

Hot topics

72nd American Diabetes Association
scientificsessions
 JUNE 8-12, 2012 • PHILADELPHIA, PA



A cura di Marco Comoglio

macomog@gmail.com

Unità Operativa di Diabetologia ASL TO5
 Sede di Moncalieri

Il Giornale di AMD, 2012;15:270-275

Sommario

- Rapporto diabete-cancro
- Uso di nuovo FANS per controllare la glicemia
- La Hb A1c come previsione dell'evoluzione del diabete nel tipo 2 nei bambini
- Rischio cardiovascolare e diabete
- La chirurgia bariatrica cura il diabete
- Diagnosticare l'intolleranza per prevenire il diabete
- L'aumento del diabete nei giovani
- Focus su Omega 3

Molto discusso il **rischio di cancro e insulina**, ovvero la ricerca di una qualche risposta certa sul fatto che gli analoghi dell'insulina aumentino il rischio di cancro.

Un tema nuovo, il **trattamento del diabete con l'aspirina**, o meglio: capire se il FANS salsalato, strettamente legato all'aspirina, abbia qualche effetto sul miglioramento del controllo glicemico.

Poi, il problema del **diabete di tipo 2 nei bambini**: il mese scorso, i risultati dello studio clinico TODAY hanno dimostrato che una grande percentuale di bambini affetti da diabete tipo 2 ha smesso di reagire alle varie terapie.

Anche la **chirurgia bariatrica** è stata trattata ed è stata vista come strumento per ridurre la progressione a diabete dei quadri di intolleranza agli zuccheri e di remissione del diabete e di riduzione delle complicanze nei soggetti affetti da diabete.

Infine, la necessità di un avviare subito uno screening precoce per individuare i **quadri di intolleranza** per intervenire il più presto possibile al fine di evitare la progressione a diabete.

Non ci sono rischi cardiovascolari o di cancro con l'uso di Insulina

Si è concluso il più lungo trial eseguito per studiare l'effetto dell'insulina sugli esiti cardiovascolari e sul rischio di cancro.

Hertzell Gerstein, MD (McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada) e colleghi hanno riportato che il trial che è durato 6 anni ed ha coinvolto più di 12.000 pazienti ha evidenziato che i pazienti con fattori di rischio cardiovascolare più alterata glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio, o diabete di tipo 2 allo stadio iniziale che sono stati randomizzati a insulina glargine hanno avuto un tasso di incidenza di outcome cardiovascolari di 2,94 per 100 persone-anni rispetto a 2,85 per quelli che ricevevano le cure standard.

Gerstein ha riferito che il rischio di sviluppare il cancro era statisticamente lo stesso in entrambi i gruppi (HR 1,00, IC 95% 0,88-1,13, p = 0,97). Lo studio è stato pubblicato contemporaneamente anche sul New England Journal of Medicine. Lo studio ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) ha reclutato 12.537 pazienti di 40 pa-

esi. Il follow-up era 6,5 anni, l'età media dei partecipanti era di 63 anni, e il 35% erano donne. A conclusione dello studio, ricercatori hanno valutato gli outcome primari del 99% dei partecipanti.

A 2 anni, il 90% di quelli nel braccio glargine erano ancora complianti alla terapia, valore che è sceso al 85% a 5 anni.

Fra i soggetti che non erano diabetici al basale e trattati con insulina glargine, la probabilità di diventare diabetici alla prima OGTT era del 28%. Dopo la prima OGTT hanno sospeso l'insulina glargine all'esecuzione della seconda OGTT (dopo circa 100 gg) avevano una probabilità del 20% in meno rispetto ai soggetti trattati con cure standard di sviluppare diabete.

I ricercatori hanno evidenziato: "Il nostro studio ha mostrato che la glicemia quasi normale a digiuno può essere raggiunta e i livelli di emoglobina glicata possono essere raggiunti e mantenuti o per più di 6 anni con una iniezione giornaliera di insulina basale, con o senza un agente orale quando la glicemia basale veniva monitorizzata e utilizzata per regolare la dose di insulina glargine".

Tre studi osservazionali non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro con l'uso di insulina glargine rispetto alle altre insuline a breve termine.

Peter Boyle, PhD (International Prevention Research Institute, Lione, Francia), e colleghi hanno riportato l'analisi dei dati provenienti da cinque paesi europei e non hanno trovato un aumentato rischio di tumore della mammella, della prostata o del colon-retto con glargine rispetto a NPH o insulina "umana", in 3 anni.

John Buse, MD, PhD (University of North Carolina, Chapel Hill, USA) e colleghi hanno riportato che uno studio americano non ha rilevato alcun aumento del rischio di uno qualsiasi di questi tumori tra i nuovi pazienti in terapia con glargine rispetto all'insulina NPH, quando sono stati seguiti per circa un anno.

Laurel Habel, PhD (Kaiser Permanente, Oakland, USA) ha riportato che un'analisi dei dati della Kaiser Permanente, ha trovato un modesto aumento del rischio di cancro al seno in 3 anni tra gli utilizzatori nuovi di insulina glargine rispetto a nuovi utilizzatori di altre insuline (HR 1,6, IC 95% 1,0-2,8).

Non c'era nessun aumento del rischio di cancro al seno, nei pazienti presenti nel database, che avevano utilizzato l'insulina per un periodo di tempo più lungo ed erano passati da NPH a glargine.

La preoccupazione per l'insulina glargine e rischio di cancro è iniziata con una serie di pubblicazioni nel 2009 che avevano trovato un potenziale legame tra cancro, in particolare il cancro al seno, e l'agente, ma i ricercatori hanno notato delle limitazioni metodologiche con in questi studi.

