

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno II - N. 4, 2013
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Nuove prospettive nel trattamento dei soggetti con diabete mellito tipo 2

Giorgio Sesti

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 **L'analogo del FGF21, un nuovo farmaco regolatore del metabolismo all'orizzonte**

Angelo Cignarelli

The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes
Gaich G et al. *Cell Metabolism* 18, 333-340, September 3, 2013

7 **Il sesso femminile, quello "forte" ...: differenze di genere nell'insulino-resistenza e nel rischio di malattia cardiovascolare**

Patrizia Di Fulvio

Sex Differences in Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk
Kim SH et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, Sep 24

9 **Il grado di compenso glicemico influenza il rischio di decadimento cognitivo soltanto nei pazienti diabetici?**

Ilaria Dicembrini

Glucose levels and risk of dementia
Crane PK et al. *N Engl J Med*. 2013;369(6):540-8

11 **Tessuto adiposo o "tessuti adiposi"? Passi avanti nella comprensione del fondamentale ruolo dei depositi adiposi nella regolazione del metabolismo**

Marta Letizia Hribal

Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration
Wang QA et al. *Nature Medicine* 2013 19(10):1338-1345 doi:10.1038/nm.3324

13 **Rapporto neutrofili-linfociti: un nuovo predittore diagnostico e prognostico di retinopatia diabetica**

Mauro Rigato

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Quick and Reliable Predictive Marker in the Diagnose and the Severity of Diabetic Retinopathy
Ulu SM et al. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 15, Number 11, 2013

Beyond Glycemia

Anno II - N. 4, 2013
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 ©2013 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

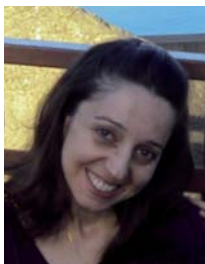
Gli articoli analizzati in questo ultimo numero del secondo anno di vita della nostra rivista scientifica concorrono ancora una volta a dare una visione a 360 gradi della complessità delle malattie metaboliche. Nel primo articolo, sono riassunte interessanti evidenze sperimentali che dimostrano l'efficacia degli analoghi del fattore di crescita dei fibroblasti-21 nel trattamento della sindrome metabolica, una patologia che allo stato attuale deve essere trattata con una combinazione di diversi farmaci che ne controllino le molteplici alterazioni funzionali. Il secondo articolo offre invece utili spunti di approfondimento, mettendo in luce come il differente rischio cardiovascolare riscontrato tra uomini e donne non sia dovuto semplicemente ad una maggiore insulino-resistenza nel sesso maschile. Una migliore comprensione delle specifiche caratteristiche delle patologie metaboliche nei due sessi potrebbe contribuire ad identificare i diversi aspetti sui quali intervenire sia in fase di prevenzione della malattia che per disegnare terapie più efficaci. Nel terzo articolo si dimostra invece come il profilo glicemico abbia un ruolo importante nella progressione del deterioramento delle abilità cognitive, non solo nei pazienti diabetici, ma anche in individui non diabetici. Tale osservazione sottolinea la necessità di monitorare attentamente il compenso glicemico delle persone anziane, per identificare tempestivamente il possibile sviluppo di diabete, ed instaurare un trattamento che esponga il soggetto ad un basso rischio di ipoglicemie. Nel quarto articolo vengono illustrati nuovi aspetti patogenetici alla base

