

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno III - N. 3, 2014
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Compenso metabolico nell'anziano diabetico: quale farmaco?

Giuseppe Paolisso

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **Importante ridefinizione del ruolo della lipolisi adipocitaria come fattore critico per la regolazione dell'omeostasi metabolica**

Angelo Cignarelli

Null Mutation in Hormone-Sensitive Lipase Gene and Risk of Type 2 Diabetes
Albert JS et al. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370(24):2307-15

7 **Nel menu, un antipasto con attività fisica per migliorare il controllo glicemico**

Patrizia Di Fulvio

"Exercise snacks" before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance
Francois ME et al. *Diabetologia* 2014 Jul; 57(7): 1437-45

9 **Quali sono le caratteristiche cliniche e gli esiti dei pazienti affetti da Diabete tipo 1 con disordini del comportamento alimentare?**

Ilaria Dicembrini

Clinical Characteristics and Outcome of 467 Patients With a Clinically Recognized Eating Disorder identified Among 52,215 Patients With Type 1 Diabetes: A Multicenter German/Austrian Study
Scheuing N et al. *Diabetes Care* 2014;37:1581-1589

11 **Un aiuto dai batteri per combattere l'obesità**

Marta Letizia Hribal

Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity
Chen Z et al. *J Clin Invest.* 2014 Jun 24. [Epub ahead of print] doi: 10.1172/JCI72517

13 **Correlazione tra metilazione del DNA e BMI: risultati dell'analisi epigenomica**

Mauro Rigato

DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis
Dick KJ et al. *Lancet* 2014;383:1990-98

Beyond Glycemia

Anno III - N. 3, 2014
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Marco Comaschi
Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Roberto Pontremoli
Paolo Verdecchia

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Patrizia Di Fulvio
Ilaria Dicembrini
Marta Letizia Hribal
Mauro Rigato

Redazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2014 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

Il leading article del numero III di Beyond Glycemia di quest'anno affronta il problema del diabete in età geriatrica e di quale sono i suoi aspetti terapeutici. In Italia ci sono circa 12 milioni di ultra65enni e circa 4.5 milioni di ultra 85enni, ma queste cifre di per se già demograficamente impressionanti, saranno ancora peggiori considerando che la demografia ci dice che nel prossimo ventennio avremo il dimezzamento degli ultra65 ed il raddoppio degli ultra85enni. Avremo quindi una prevalenza di ultra85enni senza che oggi abbiamo ancora risolto il problema sociale e sanitario degli ultra65enni. Il diabete mellito è un patologia molto frequente in età geriatrica con una prevalenza variabile tra il 20 ed il 22% in rapporto alla differenti regioni ma con un incremento della stessa prevalenza nelle regioni meridionali. Purtroppo il diabete mellito rappresenta anche un fattore di rischio cardio e cerebrovascolare di grande impatto in età geriatrica per cui la comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono alla sua genesi / progressione e allo sviluppo delle complicanze è di fondamentale importanza per la sua prevenzione e per gli aspetti terapeutici conseguenziali. Certamente una dieta incongrua e una scarsa pratica di esercizio fisico sono aspetti dello stile di vita fondamentali per la prevenzione del diabete mellito in età geriatrica, mentre dal punto di vista terapeutico uno degli aspetti più importanti e quello di un target variabile in funzione delle condizioni cliniche del paziente (presenza vs assenza della fragilità) e di un controllo metabolico che deve essere ottenuto in assenza di crisi ipoglicemiche. In quest'ottica l'uso degli inibitori del DDP-IV, specie quelli di ul-

tima generazione come il linagliptin che non necessita di aggiustamenti terapeutici anche in presenza di riduzioni della funzione renale (evenienza abbastanza frequente in età avanzata), sono da considerarsi la terapia ideale per il paziente diabetico anziano. In questo stesso numero sono di particolare rilievo sono gli articoli che mettono in relazione il grado di esercizio fisico e il potere di controllo del compenso metabolico nonché il rapporto tra metilazione del DNA e BMI. Per quanto attiene all'esercizio fisico Francois et al. (1) affrontano la problematica dell'impatto metabolico di un esercizio continuativo o distribuito nel nell'arco delle 24 ma di uguale intensità. I risultati di questo studio testimoniano che un esercizio suddiviso nell'arco delle 24 ore è sicuramente più efficace nel migliorare il controllo metabolico in fase post prandiale a colazione e cena mentre l'esercizio fisico continuativo è più efficace nel controllare la glicemia post-prandiale a pranzo. Al momento è difficile ipotizzare che una differente modalità di distribuzione dell'esercizio fisico possa avere effetti largamente differenti tra di loro anche perché al di là degli effetti metabolici, l'azione anti-infiammatori, che sono quelli decisamente più interessanti in tema di prevenzione delle patologie cardiovascolari non sono riportati né tantomeno sono affrontanti gli effetti a lungo termini sul compenso metabolico. Per quanto riguarda i rapporti tra metilazione del DNA e BMI (2) è importante sottolineare che tale rapporto suffraga ancora di più il ruolo chiave che la metilazione del DNA, altrimenti detta epigenetica, ha nel determinismo della vita del genere umano e di ciascuno di noi in particolare.

Il Board Scientifico

Bibliografia

1. Francois ME et al. *Diabetologia* 2014; 57: 1437-1445.
2. Dick KJ et al. *Lancet* 2014; 383: 1990-1998.

Importante ridefinizione del ruolo della lipolisi adipocitaria come fattore critico per la regolazione dell'omeostasi metabolica

Null Mutation in Hormone-Sensitive Lipase Gene and Risk of Type 2 Diabetes

Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, Pollin TI, Sreenivasan UT, Chai S, Blaner WS, Snitker S, O'Connell JR, Gong DW, Breyer RJ 3rd, Ryan AS, McLenithan JC, Shuldiner AR, Sztalryd C, Damcott CM
N Engl J Med. 2014 Jun 12;370(24):2307-15

Angelo Cignarelli

La lipolisi regola l'omeostasi metabolica attraverso l'idrolisi dei trigliceridi intracellulari ed il rilascio di acidi grassi liberi, substrati energetici fondamentali che agiscono da mediatori lipidici critici in numerosi processi cellulari. Le proteine che regolano la lipolisi, quindi, possono giocare un ruolo rilevante nel determinare la suscettibilità nei confronti di patologie dismetaboliche. Tra queste, la lipasi ormone-sensibile (HSL), codificata dal gene LIPE, è una lipasi intracellulare che riconosce diversi substrati lipidici neutri tra cui trigliceridi, digliceridi, monogliceridi ed esteri del colesterolo. HSL è espressa ubiquitariamente e rappresenta una proteina chiave nella regolazione adipocitaria della lipolisi, della steroidogenesi e della spermatogenesi.

Gli Autori di questo articolo hanno sequenziato 12 geni del pathway lipolitico in 2738 soggetti di una comunità Amish identificando una nuova mutazione, ovvero una delezione di 19 paia di basi a carico dell'esone 9 del gene LIPE. È stata quindi effettuata un'analisi di associazione tra la mutazione e alcuni caratteristici tratti metabolici.

Il 5,1% della popolazione studiata è risultato portatore dell'allele D, rispetto allo 0,2% della popolazione non-Amish di discendenza europea; in particolare, sono stati individuati 140 soggetti eterozigoti per la delezione (genotipo ID) e 1 omozigote (genotipo DD). Il reclutamento dei membri della famiglia del probando (una donna di 46 anni) con genotipo DD ha comportato l'identificazione di altri 3 soggetti omozigoti (2 femmine e 1 maschio) tra i 9 fratelli.

La caratterizzazione fenotipica dei portatori della delezione LIPE ha mostrato che HSL svolge un ruolo precedentemente insospettato a carico del metabolismo. La mutazione, infatti, è risultata associata ad un aumentato rischio di diabete mellito tipo 2 (DM2) negli eterozigoti e ad

uno sviluppo precoce di DM2, accompagnato da dislipidemia, steatosi epatica, e insulino-resistenza, nei soggetti omozigoti DD (Tab.1).

Un'ulteriore valutazione della probanda DD e dei suoi fratelli ha mostrato che i portatori dell'allele D (gli omozigoti in particolare) avevano trigliceridi e livelli di insulina più elevati e livelli inferiori di colesterolo HDL e adiponectina nel siero rispetto ai non-portatori (Tab.1).

Nei soggetti non affetti da DM2 sottoposti ad un test di tolleranza al carico orale di glucosio, è emerso che sia l'area sotto la curva glicemica che quella sotto la curva insulinemica erano maggiori nei soggetti con genotipo ID rispetto a quanto osservato nei soggetti con genotipo II. Gli eterozigoti presentavano un rischio di essere affetti da DM2 1,8 volte più alto dei non-portatori, nonostante un indice di massa corporea (BMI) sovrapponibile; inoltre, ai quattro partecipanti con genotipo DD è stata posta diagnosi di DM2 prima dei 50 anni di età.