Così questi tre gruppi hanno cercato di chiarire la relazione tra una delle insuline più comunemente usate e il cancro.

Nello studio nord europeo Insulina e Cancro, Boyle e colleghi hanno esaminato i dati di 447.821 pazienti affetti da diabete trattati con insulina con circa 1,5 milioni di anni-persona di osservazione e 17.800 nuovi casi di cancro. Il follow-up medio è stato di 3,1 anni per chi era in terapia con insulina glargine e di 3,5 anni per coloro che usavano un'altra insulina.

Boyle e colleghi non hanno trovato alcuna differenza di rischio di tumore della mammella, della prostata, o del colon-retto tra quelli trattati con insulina glargine e quelli con insulina NPH, né vi era alcun rischio di tutti i tumori in generale, ha detto.

In analisi esplorative, i ricercatori hanno anche visto che non c'era nessun aumento nei tumori del polmone o al pancreas, ha aggiunto Boyle. Il suo gruppo ha anche condotto una recente meta-analisi di 21 studi precedenti che avevano indagato link insulina-cancro, e non ha trovato un aumentato rischio di cancro.

Buse e colleghi hanno valutato i dati dal Database Inovalon (ex MedAssurant) valutando 43.306 pazienti in terapia

con glargine 9147 pazienti che erano in trattamento con NPH per una media di 1,2 e 1,1 anni, rispettivamente. Non hanno trovato alcun aumento del rischio di qualsiasi tipo di cancro della mammella, della prostata o del colon-retto e non aumento del rischio complessivo di cancro.

Habel e colleghi, d'altro canto hanno avuto risultati differenti per quanto riguarda il cancro al seno. Hanno condotto due analisi: uno in tutta la popolazione di 100.757 pazienti in trattamento con insulina NPH e 27.418 sulla insulina glargine, e un altro sui 39.708 nuovi utenti in insulina NPH e 6548 nuovi pazienti in glargine. Complessivamente, lo studio ha avuto una mediana di 2,3 anni di follow-up per gli utilizzatori glargine e 3,6 anni per gli utilizzatori NPH.

I ricercatori hanno scoperto che i soggetti che da lungo tempo erano passati da insulina NPH a glargine non aveva aumentato il rischio di mammella, prostata, colon-retto, o tutti i tumori, anche tra coloro che avevano almeno 2 anni glargine.

Tra i nuovi pazienti, tuttavia, Habel ha detto che c'era un modesto aumento del rischio di tumore alla mammella (HR 1,6, IC 95% 1,0-2,8), ma ha osservato che l'intervallo di confidenza era "appena incluso 1", concludendo che questo fatto è probabilmente dovuto al caso.

Ma Buse ha detto che i risultati dovrebbero rassicurare i medici che l'uso di insulina a breve termine non dovrebbe fare danni. "Non credo che abbiamo fornito una risposta definitiva, ma è una risposta molto più forte [rispetto alle prove precedenti a partire dal 2009], e non sembra esserci alcun collegamento".

Lo studio è stato supportato da Sanofi-Aventis.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerstein H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia: The ORIGIN trial investigators.
2. N Engl J Med 2012; DOI:10.1056/NEJMoa1203858.

Lo studio della University of North Carolina e lo studio europeo son state supportati da Sanofi.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturmer T, et al. Risk for cancer after initiation of insulin glargine versus NPH - a new user comparator drug cohort study. ADA Meeting 2012.
2. Habel L, et al. Insulin glargine and cancer risk: Kaiser Permanente California Cohort Study. ADA Meeting 2012.
3. Boyle P, et al. Northern European database study of insulin and cancer results and context. ADA Meeting 2012.

FANS-Aggiunto alla terapia aumenta il controllo glicemico

Il **salsalato**, un agente anti-infiammatorio simile all'aspirina, può aumentare moderatamente il controllo glicemico quando viene aggiunto agli attuali farmaci anti-diabetici.

Steven Shoelson, MD, PhD (Joslin Diabetes Center, Boston, USA) e colleghi hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato e controllato, nel quale l'aggiunta del salsalato è stata associata ad un calo dello 0,24% di HbA1c rispetto ai pazienti trattati con semplice placebo.

"Non è un farmaco di prima scelta per il diabete, ma forse può essere utilizzato come un add-on ad altri farmaci per tentare un miglioramento dei livelli di A1c".

Il **Salsalato** è un pro-farmaco del salicilato, cioè un anti-infiammatorio simile all'aspirina che finora è stato "utilizzato per scopi medicinali per migliaia di anni" ha detto Shoelson. La formulazione pro-farmaco viene usata perché meno gastrolesiva.

I ricercatori hanno deciso di osservare gli effetti del farmaco sul diabete, dati i rapporti tra infiammazione, aumento di peso e malattia. Studi precedenti avevano dimostrato che il salsalato può abbassare la glicemia, con il vantaggio di essere un farmaco con un buon profilo di sicurezza.

Sono stati arruolati 286 pazienti con diabete di tipo 2 ed è stato aggiunto 3,5 mg di salsalato al giorno alle loro terapie farmacologiche. I pazienti trattati con tiazolidinedioni (TZD) e farmaci antidiabetici iniettabili, sono stati esclusi a causa di possibili interazioni con il salsalato.