dell'alterazione del controllo metabolico, caratteristico di obesità e diabete di tipo 2, mettendo in luce come la ricerca molecolare faccia quotidianamente importanti passi avanti nella comprensione di tali malattie. Nel contributo di Mauro Rigato viene invece proposto di utilizzare il rapporto neutrofilo/linfociti, un semplice ed accurato indicatore di flogosi cronica, quale parametro da valutare per l'individuazione dei soggetti diabetici a maggior rischio di sviluppo e progressione di retinopatia. Il Leading Article inserito in questo numero, infine, offre una panoramica dei nuovi farmaci disponibili per il trattamento del diabete di tipo 2; dedicando specifica attenzione a categorie di pazienti particolarmente complesse da trattare, come i soggetti con complicanze renali o i soggetti anziani fragili. Le evidenze riassunte e commentate dal prof. Sesti sottolineano come gli inibitori di DPP-4 costituiscano una promettente terapia in queste categorie a rischio per via delle loro caratteristiche di efficacia, semplicità di dosaggio giornaliero e basso rischio d'ipoglicemie. In particolare, il linagliptin, un farmaco recentemente introdotto sul mercato offre il vantaggio di un'eliminazione per via non-renale che risulta particolarmente vantaggiosa nei pazienti con alterata funzionalità renale. In conclusione speriamo di essere riusciti anche in questo numero a fornirvi interessanti stimoli di riflessione ed approfondimento ed utili suggerimenti per la vostra pratica clinica. Nel ringraziarvi di averci seguito in questo secondo anno di lavoro Vi auguriamo Buona Lettura e arrivederci con il primo numero del 2014.

Il Board Scientifico

La scheda del Board

PATRIZIA DI FULVIO



Patrizia Di Fulvio, nata ad Atri (TE) nel 1974, si laurea con lode in Medicina e Chirurgia nel 1999 presso l'Università degli Studi G. d'Annunzio di Chieti.

Dopo la specializzazione in Genetica Medica conseguita nel 2003 con la tesi sperimentale "Consulenza genetica e analisi molecolare di BRCA1 e BRCA2 nel cancro mammario familiare" (laboratorio di Genetica Molecolare diretto dal Prof. L. Stuppia, Università di Chieti), inizia ad occuparsi di ricerca clinica e di base in campo diabetologico nel gruppo del Prof. A. Consoli.

Nel 2008 consegue il titolo di Dottore di Ricerca in Fisiopatologia del Metabolismo discutendo i risultati acquisiti sugli effetti dell'esposizione cronica in vivo all'iperglicemia sul sistema eNOS/NO nell'endotelio dei vasi di cordoni ombelicali da donne con diabete gestazionale, e mantiene uno specifico interesse nei confronti dell'approfondimento clinico e di ricerca sul diabete in gravidanza.

Attualmente al termine del corso di formazione specialistica in Endocrinologia e Malattie del Ricambio dell'Università di Chieti, svolge attività di ricerca clinica presso il Centro Studi sull'Invecchiamento di Chieti (sezione di Diabetologia e Metabolismo) e attività assistenziale e di ricerca presso il Servizio di Diabetologia dell'Ospedale Civile di Pescara e l'ambulatorio di Endocrinologia del Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università, con una particolare attenzione al diabete in gravidanza e alla patologia tiroidea.

È socio ordinario e membro del consiglio direttivo della sezione Abruzzo della Società Italiana di Diabetologia e membro associato del Diabetes and Pregnancy Study Group dell'EASD.

È co-autore di pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali.

L'analogo del FGF21, un nuovo farmaco regolatore del metabolismo all'orizzonte

The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes

Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitonov A, Bumol T, Schilske HK, Moller DE
Cell Metabolism 18, 333-340, September 3, 2013

Angelo Cignarelli

Uno dei limiti delle classi di farmaci attualmente disponibili per il trattamento dei fattori di rischio associati alla sindrome metabolica è che nessun singolo agente (statine, fibrati, metformina ecc.) è in grado di affrontare, in maniera efficace, più di una delle alterazioni tipiche di tale sindrome (obesità addominale, ipertrigliceridemia, bassi livelli di colesterolo-HDL ed ipertensione).

Il fattore di crescita dei fibroblasti-21 (FGF21) è una proteina circolante, recentemente identificata, che regola il metabolismo energetico e la sensibilità insulinica. Come mostrato già nei roditori, i meccanismi alla base delle azioni pleiotropiche di FGF21 includono: miglioramento globale della sensibilità insulinica, miglioramento della funzione delle cellule β delle isole pancreatiche; soppressione della secrezione di glucagone, riduzione della lipogenesi epatica ed induzione della spesa energetica mediante attivazione del tessuto adiposo bruno.