Infine, la valutazione della percentuale di grasso corporeo e della distribuzione del grasso regionale mediante DEXA effettuata in un sottogruppo di 52 donne di pari età ha dimostrato che le 3 donne con il genotipo DD presentavano una riduzione del grasso degli arti inferiori rispetto alle 49 donne con genotipo II o ID. La valutazione mediante risonanza magnetica ha messo in evidenza una lieve ridistribuzione del grasso corporeo (diminuzione del grasso a carico degli arti inferiori ed aumento del grasso viscerale) ed un aumento del grasso a livello epatico nei fratelli con il genotipo DD rispetto a quelli con il genotipo II o ID.

Successivamente sono stati ottenuti campioni biopsici di tessuto adi-

Una nuova mutazione con delezione di una porzione del gene LIPE che codifica per la lipasi ormone-sensibile (HSL) si associa ad un aumentato rischio di diabete mellito tipo 2, insulino-resistenza e dislipidemia.

Caratteristica	GENOTIPO				p
		II	ID	DD	
Età	anni	49,9±16,6	51,1±16,1	39,00	
Sesso (F)	%	52,80	57,90	100,00	
BMI		27,2±5,1	28,0±5,2	1,05	0,21
Trigliceridi	mg/dl	84,6±59,6	109,9±71,0	145,00	<0,001
HDL	mg/dl	55,2±15,0	49,0±13,3	46,00	0,001
LDL	mg/dl	140±43	143±44	120,00	0,25
Insulina	μU/ml	10,6±9,0	13,4±7,4	0,71	<0,001
Glucosio	mg/dl	91,3±21,3	91,6±23,7	3,50	0,88
HOMA-IR		2,5±2,4	3,2±2,5	0,13	0,1
Diabete	%	6,80	11,40	100,00	0,02
PAS	mm	121±17	123±17	113,00	0,14
PAD	mm	74±10	75±11	79,00	0,31
Ipertensione	%	9,80	10,10	0,00	0,89

Caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti allo studio in accordo al genotipo della delezione del gene LIPE

BMI: indice di massa corporea; HDL: lipoproteine ad alta densità; LDL: lipoproteine a bassa densità; HOMA-IR: indice HOMA di resistenza insulinica; PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa distolica

Tabella 1

posito addominale sottocutaneo da due partecipanti allo studio omozigoti per la delezione (genotipo DD), 10 eterozigoti (genotipo ID) e 7 non-portatori (genotipo II) per la valutazione istologica del tessuto adiposo, della lipolisi, dell'attività enzimatica, del rilascio di citochine, e dei livelli di RNA messaggero (mRNA) e di proteine del tessuto adiposo. L'assenza di proteine HSL è stata associata ad una serie di alterazioni istologiche e funzionali a carico del tessuto adiposo. Nonostante essa rappresenti un enzima fondamentale per la lipolisi il cui difetto ci si aspetta possa provocare un eccessivo accumulo di lipidi, l'assenza di HSL è risultata associata alla formazione di adipociti piccoli, infiammati, ed insulino-resistenti a sostegno dell'ipotesi di una adipogenesi alterata e/o di una alterata funzione adipocitaria.

Gli adipociti dei soggetti omozigoti DD hanno mostrato una ridotta lipolisi in condizioni basali; dopo stimolo con isoproterenolo, un noto attivatore della lipolisi, questa è risultata aumentata di 2 volte nei soggetti con genotipo DD, rispetto ad un incremento di un fattore 5 nei soggetti con genotipo ID o II. In aggiunta, la sensibilità all'effetto anti-lipolitico dell'insulina è risultata inferiore negli adipociti dei soggetti con genotipo DD o ID rispetto agli adipociti dei soggetti con genotipo

II; infatti la risposta massima all'insulina era ridotta di circa il 50% negli omozigoti DD rispetto agli omozigoti II.

Anche i livelli proteici del recettore insulinico e del suo substrato-1 (IRS-1) sono risultati più bassi negli adipociti dei partecipanti con il genotipo DD rispetto agli adipociti dei partecipanti con genotipo II. Inoltre, l'espressione di geni noti per essere up-regolati in presenza di insulino-resistenza (ad esempio, FOXO1 e FABP5) è risultata aumentata nel tessuto adiposo bianco proveniente da omozigoti DD.

Inoltre, l'assenza di HSL era associata con anomalie istologiche nel tessuto adiposo bianco proveniente da soggetti con genotipo DD rispetto a quelli con genotipo II, in particolare con un aumento dell'infiltrazione macrofagica a cui si accompagnava un aumento dei livelli di mRNA del gene MCP1, di IL-6 e dei livelli di IL-6 rilasciati dal tessuto adiposo bianco in coltura.

Data quindi la presenza di dismorfismo e disfunzione a carico del tessuto adiposo bianco nei partecipanti omozigoti per la delezione di LIPE, è stato ipotizzato che la carenza di HSL potesse risultare in una minore attivazione delle vie regolate da PPAR-γ nel tessuto adiposo bianco. Infatti, sebbene non sia stata osser-

vata una differenza significativa nei livelli di mRNA di PPAR-γ tra i 3 gruppi genotipici, in soggetti con genotipo DD è stata evidenziata una marcata riduzione nell'espressione di RXR-α (nota per formare un complesso eterodimerico con PPAR-γ) e di altri recettori nucleari fondamentali nella regolazione del metabolismo lipidico e del colesterolo. Pertanto, il profilo di espressione genica del tessuto adiposo bianco dei soggetti con genotipo DD suggerisce che l'assenza di HSL possa determinare, attraverso modificazioni trascrizionali, una adipogenesi alterata e/o un'incapacità di svolgere correttamente le funzioni biologiche a cui sono preposti gli adipociti maturi.

Questi risultati evidenziano l'importanza del ruolo di HSL nella regolazione della funzione adipocitaria e conseguentemente della regolazione sistemica dei lipidi e della glicemia, sottolineando le gravi conseguenze metaboliche di una lipolisi compromessa.

Il tessuto adiposo di portatori omozigoti della mutazione del gene LIPE appare dismorfo e disfunzionale in quanto composto da adipociti piccoli, infiammati, ed insulino-resistenti.

Nel menu, un antipasto con attività fisica per migliorare il controllo glicemico

“Exercise snacks” before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance

Francois ME, Baldi JC, Manning PJ, Lucas SJ, Hawley JA, Williams MJ, Cotter JD
Diabetologia 2014 Jul; 57(7): 1437-45

Patrizia Di Fulvio

Nonostante sia parte integrante dei programmi di prevenzione e cura del diabete tipo 2 (DM2) con un buon rapporto costo/beneficio, la raccomandazione alla pratica regolare di attività fisica viene disattesa molto spesso, anche per mancanza di tempo, quindi approcci in cui l'esercizio sia inserito con minime interferenze tra le attività quotidiane potrebbero essere utili per incrementare l'aderenza a questa prescrizione. L'attività fisica in generale aumenta l'uptake del glucosio con benefici immediati, visibili ancora a 48 ore di distanza; in particolare è stato dimostrato che un allenamento di breve durata ma ad alta intensità (HIT) è efficace nel tempo nel migliorare il controllo glicemico e nel ridurre i fattori di rischio cardiovascolari in pazienti con DM2. Quindi un intervento sulla glicemia postprandiale in soggetti insulino-resistenti potrebbe prevenire lo sviluppo di DM2 e delle complicanze associate.

Gli Autori di questo studio hanno voluto esaminare in soggetti insulino-resistenti l'effetto sulla glicemia postprandiale dell'esercizio fisico eseguito a piccole dosi (exercise snacking, ES) prima dei pasti confrontandolo con un esercizio moderato-intenso, ma prolungato e continuo, in singola dose (CONT), appaiato per dispendio energetico. Hanno inoltre esaminato l'importanza del tipo di esercizio fisico svolto per il controllo della glicemia. Nello studio sono stati arruolati 9 soggetti (7 uomini e 2 donne) di età media 48 anni, obesi, con alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza ai carboidrati alla curva da carico orale di glucosio, senza segni

di ischemia alla prova da sforzo incrementale su tappeto rotante con ECG a 12 derivazioni. Il disegno dello studio crossover (illustrato nella Figura 1) prevedeva che ogni soggetto si sottoponesse in ordine casuale a tre differenti fasi di studio con un tipo di esercizio diverso, ad almeno 1 settimana di distanza l'una dall'altra. Ogni fase si sviluppava su 5 giorni, con la registrazione dei dati nei tre giorni centrali (baseline, esercizio e dopo l'esercizio) e i partecipanti accedevano al centro solo per le misurazioni standard e le procedure di studio.

