinica, veniva effettuata una visita medica standardizzata, un ECG, e valutata la neuropatia periferica; veniva, inoltre, eseguita, una oftalmoscopia per l'intera coorte al baseline, dopo 4 e 10 anni. Dei 1375 soggetti disponibili alla fine del DCCT (175 adolescenti), furono esaminati per la valutazione della retinopatia 1208 (170 adolescenti) a 4 anni e, 1211 (156 adolescenti) a 10 anni.

Risultati: i livelli medi di HbA1c risultavano significativamente più bassi nel gruppo trattato con IT rispetto al gruppo in CON sia negli adulti che negli adolescenti, nonostante che, al termine del DCCT, gli adolescenti (8.1 IT; 9.7 CON) presentassero livelli di HbA1c medi più elevati rispetto agli adulti (7.2 IT; 8.1 CON) sia nel gruppo in IT che nel gruppo in CON (p<0.001). Durante il follow-up dell'EDIC study i valori medi dell'HbA1c risultavano simili sia tra gli adulti e gli adolescenti che tra i gruppi in IT e CON (p>0.05).

Nonostante valori simili di HbA1c nei gruppi in IT e CON risultava una prevalenza significativamente più bassa di retinopatia dalla fine del DCCT al follow-up a 4 anni dello studio EDIC sia per il gruppo in IT sia per quello in CON: ciò è ascrivibile probabilmente alla cosiddetta "memoria metabolica". Tali effetti positivi continuavano ad essere osservati anche al follow-up a 10 anni nella coorte dei partecipanti adulti con una prevalenza di retinopatia diabetica del 22% negli adulti in IT e del 41% in quelli in CON con una riduzione del 57% in IT vs CON (p<0.0001). Questo dato risultava comunque inferiore rispetto a quello valutato a 4 anni in cui la riduzione della prevalenza di RD risultava del 72% nel gruppo in IT rispetto a quello in CON.

Nel gruppo degli adolescenti invece, si evidenziava rispetto al termine del DCCT, una progressione della retinopatia diabetica sia nel gruppo IT che CON, più elevata del 23% nel follow-up a 4 anni, e del 40% al follow-up a 10 anni. Il modello statistico utilizzato nello studio, dimostra chiaramente come per il 79% le differenze della memoria metabolica tra adulti e adolescenti (p=0.0385) sono attribuibili a differenti livelli di HbA1c (rispettivamente di 8.1 vs 8.9, valori combinati per IT e CON) negli adulti vs adolescenti, e l'86% è attribuibile alla differenza della media di valori di HbA1c tra il DCCT e l'EDIC (rispettivamente di

Trattamento insulinico intensivo nel DM tipo 1? Meglio SUBITO!

A cura di Gennaro Clemente
Istituto di Scienze dell'Alimentazione del CNR - IRPPS - Avellino
gennato.clemente@cnr.it



Lo studio condotto da Neil H. White, WanjieSun, Patricia A. Cleary et Al. dal titolo "Effect of Prior Intensive Therapy in Type 1 Diabetes Mellitus on 10-year Progression of Retinopathy in the DCCT/EDIC: Comparison of Adults and

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 Therapy 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'ipoglicemizante 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+/-0,52 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 $\leq 6,5\%$ (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