In questo studio, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, gli Autori hanno valutato gli effetti di LY2405319 (LY), un analogo di FGF21, in pazienti con obesità e diabete mellito di tipo 2.

Sono stati arruolati 46 pazienti diabetici di tipo 2 in discreto compenso glico-metabolico (43 in terapia con metformina ed 11 in terapia con statina) randomizzati a ricevere placebo o LY alla dose giornaliera, in singola somministrazione, di 3, 10, o 20 mg per 28 giorni. Nell'intervallo dello studio, sono stati registrati i parametri clinico-antropometrici (peso corporeo) ed ematochimici (glicemia, insulinoemia, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, β -idrossibutirrato, adiponectinemia).

I livelli dei lipidi circolanti risultavano significativamente differenti nei pazienti dei gruppi LY sia rispetto al basale che rispetto al gruppo placebo. Le concentrazioni del colesterolo-LDL si riducevano del 29,5 % e 20,2 % nei gruppi 10 e 20 mg, rispettivamente. La riduzione si-

gnificativa di colesterolo-LDL si verificava fin dal giorno 7, sebbene l'effetto massimo si registrasse tra i giorni 14 e 21.

Anche le concentrazioni di colesterolo totale mostravano una riduzione in pazienti trattati con 10 (-19,2 %) o 20 (-15,4%) mg di LY, rispetto ai valori basali e del gruppo placebo. Inoltre, gli Autori hanno osservato un aumento di circa il 20 % del colesterolo-HDL in tutti i gruppi LY.

I livelli di trigliceridi si riducevano fin dal giorno 2 per tutti i gruppi LY, e la riduzione massima si osservava tra i giorni 2 e 7. Tale riduzione si manteneva per tutta la durata del trattamento e risultava significativamente differente rispetto al basale e al placebo alle dosi 10 e 20 mg.

Il peso corporeo si riduceva significativamente durante il periodo di trattamento. Come già emerso dalla valutazione dei lipidi circolanti, la somministrazione di 10 mg appariva la dose massima efficace, infatti, la riduzione di peso corporeo rispetto al basale era di -1,75 kg nel gruppo trattato con 10 mg e di -1,49 kg nel gruppo trattato con 20 mg (Fig.1). Tuttavia, tali riduzioni sono risultate significative rispetto al basale, ma non rispetto al gruppo placebo per entrambi i gruppi di dosaggio. Secondo gli Autori, dato che dalla letteratura è noto che l'effetto massimo sulla riduzione del peso corporeo in seguito ad un intervento farmacologico o sullo stile di vita richiede un intervallo di almeno 6 mesi, è possibile che i gruppi dei pazienti trattati con dosi di 10 e 20 mg potrebbero presentare una riduzione significativa rispetto al placebo prolungando il periodo di trattamento. Inoltre, dato che in questo studio non sono stati misurati né l'apporto calorico né il dispendio energetico, non è stato possibile determinare

Evidenze preliminari suggeriscono che il trattamento con FGF21 e suoi analoghi (come LY2405319) potrebbe rappresentare un approccio terapeutico innovativo per la sindrome metabolica.