Nel dettaglio, CONT prevedeva 30 minuti di camminata moderata su tappeto rotante (60% della frequenza cardiaca, FC, massima) da eseguire mezz'ora prima della cena (con registrazione di FC e percezione dello sforzo eseguito, RPE, ogni 5 minuti); ES consisteva in 6 cicli da 1 minuto di camminata su tappeto rotante inclinato (90% della FC massima), intervallati da 1 minuto di recupero (camminata lenta), eseguiti mezz'ora prima di colazione, pranzo e cena; nell'ultimo gruppo veniva eseguito un exercise snacking composito (CES), nel quale ai 6 cicli di

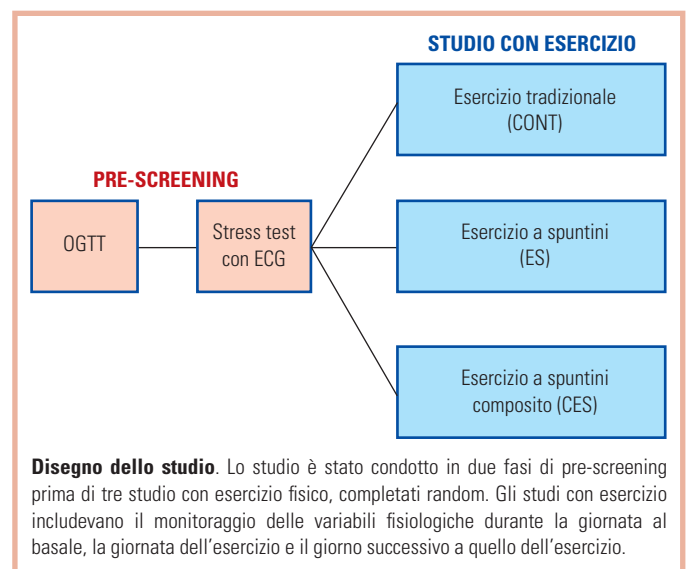


Figura 1

L'esercizio fisico intenso ma breve (ES) migliora il controllo glicemico in soggetti insulino-resistenti.

L'ES prima dei pasti è più efficace dell'esercizio moderato continuo prima del pasto serale nel migliorare la PPG e nelle 24 ore successive.

lavoro da 1 minuto si alternavano la camminata al 90% e esercizio di resistenza con 1 minuto di recupero intermedio, da completare mezz'ora prima dei pasti. Alla fine di ogni intervallo veniva conteggiato il dispendio energetico ed eseguita la misurazione di FC e RPE.

La tempistica dei pasti e la dieta sono state riprodotte in maniera sovrapponibile durante le diverse fasi dello studio, in base alle abitudini dei partecipanti. Grazie al monitoraggio continuo della glicemia (CGM), con misurazione capillare per la calibrazione, sono stati calcolati l'area sotto la curva (AUC) della glicemia nelle 24 h al baseline, il giorno della prova e in quello successivo, la glicemia media e l'AUC della glicemia postprandiale (PPG) a 3h dai pasti. Il dosaggio di insulinemia e glicemia è stato eseguito prima e 1h dopo la cena al baseline, il giorno dell'esercizio e in quello successivo.

Come mostrato nella Figura 2, ES è stata più efficace di CONT nel ridurre la PPG a 3h dopo colazione e dopo cena (riduzione dell'AUC: -17% e -13% rispettivamente), ma non dopo pranzo. Dopo entrambi i tipi di esercizio si registrava una diminuzione della glicemia media e dell'AUC della glicemia rispetto al baseline, più marcata però in seguito a ES (0.6 ± 0.4 mmol/L per ES, $p=0.01$); questo effetto perdurava anche il giorno successivo, sebbene si perdessero le differenze tra ES e CONT. L'esercizio non ha modificato invece la concentrazione plasmatica di insulina, la glicemia a digiuno e il rapporto glucosio: insulina. ES e CES sono risultati equivalenti nel ridurre la glicemia.

La pratica di esercizio fisico intenso di breve durata ('snack') prima dei pasti principali si è dimostrata quindi più efficace di quello moderato ma prolungato nel ridurre la glicemia postprandiale e quella media delle 24 h successive.

Le raccomandazioni per la salute pubblica invitano a praticare almeno 150 minuti di attività fisica moderata-intensa a settimana (o 30 minuti 5 gg a settimana) per ottenere dei vantaggi a breve e a lungo termine. Requisito fondamentale però, come in ogni terapia, è la compliance alla prescrizione, che spesso viene ostacolata dalle attività quotidiane. L'approccio proposto in questo studio potrebbe offrire pertanto il vantaggio di una migliore accettazione da parte dei pazienti, prospettando peraltro un modello ordinato in cui vengono rispettati orari e praticati con regolarità anche i pasti principali. Questi dati inoltre sono in linea con precedenti acquisizioni circa la necessità di un corretto timing dell'attività fisica rispetto ai pasti.

La scelta di eseguire attività fisica prima, e non dopo, il pasto consente l'attivazione dell'uptake del glucosio prima che si verifichi il picco postprandiale, evitando inoltre inconvenienti di natura gastrointestinale. In questo studio crossover, gli Autori hanno scelto di standardizzare i pasti in base alle abitudini dei partecipanti, in modo da essere anche

L'ES può essere utile in soggetti con PPG elevata.

più fedeli rispetto a quanto accade abitualmente, in soggetti peraltro non sottoposti a ricovero nei giorni dello studio. Questo tipo di esercizio "in pillole" è efficace sulla glicemia in pazienti insulino-resistenti ed è in grado di adattarsi meglio alle esigenze del singolo, rispettando gli orari e migliorando la compliance. Utili in futuro ulteriori approfondimenti su casistiche più consistenti e meglio distribuite tra uomini e donne, di diverse età e condizioni sociali, che valutino inoltre con un follow-up adeguato gli auspicati effetti positivi su BMI e composizione della massa corporea, dislipidemia e ipertensione.

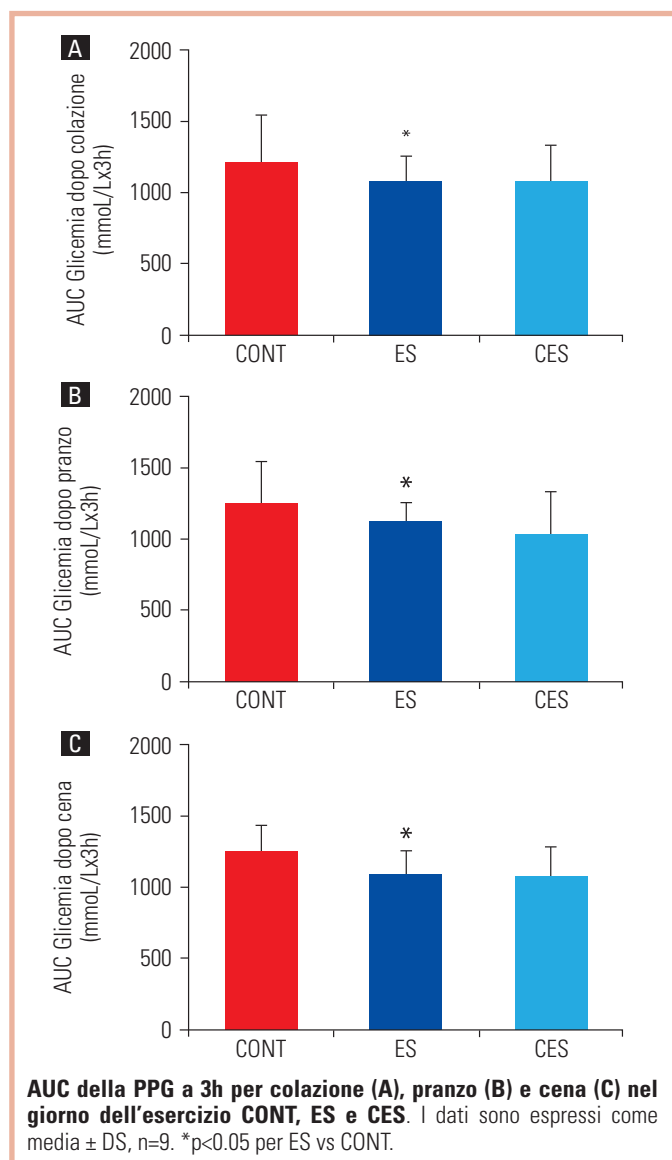


Figura 2

Compenso metabolico nell'anziano diabetico: quale farmaco?