Gli autori hanno scoperto che dopo un anno, l'aggiunta di salsalato è stata associata ad un calo dello 0,24% dei livelli di HbA1c, rispetto ai pazienti trattati con placebo, i cui livelli sono leggermente aumentati ($p < 0,001$). Un numero significativamente maggiore di pazienti in terapia con salsalato ha raggiunto almeno una riduzione del 0,05% di HbA1c ($p = 0,01$).

I pazienti trattati con il farmaco hanno avuto anche un 11 mg/dl di calo dei livelli di glicemia a digiuno durante il periodo di studio rispetto a quelli trattati con placebo ($p < 0,001$).

Anche se gli effetti sembrano modesti, per i pazienti trattati con il salsalato, sono state necessarie dosi più basse di farmaci antidiabetici orali rispetto a quelli nel gruppo di controllo.

Il farmaco sembra aiuti a ridurre l'infiammazione, come evidenziato da una significativa riduzione del numero dei globuli bianchi ($p < 0,001$), neutrofili ($p = 0,003$), e linfociti ($p < 0,001$), anche se non ci sono stati cambiamenti nella proteina C-reattiva. È anche aumentata la secrezione di insulina ($p = 0,003$).

Tuttavia, ci sono stati alcuni segnali che "ci preoccupano", ha detto Shoelson, compreso un piccolo aumento di albumina nelle urine (1,8 mcg per mg di creatinina rispetto al placebo) e di 8 mg/dl di aumento del colesterolo LDL rispetto al placebo.

Shoelson ha notato che il livello di albumina è tornato normale dopo la sospensione del farmaco. Nonostante gli aumenti del colesterolo LDL, i ricercatori si aspettano che il farmaco non crei problemi cardiovascolari, dal momento che l'infiammazione è una delle principali cause di rischio cardiaco.

I pazienti trattati con salsalato inoltre hanno guadagnato in media 2,2 kg in più rispetto a quelli trattati con placebo durante il periodo di studio ($p < 0,001$), ed hanno avuto una non significativa tendenza verso un aumento della pressione arteriosa sistolica.

Si sono anche verificati più alti tassi di ipoglicemia, in gran parte rilevata nei pazienti che erano in terapia con sulfonilurea. D'altra parte, si sono verificati più eventi iperglicemici in quelli trattati con placebo.

Anche se il farmaco è stato associato ad un numero maggiore di pazienti con acufene - un effetto collaterale atteso - Shoelson ha detto che ci sono pochi effetti gastrointestinali, senza ulcere e solo un piccolo aumento in alcuni disturbi di stomaco, ma "nessuno ha dovuto interrompere l'assunzione".

Ha detto che "L'aspirina alle dosi che le persone normalmente assumono per la protezione cardiovascolare non ha un effetto misurabile sul livello di glucosio". "Non si può prendere l'aspirina alle dosi adeguate. Ciò causerebbe lesioni gastriche ed emorragie. Il Salsalato è molto più sicuro".

Lo studio è stato supportato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldfine AB, et al. Targeting inflammation using salsalate for type 2 diabetes: stage II. ADA 2012.

Un farmaco per l'artrite ha effetti sulla beta-cellula

L'**abatacept**, farmaco per l'artrite, sembra avere effetti anche un anno dopo che il trattamento è stato interrotto sulla funzione delle cellule beta nel diabete tipo 1.

Tihamér Orban, MD (Joslin Diabetes Center, Boston, USA) e colleghi hanno riportato che c'erano differenze notevoli nei livelli di peptide C tra coloro che avevano in corso trattamento con il farmaco e quelli trattati con placebo ($p = 0.033$), "Il ritardo [nel peggioramento della funzione beta-cellulare] prosegue dopo il trattamento", ha detto Orban. "Abbiamo raggiunto efficace modulazione immunitaria anche al di fuori della terapia".

I risultati dei primi 2 anni di studio erano stati segnalati nel corso della riunione ADA dello scorso anno, anche se gli investigatori al momento avevano detto che la terapia probabilmente non era di facile uso a causa dell'impiego in infusione.

Per valutare gli effetti sulla funzione delle cellule beta dopo la sospensione dell'abatacept, i ricercatori hanno seguito il gruppo iniziale per il terzo anno. Un totale di 35 pazienti erano stati randomizzati a placebo e 77 sono stati randomizzati a 27 infusioni di abatacept per 2 anni, nel terzo anno il gruppo non ha ricevuto né abatacept né placebo. Entro la fine di quell'anno, i ricercatori avevano dati su 64 pazienti con abatacept e 29 pazienti trattati con placebo. L'outcome primario erano i livelli medi sotto la curva di peptide C a 2 ore dopo 36 mesi.

Orban e colleghi hanno scoperto che il marcatore della funzione beta-cellulare era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto abatacept rispetto al placebo (0215 vs 0135 nmol / l, $p = 0.033$). Un numero significativamente maggiore di pazienti aveva livelli di peptide C superiori a 0,2 nmol / l nel gruppo abatacept rispetto al placebo a 36 mesi ($p = 0.043$).

Orban ha detto che nel complesso la funzione beta-cellulare era diminuita in parallelo in entrambi i gruppi, anche se in ritardo di 9,5 mesi per coloro che avevano ricevuto abatacept rispetto al placebo ($p = 0.0011$). I livelli di HbA1c è anche aumentato in entrambi i gruppi durante il periodo di studio, ma i valori medi erano più bassi per chi aveva assunto il farmaco in studio a 3 anni.

Le dosi di insulina sono risultate simili tra i due gruppi nel periodo, e non c'erano differenze in termini di parametri metabolici quali ipoglicemia o iperglicemia. Non c'erano differenze tra i sottogruppi in termini di risposta al trattamento.