Giuseppe Paolisso

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche, Metaboliche e dell'Invecchiamento

Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 è una patologia complessa dalla gestione molto delicata in particolare in quella fetta di popolazione che richiede una maggiore sensibilità clinica ed interventi per lo più individualizzati: ovvero la popolazione geriatrica. Mantenere i livelli glicemici nei limiti fisiologici è evidentemente fondamentale anche nei pazienti anziani, tuttavia il target glicemico da prefissare deve essere calibrato in funzione del quadro clinico globale del paziente, delle specifiche comorbidità presenti e dello stato funzionale. La presenza di una o più patologie in aggiunta al diabete e le terapie necessarie per gestirle rendono più complessa la gestione del paziente anziano, specialmente se fragile. Per una gestione ottimale è indispensabile operare un inquadramento geriatrico globale preliminare del paziente (valutazione multidimensionale), che tenga conto anche delle limitazioni funzionali, della di-

sabilità e della comorbidità. Nei pazienti diabetici anziani in trattamento con ipoglicemizzanti, condizioni di ipoglicemia, sono frequenti e vanno attivamente prevenute, non soltanto per i rischi direttamente connessi allo squilibrio metabolico, ma anche per le ulteriori complicanze che possono accompagnare gli episodi ipoglicemici (cadute, fratture, ospedalizzazione, aumento della mortalità ecc.). Pertanto l'individuazione di farmaci efficaci e nello stesso tempo sicuri, che tengano conto del benessere globale del paziente e della prevenzione delle complicanze deve costituire il principale goal terapeutico.

Invecchiamento e diabete

L'invecchiamento per definizione è un processo biologico complesso caratterizzato da un progressivo sviluppo, maturazione e declino dell'organismo dalla nascita fino alla morte. Tale processo si associa ad

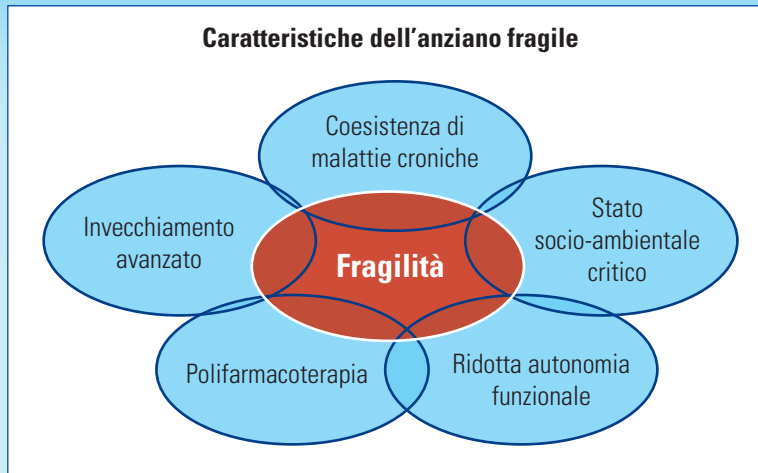


Figura 1

una progressiva perdita delle capacità funzionali dell'individuo che risulta essere direttamente proporzionale all'avanzare degli anni. Secondo le nuove classificazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità gli anziani si suddividono in anziani (60-74 anni), vecchi (75-90) e grandi vecchi (oltre i 90). Tuttavia, nonostante questa rigida categorizzazione vanno distinti gli anziani in buono stato di salute da quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, affetti da multiple patologie, con stato di salute instabile e frequentemente disabili, ovvero gli anziani fragili (1). La definizione di anziano fragile ampiamente condivisa asserisce che "l'individuo fragile è un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile, frequentemente disabile, nel quale sono spesso coesistenti problematiche di tipo socio-economico" (2) (Figura 1). Pertanto la valutazione multidimensionale rappresenta lo strumento di scelta per l'inquadramento del pa-

ziente anziano fragile, in grado di definirne in modo complessivo lo stato di salute. Con tale valutazione si procede all'analisi accurata delle capacità funzionali e dei bisogni della persona anziana a diversi livelli (clinico, psicologico, sociale e funzionale) con l'intento di sviluppare un programma generale per il trattamento ed il follow up del paziente. Le principali manifestazioni che caratterizzano dal punto di

vista clinico l'anziano fragile sono la stanchezza e debolezza muscolare, l'eccessiva affaticabilità, la conseguente scarsa attività fisica, la lentezza generale in particolare di deambulazione e la perdita di peso (3,4). L'attuale trasformazione demografica in atto nella nostra società e l'invecchiamento globale della popolazione si associano ad una sempre crescente prevalenza del diabete mellito. La condizione di cronicità tipica del diabete fa sì che dal momento della diagnosi si possano manifestare, dopo svariati anni di malattia, le complicanze croniche che coinvolgono sia il sistema microvascolare (retinopatia, nefropatia e neuropatia) sia il sistema macrovascolare (aterosclerosi e vasculopatia periferica). Ognuna di queste complicanze oltre a peggiorare la qualità di vita del paziente, coinvolge problematiche sociali, familiari e assistenziali di notevole entità. Essere anziani ed anche diabetici può rappresentare un serio problema dal punto di vista clinico ed assistenziale. Il diabete mellito

nell'anziano va ad inserirsi nell'ambito di diverse condizioni biologiche che possono essere, di normale invecchiamento, di fragilità o si sovrappone a problematiche quali la polipatologia e la comorbidity. In questo contesto specifico, il diabete specie se mal controllato, può aggravare la fragilità e le condizioni morbose correlate all'invecchiamento, rendendo molto instabili gli equilibri di vari organi e funzioni.

Infine la pratica clinica comporta di curare pazienti anziani, affetti da pluripatologie spesso croniche che necessitano dell'assunzione contemporanea di più farmaci e per periodi di tempo molto lunghi. La polifarmacoterapia e la conseguente interazione tra farmaci è un aspetto da non sottovalutare nell'anziano. Per diversi fattori quali, le modifiche farmacocinetiche e farmacodinamiche età correlate così come la frammentazione delle cure, il paziente anziano è più a rischio nell'uso di farmaci e di eventi ad essi avversi. In sintesi, complessivamente l'approccio terapeutico nel paziente diabetico anziano deve tener conto delle comorbidity, dello stato funzionale, dell'aspettativa di vita e della politerapia, tanto che la scelta del farmaco appropriato non è sempre univoca ed uniforme.

Target glicemici e terapia antidiabetica nei pazienti anziani diabetici

L'approccio terapeutico così come il target glicemico nel soggetto anziano devono essere individualizzati e tener conto principalmente di due

fattori: la comorbidity e lo stato funzionale. In sintesi, gli obiettivi terapeutici devono essere mirati a:

- 1) mantenere il paziente quanto più a lungo asintomatico
- 2) prevenire le complicanze a breve e lungo termine
- 3) garantire la qualità della vita.

Le recenti Linee Guida Cliniche 2011 per gli Anziani con Diabete Mellito di Tipo 2 (European Diabetes Working Party for Older People-EDWPOP), varate dal Comitato Europeo di Studio sul Diabete negli Anziani dell'IDOP (Institute of Diabetes for Older People), suggeriscono come target terapeutico livelli di HbA1c tra 6,5% e 7,5% in pazienti anziani relativamente sani e tra 7,6% e 8,5% negli anziani fragili. L'American Geriatrics Society (5), unitamente all'American Diabetes Association (6,7), raccomandano una HbA1c <7,0% in pazienti relativamente sani ed attivi ed un obiettivo meno ambizioso (<8,0%) nell'anziano fragile con rischi associati ad un controllo intensivo maggiori dei suoi potenziali benefici. Evitare l'ipoglicemia rappresenta l'obiettivo primario del trattamento antidiabetico, poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano. Frequenti episodi di ipoglicemie si associano infatti ad un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare, dovuto non solo ad un effetto diretto della stessa, ma anche alle profonde alterazioni del pattern ormonale ed elettrolitico conseguente alla risposta

	Sitagliptin	Linagliptin	Saxagliptin	Vildagliptin
Dose	100 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	100 mg/bis die
Emivita (ore)	12.4	12.5-21.1	2.2-3.8	1.3-2.4
Inibizione DPP-4 a 24 ore	~80%	~80%	~55%	~50%
Eliminazione	Renale (~80% come precursore)	Biliare (come precursore; <6% renale)	Renale (12-29% come precursore; 21-52% come metabolita)	Renale (22% come precursore; 55% come metabolita)
Interazione farmacologica	Bassa	Bassa	Alta	Bassa
Aggiustamento della dose (in base alla funzione renale)	Sì	No	Sì	Sì
Monitoraggio legato al farmaco	Funzione renale	No	Funzione renale	Funzione renale/epatica

Principali caratteristiche degli inibitori del DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase 4)

Tabella 1

dell'organismo nel tentativo di difendersi. Numerosi studi suggeriscono inoltre che l'ipoglicemia può aggravare il rischio di trombosi, infiammazione e disfunzione endoteliale (8,9). A conferma di ciò, importanti trials (10-12) identificano nell'ipoglicemia severa un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare, soprattutto nella popolazione anziana. Per prevenire al meglio possibile effetti collaterali ed eventi avversi associati alle terapie, i diabetici anziani dovrebbero essere rivalutati periodicamente per l'identificazione precoce di evoluzioni sfavorevoli del quadro clinico ed evitare che condizioni iniziali di depressione o declino cognitivo possano interferire con un'adeguata gestione terapeutica. Sul fronte del trattamento farmacologico terapeutico, deve essere il più possibile evitato il ricorso a politerapie, esaminando criticamente la reale necessità e l'opportunità di introdurre nuovi farmaci nel piano terapeutico giornaliero. Ma quando è

giusto iniziare la terapia farmacologica contro il diabete? Nonostante l'età avanzata e tenuto conto dei limiti fisici oggettivi individuali, tutti i pazienti diabetici anziani devono essere invitati a praticare regolarmente attività fisica in relazione alle loro potenzialità, puntando principalmente su esercizi di resistenza, miglioramento dell'equilibrio e della funzionalità cardiovascolare. La terapia antidiabetica va intrapresa solo quando la dieta, l'esercizio fisico e l'eliminazione di eventuali farmaci ad azione diabetogena non abbiano raggiunto gli obiettivi prefissati. I farmaci antidiabetici possono essere distinti, sulla base del meccanismo d'azione in farmaci che agiscono prevalentemente sulla secrezione insulinica (insulina, sulfaniluree, glinidi, incretine e gliptine) e farmaci che controllano la glicemia prevenendone il suo aumento piuttosto (metformina, inibitori dell'alfa glicosidasi e tiazolidinidionici). Tuttavia la disponibilità di farmaci che

agiscono sulla secrezione insulinica in maniera fisiologica, solo quando i livelli di glicemia plasmatici sono alti e non durante lo stato di euglicemia, in grado di promuovere la perdita di peso, con effetti benefici sulla funzionalità beta cellulare, rappresenta un obiettivo importante per il trattamento del diabete. Tra tutti i farmaci disponibili sopra elencati, le incretine e le gliptine rispondono pienamente a tali requisiti e rappresentano una classe di farmaci che aprono nuove prospettive nel campo della terapia del diabete tipo 2 e particolarmente nel diabetico anziano. Le terapie con effetto incretinico attualmente in commercio comprendono gli analoghi del GLP-1, (exenatide e liraglutide) e gli inibitori del DPP-4, (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin e linagliptin). Entrambe le scelte terapeutiche si associano ad un basso rischio di ipoglicemia, e considerando che i primi presentano severe limitazioni di applicabilità ed un rapporto costo/beneficio sicuramente molto superiore a quello dell'uso dell'insulina, gli inibitori del DPP-4 rappresentano la terapia di scelta per i pazienti diabetici più anziani (13-15). La loro maneggevolezza, la paucità degli effetti collaterali ma soprattutto la scarsa presenza di crisi ipoglicemiche successive alla loro somministrazione rendono questi farmaci particolarmente adatti al trattamento dei pazienti diabetici in età geriatrica (16). L'impiego degli inibitori orali del DPP-4 nei soggetti anziani affetti da diabete è raccomandabile per la praticità d'uso in unica

somministrazione senza titolazione della dose, poiché essi determinano riduzioni sia della glicemia a digiuno sia della glicemia postprandiale, presentano rischio minimo o assente di ipoglicemia e un profilo di sicurezza simile al placebo (14). L'incidenza di eventi cardiovascolari sono significativamente più bassi con l'utilizzo di inibitori del DPP-4 rispetto ad altri farmaci antidiabetici, il che suggerisce il loro effetto protettivo sia a livello sia miocardico che vascolare (17). Inoltre l'utilizzo degli inibitori del DPP-4 si associa ad un minore rischio di fratture ossee (18), il cui meccanismo tuttavia non è ancora chiaro. La figura 1 mostra le principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori del DPP4 attualmente disponibili. Tra tutti, il Linagliptin viene eliminato immutato per il 90% per via entero-biliare e solo in trascurabile quantità (meno del 5%) per via renale, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale ed epatica. Gli studi di farmacocinetica suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione all'età anche se l'esperienza clinica in pazienti con età superiore agli 80 anni è ancora limitata. E' stato inoltre dimostrato che il linagliptin è efficace e sicuro nel trattamento del diabete mellito indipendentemente dall'età dei pazienti, incluso quelli più anziani. Sebbene non ci sono ancora dati in letteratura relativi all'utilizzo di nei soggetti anziani fragili, il linagliptin sembra avere le caratteristiche necessarie per

avere una buona risposta terapeutica al fronte di una bassa frequenza di eventi ipoglicemici che lo rende idoneo nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 nel paziente anziano fragile.

Sulfaniluree e gliptine a confronto

L'opzione tra una sulfanilurea ed inibitori del DPP4 in monoterapia o in associazione si basa sulla conoscenza di diversi aspetti fisiopatologici e clinici della popolazione anziana. Il farmaco d'elezione per la terapia antidiabetica deve agire in maniera fisiologica per correggere l'iperglicemia e soprattutto per prevenire le complicanze. Questo è proprio uno dei grandi vantaggi degli inibitori del DPP4, che fortemente si distinguono dalle SU. Infatti gli inibitori del DPP4 stimolano la secrezione insulinica ed inibiscono la secrezione del glucagone in maniera dipendente dai valori glicemici, ed inoltre in studi su animali è stato dimostrato che l'utilizzo di gliptine si associa ad aumento della massa beta cellulare pancreatica. Al contrario le SU stimolano la secrezione insulinica in maniera indipendente dai valori glicemici, favorendo anche la secrezione di glucagone, il tutto associato a riduzione della massa beta cellulare. Il trattamento antidiabetico deve associarsi inoltre ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata e tale riduzione deve mantenersi costante nel tempo, una volta avviata la terapia. Da questo punto di vista, gli inibitori del DPP4 sono molto più efficienti perché il loro effetto è molto più duraturo rispetto a quanto

accade con le SU che dopo circa 2-3 anni perdono di efficacia. Considerando che le gliptine aumentano la massa beta cellulare mentre al contrario delle SU, è possibile che tale effetto sia responsabile del perdurare nel tempo del ruolo modulatore degli inibitori del DPP-4 sul controllo metabolico al contrario di ciò che succede con le SU. Ancora, il farmaco ideale deve essere sicuro, con il minimo rischio di eventi avversi, quali ipoglicemia ed aumento del peso. Il numero degli eventi avversi a parte l'ipoglicemia e l'aumento di peso non sembrano differire nei due gruppi di farmaci. L'ipoglicemia è una complicanza frequente delle SU mentre si registra raramente nei pazienti trattati con gliptine. In maniera simile, laddove gli inibitori del DPP4 si associano a leggera perdita di peso, l'uso di SU si associa ad un aumento significativo del peso corporeo. Infine, il farmaco deve essere ben tollerato dal paziente, facile da somministrare, avere un profilo favorevole in termini di costo-beneficio e promuovere la riduzione del rischio di complicanze. Mentre le SU richiedono un adeguamento della dose per singolo paziente, le gliptine somministrate allo stesso dosaggio (tranne nei pazienti con insufficienza renale) ne rendono l'uso più maneggevole, specialmente per l'anziano. I pazienti che assumono SU hanno un maggiore rischio cardiovascolare rispetto ai pazienti trattati con insulina, metformina o la sola dieta. Per quanto riguarda le gliptine diversi studi sperimentali mostrano che gli inibitori del DPP4 hanno una serie di effetti po-

sitivi sul cuore: per un'azione diretta del GLP-1 migliorano la funzione endoteliale, riducono il rischio di aterosclerosi e migliorano la funzionalità cardiaca. In conclusione, gli inibitori del DDP4 costituiscono una terapia promettente per i pazienti più anziani, per le loro caratteristiche di efficacia, semplicità di dosaggio giornaliero e a basso rischio di ipoglicemie. Tra le varie gliptine, il linagliptin offre il vantaggio di un'eliminazione per via non renale e pertanto risulta particolarmente vantaggioso nella popolazione anziana che presenta una riduzione della funzionalità renale correlata all'età.

Bibliografia

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868): 752-62.
2. Ferrucci L, Marchionni N, Abate G, Bandinelli S, Baroni A, Benvenuti E, Bernabei R, Brandi A, Cavazzini C, Carbonin PU, Cesari M, Cherubini A, Corgatelli G, Cucinotta D, Di Iorio A, Frisoni G, Galluzzi S, Gianpaoli S, Landi F., Lauretani F, Masotti G, Morosini P, Paolucci S, Rengo F, Salvioli G, Savorani G., Senin U, Taglietti P, Trabucchi M, Tratti Clementoni M, (2001). Linee guida sull'utilizzazione della valutazione multidimensionale per l'anziano fragile nella rete dei servizi. *G Geront*; 49: 1-73.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.56(3):M146-56.
4. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jul;62(7):731-7.
5. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, for the California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(Suppl 5):S265-80.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012; 35(Suppl 1):S11-63.
7. Moghissi E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients:current and emerging treatment options. *Diabetes Ther* 2013. 4:239-256.
8. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52:42-5.
9. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a pro-arrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8):1552-61.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-255.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D,

Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.

12. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.

13. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12:249-56.

14. Bourdel-Marchasson I, Schweizer A, Dejager S. Incretin therapies in the management of elderly

patients with type 2 diabetes mellitus. *Hosp Pract (Minneap)*. 2011; 39:7-21.