"Non sembrano necessari 2 anni di trattamento per ottenere questo effetto" ha detto. Ed ha aggiunto che sarebbe "logico provare un periodo più breve del farmaco e vedere se lo stesso effetto può essere raggiunto".

Lo studio è stato supportato dal National Institutes of Health. Abatacept è stato fornito da Bristol-Myers Squibb.

BIBLIOGRAFIA

1. Orban T, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: Follow-up one year after cessation of treatment. ADA 2012; Abs 150-LBOR.

HbA1c può predire il fallimento della terapia in bambini diabetici

I livelli di emoglobina glicata (HbA1c) e la secrezione di insulina possono dare indicazioni su come i bambini con diabete di tipo 2 risponderanno alla terapia.

Kenneth Copeland, MD (University of Oklahoma Health Sciences Center, USA), e colleghi hanno riportato i risultati di una sub analisi dello studio TODAY (Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth), nella quale entrambi i fattori indicati sono stati predittori significativi

del fallimento del trattamento, in una analisi multivariata ($p < 0,0001$ e $P = 0,05$).

"L'A1c al baseline è il miglior predittore di fallimento del trattamento, anche se è non è diagnostica per diabete".

Nello studio TODAY pubblicato in aprile sul New England Journal of Medicine, quasi la metà dei 699 giovani, dai 10 ai 17 anni, con diabete di tipo 2 alla fine hanno fallito il trattamento. Erano stati randomizzati in tre bracci di intervento: con la sola metformina, metformina ed intervento sullo stile di vita, o rosigitazione più metformina.

Nello studio TODAY il fallimento della terapia è stato definito come un "livello persistentemente elevato di HbA1c ($\geq 8\%$) per un periodo di 6 mesi o di persistente scompenso metabolico". Quest'ultima è stata ulteriormente definita come "impossibilità di svezzare il partecipante dall'insulina dopo 3 mesi dall'inizio della terapia insulinica avvenuto per scompenso o il verificarsi di un secondo episodio di scompenso entro 3 mesi dalla sospensione di insulina".

Nell'arco di un follow-up medio di 4 anni, i tassi di fallimento della terapia sono stati rispettivamente del 52, 47 e 39%, rispettivamente.

Per valutare i fattori che possono predire il fallimento del trattamento, Copeland e colleghi hanno valutato 172 pazienti che hanno mantenuto il controllo della glicemia per 48 mesi e li hanno confrontati con 305 pazienti che non riuscivano a mantenere il controllo in quel periodo.

Al basale, è stato visto che gli uomini di colore ed i pazienti con stati depressivi pregressi, avevano una maggiore probabilità di fallire la terapia ($p = 0,03$ e $p = 0,02$, rispettivamente) ed i livelli di HbA1c e la sensibilità all'insulina erano predittori significativi del fallimento del trattamento ($p < 0,0001$ per entrambi).

Ma nell'analisi multivariata, solo i livelli di HbA1c e la secrezione di insulina sono risultati predittori significativi di fallimento del trattamento.

I ricercatori hanno anche scoperto che il tasso di aumento della A1c è stato l'unico fattore longitudinale associato al fallimento della cura.

In una sottoanalisi dei dati dello studio TODAY, Neil White, MD (Washington University, St. Louis, USA) e colleghi hanno trovato che i bambini con diabete di tipo 2 hanno avuto i primi segni di malattie cardiovascolari e renali. Poco più di un terzo (34%) soffriva di ipertensione, e dal 10 al 30% aveva dislipidemia. Hanno anche scoperto che il 17% dei bambini ha avuto la microalbuminuria, un marker precoce di malattia renale, e il 14% aveva una retinopatia.

In termini di rischi cardiovascolari, White e colleghi hanno scoperto che, mentre non c'erano differenze tra i gruppi in termini di diametro atriale sinistro o di massa ventricolare sinistra all'ecocardiografia, una percentuale molto alta di questi erano al di sopra della media di normalità.

"Questi bambini hanno un cuore ingrossato e questo è indicativo di rischio futuro di malattie cardiovascolari".

Phil Zeitler, MD, PhD (University of Colorado, USA) che era un co-autore dello studio TODAY originale, ha detto durante un intervento all'ADA, che il diabete di tipo 2 nei giovani sembra essere una malattia che progredisce più rapidamente che negli adulti.

"Ci possono essere due gruppi: ragazzi che non rispondono rapidamente al trattamento e quelli che hanno una buona risposta alla terapia", ha detto Zeitler. "È estremamente importante distinguere questi ragazzi nelle prime fasi del decorso della malattia in modo da sapere cosa aspettarsi."

Lo studio TODAY è stato supportato dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. Copeland K, et al. Determinants of durable glycemic control in the TODAY trial. ADA 2012.
2. White NH, et al. Burden of comorbidities in youth in the TODAY trial. ADA 2012.

Il controllo glicemico riduce i rischi CV

Uno studio svedese osservazionale ha evidenziato che i pazienti diabetici che hanno risposto al trattamento ipoglicemizzante migliorano anche il loro rischio di eventi avversi cardiovascolari.

Secondo Katarina Eeg-Olofsson, MD (Università di Gothenburg, Sweden) e colleghi coloro che hanno ridotto i loro livelli di emoglobina A1c di quasi un punto percentuale - da una media da 7,8 a 7% - hanno avuto una significativa diminuzione del 45% del rischio di morte cardiovascolare (HR 0,55, IC 95% 0,49 a 0,63, $p < 0,001$).