15. Mathieu C, Bollaerts K. Antihyperglycaemic therapy in elderly patients with type 2 diabetes: potential role of incretin mimetics and DPP-4 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2007; 61:29-37.

16. Paolisso G, Monami M, Marfella R, Rizzo MR, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the elderly: more benefits or risks? *Adv Ther*. 2012 Mar;29(3):218-33.

17. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors. A metaanalysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(Suppl 3):57-64. 47.

18. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and bone fractures. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*. 2011; 34:2474-6.

Quali sono le caratteristiche cliniche e gli esiti dei pazienti affetti da Diabete tipo 1 con disturbi del comportamento alimentare?

Clinical Characteristics and Outcome of 467 Patients With a Clinically Recognized Eating Disorder identified Among 52,215 Patients With Type 1 Diabetes: A Multicenter German/Austrian Study

Scheuing N, Bartus B'ela, Berger G, Haberland H, Icks A, Knauth B, Nellen-Hellmuth N, Rosenbauer J, Teufel M, Holl RW
on behalf of the DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus
Diabetes Care 2014;37:1581-1589

Ilaria Dicembrini

Il trattamento dei pazienti affetti da Diabete tipo 1 si fonda sulla prescrizione di un regime insulinico intensivo associato ad interventi sullo stile di vita finalizzati alla promozione di sane abitudini alimentari e di un regolare svolgimento di esercizio fisico. Il trattamento insulinico intensivo si associa comunemente ad aumento ponderale. Le più recenti evidenze mostrano una correlazione tra Diabete tipo 1 e disturbi del comportamento alimentare, incluse le varianti sotto soglia, con un aumento di prevalenza pari a 2 volte rispetto alla popolazione non diabetica.

Facendo riferimento ai criteri diagnostici del DSM-IV che distinguono tre tipologie di disturbi del comportamento alimentare quali anoressia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN) ed altri disturbi non altrimenti specificati (EDNOS, che includono anche il binge eating disorder), questo studio si propone di analizzare i database di 392 centri diabetologici localizzati in Germania ed Austria. Su un campione complessivo di 83748 bambini e giovani adulti affetti da diabete tipo 1 è stata posta diagnosi di un disturbo del comportamento alimentare nello 0.9% dei casi (1.6%, se analizziamo esclusivamente il campione femminile): l'AN è stata ri-

portata nello 0.27% dei pazienti (94.3% donne), la BN nello 0.12% (90.3% donne) e gli EDNOS nel restante 0.51% dei casi (74.2% donne). La diagnosi di disturbi del comportamento alimentare interessa pazienti con età significativamente superiore, maggiore durata della malattia diabetica e minor numero di spostamenti da altri centri. Analizzando il campione femminile, è emerso che ipertensione e dislipidemia sono più frequenti nelle pazienti affette da EDNOS e BN versus il restante campione senza disturbi del comportamento alimentare. I pazienti affetti da AN, BN e EDNOS presentano anche un peggior compenso glicemico, sono meno frequentemente in terapia con microinfusore, più frequentemente hanno lipodistrofia nel sito di iniezione e più frequentemente vanno incontro a episodi di chetocidiosi e a ricovero ospedaliero. Anche la durata media del ricovero risulta significativamente superiore rispetto ai diabetici tipo 1 senza disturbi del comportamento alimentare. Un aumento significativo del rischio di retinopatia diabetica è stato riscontrato unicamente nei pazienti diabetici tipo 1 con BN.

È opportuno sottolineare la bassa prevalenza di disturbi del comportamento alimentare osservata dagli Autori. Studi precedenti avevano

Nel Diabete tipo 1 è riportata una prevalenza dei disturbi del comportamento alimentare di 2 volte superiore rispetto alla popolazione non diabetica.

Negli adolescenti e giovani diabetici tipo 1 la diagnosi di bulimia nervosa e/o di disturbi non altrimenti specificati del comportamento alimentare si associa ad un significativo aumento del rischio di sviluppare retinopatia diabetica.

infatti riscontrato disturbi del comportamento alimentare nel 7-10% dei pazienti adolescenti con diabete tipo 1. Da sottolineare come questi studi fossero finalizzati all'identificazione di tali disordini mediante colloqui individuali realizzati da specialisti psichiatri mentre nello studio di Scheuing et al, la valutazione di eventuali comorbidità è stata eseguita unicamente dal medico diabetologo. Nel periodo di osservazione è stato riscontrato un aumento significativo del rischio di sviluppare retinopia diabetica nei pazienti affetti da BN e EDNOS, ma non da AN (Figura 1). Tale dato potrebbe essere spiegato dal ritardo nello sviluppo puberale e dai ridotti livelli circolanti di IGF-1 nei pazienti con AN. Non sono state invece osservate correlazioni tra disturbi del comportamento alimentare e sviluppo di microalbuminuria. Un'età di insorgenza precoce per la malattia diabetica risultava associata ad un minor rischio di sviluppare complicanze microangiopatiche nei pazienti con disordini del comportamento alimentare (Figura 1).

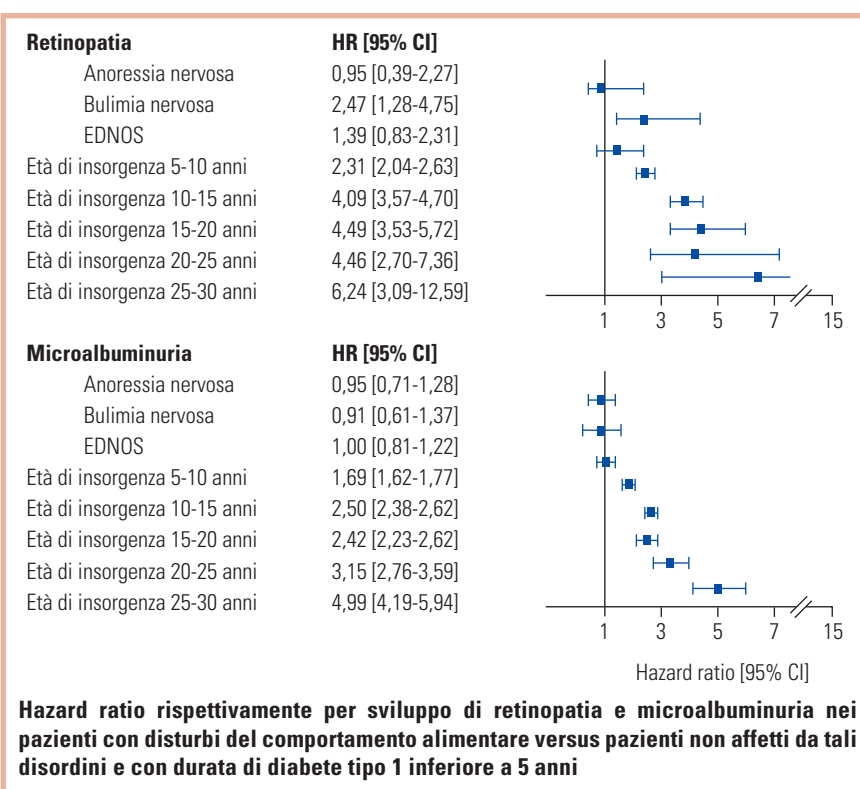


Figura 1

Un aiuto dai batteri per combattere l'obesità

Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity

Chen Z, Guo L, Zhang Y, Walzem RL, Pendergast JS, Printz RL, Morris LC, Matafonova E, Stien X, Kang L, Coulon D, McGuinness OP, Niswender KD, Davies SS

J Clin Invest. 2014 Jun 24. [Epub ahead of print] doi: 10.1172/JCI72517

Marta Letizia Hribal

L'obesità è un problema sempre più diffuso nel mondo occidentale con importanti implicazioni per la salute pubblica e la spesa sanitaria di numerose nazioni; i soggetti obesi sono infatti ad aumentato rischio per le malattie metaboliche e per le patologie cardiovascolari. Sfortunatamente non è stata finora individuata un'efficace terapia medica per l'obesità; gli interventi sullo stile di vita, con implementazione di un regime dietetico sano ed un incremento dell'attività fisica, sono certamente efficaci nel breve termine, ma difficili da implementare e gravati da un elevato numero di fallimenti a lungo termine, dovuti ai meccanismi compensatori messi in atto dall'organismo in risposta ad una improvvisa e consistente restrizione calorica. In questo studio, pubblicato dalla prestigiosa rivista *Journal of Clinical Investigation*, nella sezione "Technical Advance", gli Autori hanno voluto verificare la fattibilità e l'efficacia di un approccio terapeutico innovativo che prevedeva la somministrazione per via orale di batteri geneticamente modificati al fine di far loro produrre N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE), sostanza dotata di capacità anoressizzante. Somministrando per 8 settimane questi batteri ingegnerizzati (pNAPE-EcN), sciolti nell'acqua da bere in una sostanza gelatinosa che li manteneva vitali, ad animali nutriti con una dieta ad elevato contenuto di grassi hanno osservato una significativa riduzione del peso corporeo e dell'introito calorico (Fig. 1) ed un evidente miglioramento della sensi-

I batteri geneticamente modificati potrebbero rappresentare in futuro un efficace strumento nella terapia dell'obesità.

bilità insulinica e della tolleranza glucidica. Si osservava anche un'aumentata espressione epatica dei geni coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi. Inoltre, osservazione ancora più rilevante alla luce

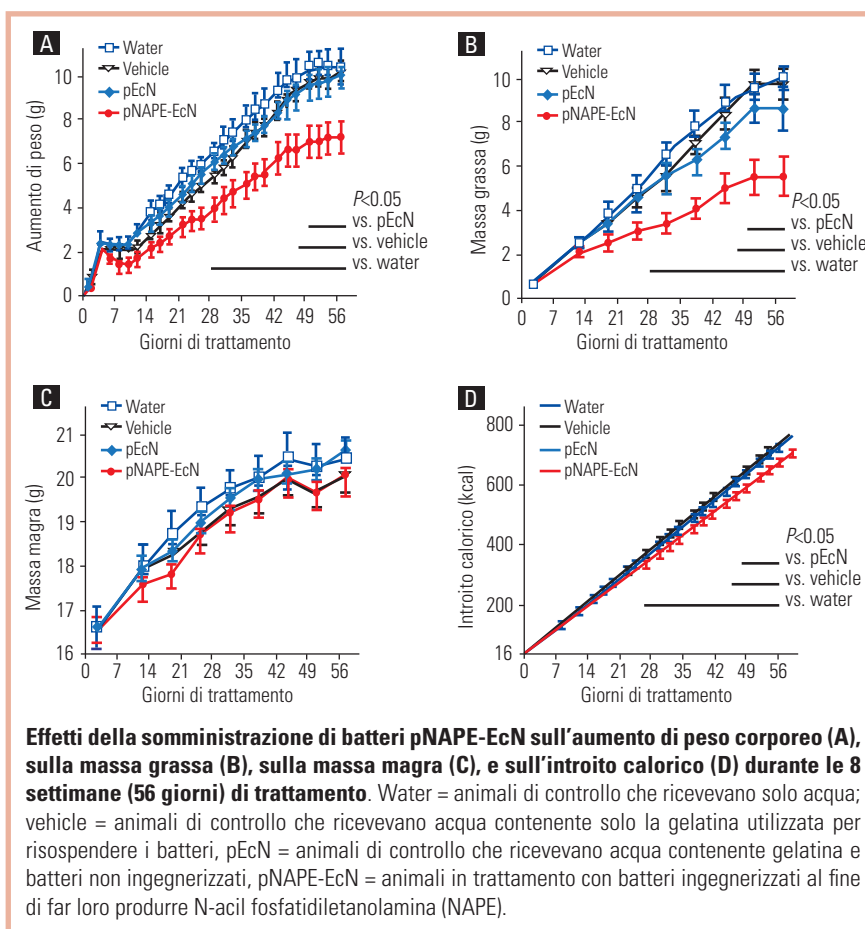
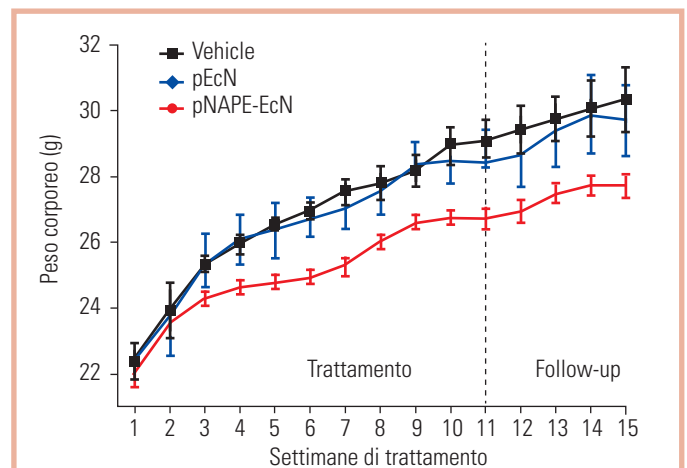


Figura 1

di possibili future applicazioni terapeutiche, gli effetti benefici dei batteri modificati venivano mantenuti per 4 settimane dopo la sospensione della loro somministrazione. Tali effetti non erano dovuti a conseguenze indirette dall'aumento di batteri a livello intestinale, infatti gli Autori hanno valutato il consumo di caolino che, nei topi, rappresenta un affidabile indice di disturbi intestinali e non hanno osservato alcuna differenza tra animali di controllo ed animali che ricevevano i batteri geneticamente modificati. Inoltre il ceppo di batteri utilizzato nello studio, *Escherichia coli* Nissle 1917, costituisce, in condizioni normali, una piccola percentuale della popolazione batterica intestinale (microbioma) di animali sani; gli Autori hanno confermato che la somministrazione dei batteri ingegnerizzati non modifica in maniera sostanziale e duratura il microbioma; escludendo quindi che gli effetti osservati siano mediati da un effetto indiretto sulla flora intestinale. Gli autori hanno poi voluto verificare se tutti i miglioramenti metabolici osservati fossero una conseguenza del ridotto introito calorico; a tal fine hanno nutrito un gruppo di animali con le medesime calorie assunte dagli animali che ricevevano i batteri pNAPE-EcN; in tali animali la restrizione calorica produceva degli evidenti benefici metabolici (riduzione del peso corporeo, miglioramento di sensibilità insulina e tolleranza glucidica) rispetto agli animali di controllo, ma tali effetti erano significativamente inferiori a quelli osservati negli animali trattati con batteri pNAPE-EcN. La sola restrizione calorica non causava inoltre l'aumento dell'espressione dei geni coinvolti nell'ossidazione epatica degli acidi grassi. Gli Autori hanno quindi ipotizzato che la somministrazione di batteri pNAPE-EcN avesse un effetto anche a livello di dispendio energetico; ed hanno infatti osservato un aumentato consumo energetico nei topi trattati con pNAPE-EcN in particolare in condizioni di riposo. Da un punto di vista meccanicistico Chen e colleghi sono stati in grado di dimostrare che negli animali ai quali venivano somministrati i batteri geneticamente modificati si assiste ad un aumento dell'attivazione della via di trasmissione intracellulare del segnale insulinico, valutata misurando la fosforilazione della chinasi Akt, conseguente ad una ridotta attivazione della chinasi inibitoria Jnk, sia a livello del muscolo scheletrico che a livello epatico. Infine, poiché nell'uomo l'insorgenza dell'obesità non è dovuta sempre ed esclusivamente all'assunzione di una dieta con elevato contenuto di grassi, gli Autori hanno utilizzato un modello poligenico di obesità, il topo TallyHo, per confermare gli effetti dei batteri pNAPE-EcN. Trattando topi femmina TallyHo, che a differenza

Modifiche del microbioma intestinale hanno conseguenze metaboliche a livello dell'intero organismo.

dei maschi di questo ceppo, sviluppano esclusivamente obesità (aumento del peso e del grasso corporeo), ma non iperglicemia, per 5 settimane con batteri ingegnerizzati hanno osservato risultati molto simili a quelli ottenuti nel modello sperimentale a dieta grassa, anche se i dati non raggiungevano la significatività a causa del piccolo numero di animali analizzato (Fig. 2). Questo studio dimostra l'efficacia di un approccio terapeutico basato sulla somministrazione di batteri geneticamente modificati e gli Autori suggeriscono che tale approccio offra maggiori possibilità rispetto ad approcci basati su batteri non modificati in quanto in questo caso è possibile scegliere un ceppo batterico con buona capacità di colonizzazione e indurre il rilascio di un composto ben caratterizzato. È importante anche sottolineare che i risultati dello studio dimostrano che gli effetti della somministrazione dei batteri modificati non sono visibili solo a livello intestinale, ma sono evidenti anche in altri tessuti (fegato, tessuto muscolare) dell'organismo; ciò evidentemente aumenta le potenzialità di questo approccio terapeutico.