Il rischio assoluto di morte da causa cardiovascolare era di 9,9 eventi per 1000 anni-persona nei pazienti con HbA1c in diminuzione e di 17,8 eventi per 1000 anni persona e in quelli con HbA1c stabile o in aumento.

I risultati sopra riportati sono stati aggiustati per le covariate quali l'età, durata del diabete, sesso, pressione arteriosa e suo trattamento, lo stato dei lipidi e la terapia ipolipemizzante, HbA1c, albuminuria e BMI, così come le variazioni in quei fattori di rischio e nei trattamenti nel tempo.

Gli autori hanno analizzato i dati del Registro nazionale svedese Diabete e identificato 18.035 pazienti con HbA1c al basale tra il 7 e il 8,9% con un'età di 30-75 e un indice di massa corporea superiore a 18 kg/m², e creatinina sierica $\leq 1,7$ mg/dl.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con storia di malattia cardiovascolare, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale. La durata media del diabete era tra gli 8 ei 10 anni e il follow-up mediano è stato più di 5 anni.

I pazienti sono stati quasi equamente divisi in quelli il cui HbA1c è diminuita del 0,1% o più (in media al basale HbA1c 7,8 e finale 7,0%) e quelli la cui il valore base è rimasto stabile o è aumentato (basale media di HbA1c 7,7 e finale 8,3%).

Oltre alla riduzione della mortalità totale, i ricercatori hanno scoperto che il controllo glicemico migliore è risultato significativamente associato con una riduzione del rischio di eventi fatali e non fatali coronarici del 39% (HR 0,61, IC 95% 0,54-0,69) e eventi fatali e non fatali cardiovascolari del 37% (HR 0,63, IC 95% 0,57-0,70). I decrementi sono stati entrambi significativi con $p < 0,001$.

Secondo i ricercatori, il rischio assoluto di un primo evento fatale o non fatale causato da malattia coronarica era 10,3 per 1000 persone-anno per coloro che avevano un controllo glicemico migliore rispetto a 17,9 per 1000 persone-anno per coloro che non aveva migliorato il controllo.

Eeg-Olofsson ha osservato che questi pazienti stavano ricevendo terapia di routine per il diabete di tipo 2, il che dimostra che porre come obiettivo la HbA1c al 7% (il target dal trattamento) può contribuire a ridurre l'elevato rischio di eventi cardiovascolari in genere osservati nei pazienti diabetici.

BIBLIOGRAFIA

1. Eeg-Olofsson K, et al. HbA_{1c} reduction and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish NDR. ADA 2012; Abs415-P.

Il bypass gastrico nell'obesità lieve aiuta la cura del diabete

Il bypass gastrico può essere un trattamento efficace per il diabete di tipo 2 in pazienti che sono solo lievemente obesi.

David Cummings, MD (University of Washington a Seattle, USA) e colleghi hanno riportato online sul Diabetes Care e durante una sessione nel corso dell'ADA, che la stragrande maggioranza dei pazienti (l'88%) ha avuto una regressione del diabete, portando l'emoglobina glicata (HbA1c) al 6,5%, anche dopo aver interrotto l'assunzione dei farmaci antidiabetici.

Un ulteriore 11% ha raggiunto un HbA1c inferiore al 7%, diminuendo l'uso di farmaci diabetici orali e diminuzione dell'insulina.

Il bypass gastrico "è un metodo con procedure efficaci per migliorare il diabete di tipo 2 e le comorbilità associate", inoltre questi risultati, giustificano ulteriori studi per chiarire se il bypass "deve essere ampliato e può essere considerato un intervento chirurgico 'metabolico' piuttosto che 'bariatrico'".

I pazienti gravemente obesi spesso guariscono dal diabete di tipo 2 quando effettuano l'operazione di bypass gastrico. Una dichiarazione di consenso del NIH/(National Institute of Health), tuttavia, limita l'uso della chirurgia bariatrica in pazienti con indice di massa corporea (BMI) di almeno 35 kg/m² in aggiunta alla presenza di comorbilità.

Ma i pazienti con un BMI tra 30 e 35 kg/m² costituiscono la maggior parte dei pazienti obesi e molti hanno il diabete. Così, i ricercatori si sono chiesti se il bypass gastrico tipo Roux-en-Y dovesse essere proposto a questa popolazione per il trattamento del diabete di tipo 2.

Sono stati valutati 66 pazienti con un BMI tra 30 e 35 kg/m², che avevano tutti un diabete con una durata media di malattia di 12,5 anni e un valore di HbA1c del 9,7%, nonostante l'insulina e i farmaci antidiabetici orali.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di bypass gastrico tipo Roux-en-Y e sono stati seguiti per una media di 5 anni.

I principali risultati includevano la sicurezza e la percentuale di pazienti che hanno avuto una regressione della loro malattia, come misurato dal raggiungimento di un HbA1c inferiore al 6,5% senza l'uso di farmaci.

Cummings e colleghi hanno trovato che l'88% dei pazienti hanno avuto una recessione del loro diabete, di un ulteriore 11% con un miglioramento della glicemia, raggiungendo un valore di HbA1c inferiore al 7% con un uso ridotto di farmaci antidiabetici orali e di insulina.

Nel complesso, la maggior parte dei cambiamenti sono avvenuti nei primi 6 mesi, con l'HbA1c media passata dal 9,7% al 5,9% ($p < 0,001$) anche se la maggior parte dei pazienti ha smesso di usare farmaci antidiabetici.

Le medie di glucosio plasmatico a digiuno sono diminuite, da 156 mg / dl a 97 mg / dl ($p < 0,001$).

Anche i pazienti hanno generalmente avuto importanti riduzioni della circonferenza addominale e del peso corporeo totale ($p < 0,001$).

Tuttavia, la perdita di peso non è sempre correlata con dei miglioramenti glicemici, che sono "coerenti con i meccanismi antidiabetici del bypass gastrico ed indipendenti dal peso.

Cummings ha detto che non vi era "alcun accenno di correlazione in " tra i cambiamenti del peso corporeo e i cambiamenti della glicemia.

"Il diabete sparisce molto prima della perdita di peso", ha detto Cummings. "Ci devono essere altri meccanismi indipendenti che contribuiscono a questo".

I pazienti presentavano anche significativi miglioramenti nei marker di rischio cardiovascolare, con risoluzione di ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, rispettivamente nel 58, 64 e 58%.

A 10 anni il rischio di malattie cardiovascolari ha avuto anche un forte calo:

- 71% di rischio inferiore di malattia coronarica ($p = 0,001$)
- 84% di rischio inferiore di malattia coronarica fatale ($p = 0,001$)
- rischio del 50% più basso di ictus ($p = 0,01$)
- rischio il 57% più basso di ictus fatale ($p = 0,009$)

Cummings e colleghi hanno detto che il tasso di regressione del diabete in questo processo è paragonabile a quello osservato negli studi della chirurgia bariatrica in pazienti convenzionali, con un BMI di 35 kg/m² o superiore.

Essi osservano, tuttavia, che per confermare i dati sono necessari ulteriori studi randomizzati controllati prima di consigliare il bypass gastrico per trattare il diabete in questa popolazione.

Eppure, Cummings ha detto che "molti di noi in questo campo credono che le linee guida NIH sulla chirurgia bariatrica debbano essere riviste".

Lo studio è stato supportato dal Municipal Health Authority of Marcia Maria Braido Hospital in Sao Paolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen RV, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012.

Trattare il prediabete riduce i rischi

Uno studio di follow-up dei dati del Diabetes Prevention Program (DPP), ha dimostrato che raggiungere un normale controllo del glucosio, crea minor rischio di progressione del diabete in pazienti pre-diabetici.

I pazienti che avevano raggiunto un controllo normale del glucosio in ogni valutazione annuale eseguita nel DPP avevano una probabilità tre volte maggiore di raggiungere una normale regolazione del glucosio al follow-up, rispetto ai pazienti che erano rimasti in stato pre-diabetico.

Leigh Perreault, MD (University of Colorado, Aurora, Co, USA) e colleghi hanno riportato i risultati secondo cui i pazienti che sono rimasti pre-diabetici dopo un intenso intervento sullo stile di vita avevano un rischio significativamente più elevato di progressione verso il diabete e una possibilità significativamente inferiore di raggiungere la normale regolazione del glucosio al follow up rispetto ai pazienti che avevano avuto in miglioramento del controllo glicemico.

"Concludiamo quindi, dicendo che il pre-diabete è uno stato ad alto rischio per il diabete, soprattutto nei pazienti che rimangono così nonostante l'intervento intensivo sul loro stile di vita", cita un articolo di Perreault e colleghi, pubblicato contemporaneamente online su 'The Lancet'.

"Il ritorno ad un normale controllo del glucosio anche se transitorio, è associato ad un rischio significativamente ridotto di diabete in futuro, indipendentemente dal gruppo di trattamento precedente".

Perreault e colleghi hanno cercato di determinare se la regressione a normoglicemia prediceva un ridotto rischio di incidenti e malattie metaboliche e o semplicemente rifletteva le fluttuazioni glicemiche nel tempo.

Le loro analisi hanno incluso 1990 partecipanti al DPP che hanno continuato il follow-up nel DPP Outcomes Study (DPPOS). La popolazione dello studio comprendeva 736 pazienti inizialmente randomizzati sull'intervento intensivo sullo stile di vita, 647 randomizzati a metformina, e 607 al placebo. L'endpoint primario era la proporzione di pazienti che progredivano a diabete durante il DPPOS.

I pazienti che hanno avuto una diagnosi confermata di diabete durante il DPP sono stati esclusi dall'analisi.

La popolazione dello studio ha avuto 894 pazienti che hanno raggiunto la normale regolazione del glucosio almeno una volta durante DPP. I pazienti avevano un rischio inferiore del 56% di progressione verso il diabete, rispetto ai pazienti rimasti persistentemente prediabetici ($p < 0,0001$).

Tre fattori hanno associazioni significative con il raggiungimento di valori normali di glicemia normale durante i DPPOS:

- glicemia normale durante il DPP (OR 3,18, IC 95% 2,71-3,72, $p < 0,0001$)
- Aumento della funzione beta-cellulare (OR 1,28, IC 95% 1,18-1,39, $< 0,0001$ p)
- La sensibilità all'insulina (OR 1,16, IC 95% 1,08-1,25, $p < 0,0001$).

Tra i partecipanti al DPP che sono rimasti persistentemente prediabetici, quelli assegnati ad un intervento intensivo sullo stile di vita avevano un rischio maggiore del 31% di progressione verso il diabete (HR 1,31, IC 95% 1,03-1,8, $p = 0,0304$)

e una minor probabilità del 41% di raggiungere la normale regolazione del glucosio durante il DPPOS (HR 0,59, IC 95% 0,42-0,82, $p = 0,0014$) rispetto ai partecipanti randomizzati a placebo.