Andamento del peso corporeo in topi TallyHo trattati con batteri pNAPE-EcN. Gli animali sono stati trattati con i batteri ingegnerizzati per 11 settimane (trattamento) e seguiti per 4 settimane dopo la sospensione del trattamento (follow-up). Vehicle = animali di controllo che ricevevano acqua contenente solo la gelatina utilizzata per risospendere i batteri, pEcN = animali di controllo che ricevevano acqua contenente gelatina e batteri non ingegnerizzati, pNAPE-EcN = animali in trattamento con batteri ingegnerizzati al fine di far loro produrre N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE)

Figura 2

Correlazione tra metilazione del DNA e BMI: risultati dell'analisi epigenomica

DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis

Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, Meduri E, Morange PE, Gagnon F, Grallert H, Waldenberger M, Peters A, Erdmann J, Hengstenberg C, Cambien F, Goodall AH, Ouwehand WH, Schunkert H, Thompson JR, Spector TD, Gieger C, Trégouët DA, Deloukas P, Samani NJ
Lancet 2014;383:1990-98

Mauro Rigato

La prevalenza dell'obesità sta aumentando a livello globale e si stima che questa malattia interesserà circa 700 milioni di persone entro il 2015. Tale condizione è associata a un aumento del rischio di sviluppare patologie croniche invalidanti e a elevati costi sanitari. Si ritiene che l'etiologia dell'obesità sia di tipo multifattoriale, in quanto tale condizione deriva dall'interazione tra fattori comportamentali (dieta e attività fisica), ambientali e genetici. Negli anni passati, gli studi di genomica hanno dimostrato che più di 30 singoli polimorfismi nucleotidici (SNPs) sono associati con le variazioni dei valori di indice di massa corporea (body-mass index-BMI). La metilazione del DNA è una modificazione epigenetica che consiste nell'aggiunta di un gruppo metile ad un nucleotide, usualmente tale modificazione avviene a livello del quinto atomo di carbonio della citosina nei dinucleotidi CpG (costituiti da citosina e guanina). I dinucleotidi CpG sono spesso ripetuti in sequenza (isole CpG) all'interno dei promotori dei geni e il loro grado di metilazione ha un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica. Il presente studio si è posto l'obiettivo di fornire una prima analisi sistematica dell'associazione tra variazioni nella metilazione del DNA su sangue intero e BMI.

Sono stati arruolati 479 pazienti, di cui 241 con storia di infarto del miocardio (affetti al consorzio europeo Cardiogenics) e 238 donatori di sangue di origine britannica sani. I livelli di metilazione del DNA

Esiste un'associazione tra il BMI e il grado di metilazione del gene HIF3A nel sangue periferico e negli adipociti.

su sangue intero sono stati quantificati utilizzando le sonde della piattaforma Infinium HumanMethylation450 e successivamente sono stati correlati con i valori di BMI. I siti di metilazione che dimostravano un'associazione significativa con i valori di BMI (false discovery rate q value ≤ 0.05) sono stati replicati in una prima coorte di validazione (n=339) composta da soggetti nordeuropei con storia di trombosi venosa profonda (studio MARTHA). In seguito, i siti di metilazione che rimanevano significativamente correlati con il BMI sono stati validati in una seconda coorte di pazienti (provenienti dallo studio KORA, n=1789). Gli autori hanno poi analizzato se l'associazione tra metilazione dei siti identificati e BMI persistesse anche a livello delle biopsie di tessuto adiposo (n=635) e cute (n=395) prelevate da donne caucasiche dello studio MuTHER.

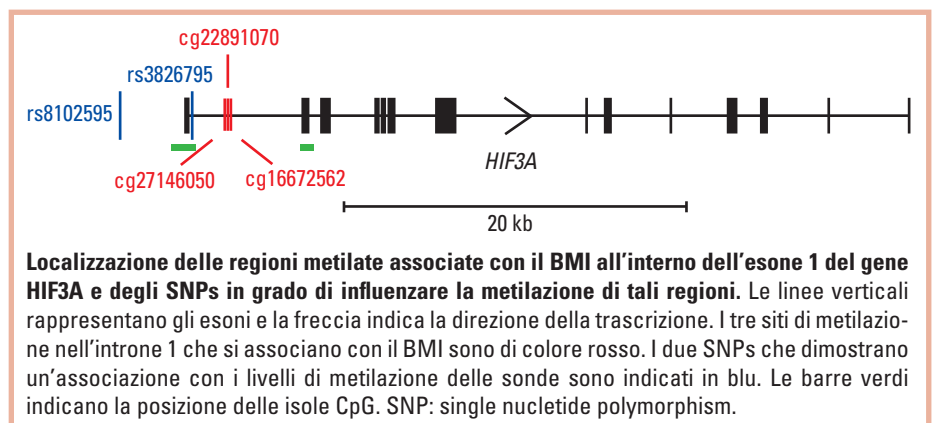


Figura 1

I risultati dello studio hanno condotto all'identificazione di un'associazione tra la metilazione di tre regioni genomiche nell'introne 1 del gene HIF3A (Hipopxia Inducibile Factor 3A) e il BMI (Figura 1). Tali associazioni sono state confermate in entrambe le coorti di validazione. In particolare, ogni incremento di 0,1 della metilazione della regione cg22891070 si associava ad un aumento del BMI pari al 3,6 % (IC 95%, 2,4-4,9) nella coorte iniziale di studio e del 2,7 % (1,2-4,2) e 0,8% (0,2-1,4) nella prima e seconda coorte di validazione, rispettivamente. Inoltre, la metilazione del sito cg22891070 rimaneva associata al BMI nel tessuto adiposo ($p=1,72 \times 10^{-5}$), ma non a livello cutaneo ($p=0,882$) (Tabella 1). Lo studio ha evidenziato una correlazione inversa tra entità della metilazione di cg22891070 ed espressione del gene HIF3A nel tessuto adiposo ($p=0,05$). In tutte le coorti, sono stati individuati due polimorfismi a singolo nucleotide (rs8102595 e rs3826795) indipendentemente associati alla metilazione di cg22891070, ma non ai valori di BMI.

Il presente studio ha identificato e validato, per la prima volta in letteratura, l'associazione tra BMI e metilazione del gene HIF3A su DNA prelevato da sangue intero. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche nel tessuto adiposo, che riveste un ruolo cruciale nella patogenesi del sovrappeso e dell'obesità. Il gene HIF3A codifica per la subunità 3α del fattore indotto da ipossia (HIF), deputato a regolare la risposta adattativa della cellula in condizioni di

Il fattore eterodimerico HIF non è solo responsabile della risposta adattativa cellulare in corso di ipossia, ma riveste un ruolo nella regolazione della spesa energetica e nello sviluppo dell'obesità.

ridotta concentrazione di ossigeno. HIF è un eterodimero composto da una subunità β costante (ARNT) e da una di tre possibili subunità α (HIF1 α , EPAS1 e HIF3 α). Gli studi su modelli animali hanno evidenziato un ruolo di HIF nella regolazione del metabolismo energetico e nello sviluppo dell'obesità. Tuttavia, i risultati del presente studio indicano che l'associazione tra l'incremento della metilazione e gli elevati valori di BMI non è di tipo causale, suggerendo piuttosto che la metilazione del gene HIF3A potrebbe essere conseguenza di un elevato BMI. Il meccanismo attraverso cui l'obesità sarebbe in grado di aumentare la metilazione di HIF3A non è noto, ma è ipotizzabile un ruolo delle apnee ostruttive notturne. L'obesità infatti predispone allo sviluppo di apnee nel sonno e di conseguenza espone il paziente a episodi ripetuti di ipossia che potrebbero modificare il grado di metilazione dei geni HIF.

In conclusione, i risultati del presente studio indicano l'esistenza di un'associazione tra l'aumento del BMI e il grado di metilazione del gene HIF3A nelle cellule del sangue periferico e nel tessuto adiposo. Tali evidenze suggeriscono un ruolo di HIF nella risposta dell'organismo all'eccessivo incremento ponderale.

Posizione	Coorte di studio (Cardiogenics)		Prima coorte di validazione (MARTHA)		Seconda coorte di validazione (KORA)		Coorte Muther			
	p	% variazione BMI*	p	% variazione BMI*	p	% variazione BMI*	Tessuto adiposo		Cute	
							p	% variazione BMI*	p	% variazione BMI*
cg22891070	4.00×10^{-8}	36% (2.4-4.9)	3.65×10^{-4}	2.7% (1.2-4.2)	6.69×10^{-3}	0.8% (0.2-1.4)	1.72×10^{-5}	6.2% (4.4-9.0)	0.882	-0.25% (-3.6 a 3.0)
cg27146050	4.82×10^{-8}	7.8% (5.1-10.4)	5.09×10^{-3}	6.2% (1.8-10.4)	2.18×10^{-3}	2.1% (0.7-3.4)	9.27×10^{-7}	11.9% (7.2-16.7)	0.011	-7.0% (-12.4 a -1.7)
cg16672562	5.36×10^{-7}	3.2% (2.0-4.4)	3.47×10^{-3}	2.1% (0.7-3.5)	0.011	0.7% (0.2-1.3)	5.01×10^{-6}	7.9% (4.5-11.2)	0.0862	-0.36% (-4.3 a 3.5)

Associazione tra il livello di metilazione dei diversi siti dell'introne 1 del gene HIF3A (cromosoma 19) e il BMI nella coorte di studio e in quelle di validazione. L'analisi genomica è stata effettuata su sangue intero (Cardiogenics, MARTHA, KORA) e su biopsie di tessuto adiposo o di cute (MuTHER).

I dati in parentesi sono espressi come intervalli di confidenza al 95%. * I coefficienti β dall'analisi di associazione sono stati convertiti in percentuali di variazioni del BMI per ogni incremento di 0.1 unità del valore β di metilazione. BMI: body-mass index.

Tabella 1