Il Diabetes Prevention Program Outcomes Study è stato sostenuto da: National Institutes of Health, Department of Veterans Affairs, Centers for Disease Control and Prevention, e dall'American Diabetes Association. Bristol-Myers Squibb e Parke-Davis hanno contribuito con supporto economico e materiali durante il Diabetes Prevention Program. Lipha e LifeScan hanno donato farmaci e materiali durante lo svolgimento dei programmi.

BIBLIOGRAFIA

1. Perreault L, et al. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: Results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60525-X [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60525-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60525-X/abstract).
2. Yakubovich N, et al. Is regression to normoglycaemia clinically important? *Lancet* 2012; DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60828-9 [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60828-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60828-9/fulltext).

Incremento dei casi di diabete tra i giovani

I ricercatori hanno rilevato che nel 21° secolo la prevalenza di diabete di tipo 1 e di tipo 2 è molto aumentata tra gli adolescenti statunitensi.

Dana Dabelea, MD, PhD (University of Colorado, Denver, USA), nel corso di un intervento, ha detto che tra il 2001 e il 2009, il diabete di tipo 1 è aumentato del 23% e il tipo 2 del 21%.

Mentre i tassi crescenti di diabete di tipo 2 vanno di pari passo con un'epidemia di obesità, le ragioni dell'aumento dei tassi di tipo 1, sono meno chiare.

I dati dei due studi condotti dal gruppo di Dabelea, provengono dalla ricerca di Diabetes Youth, riguardante i ragazzi e gli adolescenti al di sotto dei 20 anni, in Ohio, Colorado, Washington e Carolina del Sud tra il 2001 e il 2009.

Complessivamente, circa 189.000 giovani avevano il diabete nel 2009: 168.000 di tipo 1 e 19.000 di tipo 2.

La prevalenza su 1000 casi è stata di 1,55 (IC 95% 1,5-1,6) nel 2001 e 2,04 (IC 95% 1,99-2,1) nel 2009. Dopo un aggiustamento per completezza di accertamenti, la prevalenza su 1000 casi è stata di 1,67 (IC 95% 1,62-1,72) nel 2001 e 2,06 (IC 95% 2,01-2,12) nel 2009.

Dabelea ha detto che c'è stato un aumento per la maggior parte dei gruppi etnici, con l'eccezione dei nativi americani, per i quali i numeri complessivi sono stati in genere di piccole dimensioni.

In una sottoanalisi fatta soltanto in un gruppo di caucasici, i ricercatori hanno scoperto che l'aumento annuale del diabete di tipo 1 era pari al 2,6%.

Dabelea ha detto che non è chiaro perché il diabete di tipo 1 è in aumento, ma ha proposto un "ipotesi igienista", che suppone che i bambini piccoli siano meno esposti ai batteri e ai virus che sono importanti per lo sviluppo del sistema immunitario.

Ci possono essere anche alcuni fattori ambientali che portano i bambini a crescere più rapidamente e ad aumentare di peso in età precoce, cosa che potrebbe comportare un carico per il pancreas, con un sovraccarico delle cellule beta, che favorisce l'attacco autoimmune.

I ricercatori hanno scoperto invece che per il tipo 2, la prevalenza è cresciuta del 21% tra il 2001 e il 2009, dal 2,9 su 10.000 casi a 3,6 sempre su 10.000 casi. ($p = 0,007$).

Gli aumenti sono stati osservati sia nei maschi che nelle femmine, oltre i 10 anni. Dabelea ha osservato che il diabete di tipo 2 è "ancora eccezionalmente raro" nei bambini di età inferiore.

La più alta prevalenza della malattia si è verificata tra i nativi americani e fra gli afroamericani, ma il tasso è rimasto invariato nel tempo.

Invece, il maggior aumento si è verificato tra i bianchi e gli ispanici. "Il diabete di tipo 2 pediatrico si sta stabilizzando nei pazienti ad alto rischio, ma è ancora in incremento in altri gruppi etnici".

I ricercatori hanno anche evidenziato diverse complicanze precoci in queste popolazioni, a carico del sistema nervoso, i reni, e i rischi cardiovascolari.

Quasi il 12% dei bambini diabetici di tipo 1 e il 26% di quelli con tipo 2, ha mostrato segni di neuropatia, che potrebbero comportare un alto rischio di amputazioni degli arti inferiori in futuro.

I bambini con malattia di tipo 2 hanno anche maggiori probabilità di avere albuminuria rispetto a quelli con malattia di tipo 1, mettendoli a rischio di malattie renali più in avanti con gli anni; entrambi i gruppi avevano marcatori precoci di neuropatia autonoma cardiovascolare, che indica un rischio di future malattie cardiovascolari.

I ricercatori hanno anche scoperto che tutti i bambini diabetici che avevano uno stile di vita più sedentario - in particolare, quelli che guardavano la TV per almeno tre ore al giorno - hanno avuto un tasso significativamente più elevato di emoglobina glicata (HbA1c) di trigliceridi, rispetto a quelli che l'hanno guardato meno.

Lo studio SEARCH è stato supportato dal NIH e dal CDC.

BIBLIOGRAFIA

1. Mayer-Davis E, et al. Increase in prevalence of type 1 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth Study: 2001-2009" ADA 2012; Abs 1248-P.
2. Dabelea D, et al. Is prevalence of type 2 diabetes increasing in youth? The SEARCH for diabetes in Youth Study. ADA 2012; Abs 228-OR.

L'olio di pesce non è in grado di ridurre il rischio di eventi CV anche se riduce i lipidi nei diabetici

I diabetici con dislipidemia mista, che erano trattati con statine migliorato i loro profili lipidici, senza peggiorare il controllo glicemico, con un nuovo omega-3.

Eliot Brinton, MD (Utah Fondazione per la Ricerca Biomedica a Salt Lake City, USA) e colleghi hanno riferito che in un sottogruppo dello studio ANCHOR, il farmaco AMR101 a 4 g / die ha ridotto significativamente i trigliceridi da una media di 23 mg / dl, senza aumentare il colesterolo LDL (LDL-C) nella popolazione di tutti i pazienti con diabete.

L'AMR101 è acido puro eicosapentaenoico (EPA) al 96%.

Brinton ha riferito che il farmaco ha anche significativamente ridotto la maggior parte dei parametri lipidici e delle lipoproteine compresi i trigliceridi, colesterolo non-HDL (HDL-C), C-LDL, lipoproteine associate alla fosfolipasi A2, apolipoproteina B, colesterolo totale.

Al base line il C-LDL era 81 mg / dl e la riduzione media a 12 settimane di follow-up era di 6,3 mm / dL per coloro che avevano assunto 4g/day. Nello studio MARINE, l'AMR101 è stato testato in 239 pazienti con trigliceridi superiori a 500 mg / dl, con o senza statine. Amarin Pharma, produttrice del farmaco, ha presentato una domanda alla FDA per l'approvazione, sulla base dei risultati MARINE. L'FDA ha richiesto uno studio di out come, che ha portato all'avvio dello studio RIDURRE-IT.

Gli investigatori stanno attualmente arruolando pazienti nel RIDURRE-IT, che sta valutando l'effetto di AMR101 sulla prevenzione di un primo evento cardiovascolare maggiore.

Lo studio JELIS (Giappone EPA Lipid Intervention Study), che ha valutato un farmaco simile, ha trovato una riduzione del 19% rispetto a tutte le cause di mortalità a 5 anni, Brinton

detto, aggiungendo che le dosi nello studio RIDURRE-IT saranno più del doppio che nello studio JELIS.

Lo studio randomizzato ORIGIN ha evidenziato che gli acidi grassi Omega-3 non riducono il tasso di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio con prediabete o diabete seguiti per sei anni.

Jackie Bosch, MSc (McMaster University e Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada) e colleghi hanno riportato che si sono verificati rispettivamente tra 9,1 e 9,3% di eventi cardiovascolari tra i soggetti randomizzati a Omega 3 o placebo.

La supplementazione con acidi grassi, inoltre, non ha avuto un impatto significativo sui principali eventi vascolari (16,5 vs 16,3%) o per tutte le cause di morte (15,1 vs 15,4.) Lo studio è stato pubblicato contemporaneamente anche sul New England Journal of Medicine.

Le curve di Kaplan-Meier erano praticamente sovrapponibili nei due rami per:

- La morte da cause cardiovascolari (HR 0,98, IC 95% 0,87-1,10, p = 0,72)
- Composito di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare (HR 1,01, IC 95% 0,93-1,10, p = 0,81)
- Per tutte le cause di morte (HR 0,98, IC 95% 0,89-1,07, p = 0,63)
- La morte da aritmia (HR 1,10, IC 95% 0,93-1,30, p = 0,26).

Altri eventi sui quali l'assunzione di acidi grassi omega 3 non hanno fatto la differenza sono stati IM fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, rivascolarizzazione, amputazione degli arti o dita, e di ospedalizzazione per qualsiasi causa cardiovascolare.

Bosch ha detto durante una conferenza stampa che c'era una differenza minima di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, o colesterolo dei partecipanti ad eccezione di una significativa diminuzione di 23,5 mg / dl dei trigliceridi nel gruppo che assumeva gli integratori di olio di pesce.

Lo studio ORIGIN ha valutato l'influenza degli omega-3 sul rischio cardiovascolare, il braccio di trattamento ha avuto 1 g / die di omega-3 (Omacor), che era una combinazione di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA). Il placebo è stato di 1 g / die di olio d'oliva. Alla conclusione dello studio, i ricercatori hanno dato i risultati sul 99% dei partecipanti.

La compliance al farmaco in studio è stata elevata, con 96, 92 e 88% di assunzione del farmaco a 1 anno, 4 anni, e alla fine del processo, rispettivamente.

Disturbi addominali e sintomi gastrointestinali sono state la cause più comuni di sospensione nei due bracci.

I ricercatori hanno notato che a differenza di altri studi precedentemente pubblicati, che hanno trovato un beneficio cardiovascolare dalla supplementazione di olio di pesce, i pazienti nello studio ORIGIN stavano assumendo farmaci più cardioprotettivi, che potrebbero aver compromesso il potere statistico per rilevare un effetto.

I ricercatori hanno anche suggerito che il 1 g / die dose di acidi grassi avrebbe potuto essere una dose troppo bassa, anche se questa dose era stata precedentemente associata ad una riduzione di esiti cardiovascolari.

Lo studio è stato supportato da Amarin.

BIBLIOGRAFIA

1. Brinton E, et al. Effects of AMR101 on Lipid and Inflammatory Parameters in Patients with Diabetes Mellitus-2 and Residual Elevated Triglycerides (200-500 mg/dL) on Statin Therapy at LDL-C Goal: The ANCHOR Study. ADA 2012; Abs 629-P.
Lo studio è stato supportato da Sanofi-Aventis e da Pronova BioPharma Norge.

BIBLIOGRAFIA

1. Bosch J, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia: The ORIGIN trial investigators. N Engl J Med 2012; DOI:10.1056/NEJMoa1203859.