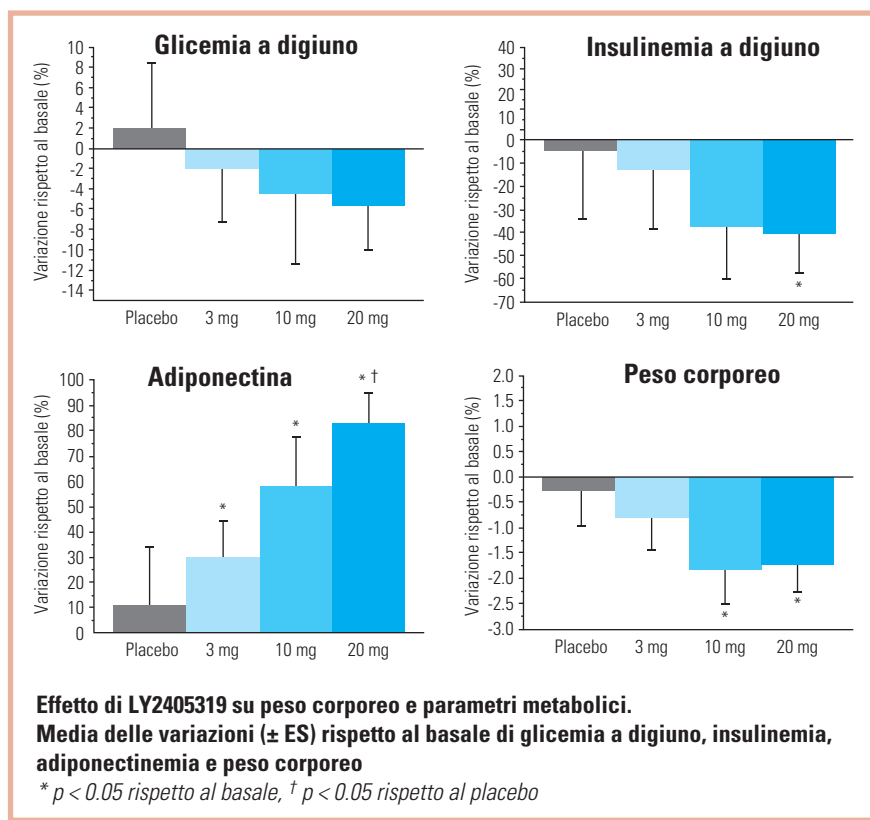


Figura 1

i meccanismi alla base della perdita di peso. Tuttavia, gli aumenti significativi dei livelli di β -idrossibutirrato osservati nei gruppi LY rispetto al basale e al gruppo placebo sono indicativi di un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi LY-indotta, ciò suggerisce che il peso corporeo ridotto possa essere correlato ad un aumento della spesa energetica corporea totale.

Gli effetti riscontrati sulla glicemia non sono apparsi molto evidenti; anche se si è osservato un trend di riduzione della glicemia dose-dipendente tra i gruppi trattati con i vari dosaggi di LY (Fig. 1). Probabilmente, anche per questo parametro metabolico, occorrono periodi più lunghi di trattamento e popolazioni di pazienti differenti (e.g. con alterata glicemia a digiuno o diabete di tipo 2 con vari gradi di iperglicemia al basale) per chiarire i reali potenziali del trattamento con FGF21 esogeno sulla glicemia.

Anche l'insulinemia a digiuno, come osservato con lipidi e peso corporeo, mostrava una riduzione dose-dipendente a 28 giorni con un effetto massimo osservato con la dose di 20 mg (Fig. 1). Questo risultato è coerente con un potenziale aumento nella sensibilità insulinica, sebbene in questo studio non siano stati valutati marcatori diretti di tale parametro.

È stata valutato anche l'andamento delle concentrazioni plasmatiche

di adiponectina, che sono risultate aumentate rispetto al basale nei tre gruppi LY, in maniera dose-dipendente (Fig.1). Infatti, il trattamento con LY 20 mg provocava un aumento di adiponectinemia significativo anche paragonato al gruppo placebo, ed inoltre, determinava un aumento della percentuale di adiponectina ad alto peso molecolare (la forma inversamente correlata alla malattia cardiovascolare) che passava dal 25,0 % \pm 3,3 % al 39,6 % \pm 3,9 % ($p < 0,02$). Questo effetto, secondo gli Autori, potrebbe rappresentare uno dei mediatori della propagazione degli effetti metabolici di FGF21.

Il trattamento con LY è stato generalmente ben tollerato, sebbene si siano verificate eruzioni cutanee ed ipersensibilità in due soggetti del gruppo 20 mg; inoltre, reazioni nel sito di iniezione sono state frequentemente riportate in tutti i gruppi LY, sebbene più prevalenti alle dosi 10 e 20 mg. Gli Autori ipotizzano che questi effetti non siano da correlare all'azione di FGF21 *per se*, ma possano rappresentare aspetti specifici della molecola LY o della formulazione utilizzata in questo studio.

In sintesi, la somministrazione giornaliera dell'analogo di FGF-21, determina effetti clinicamente significativi su diverse comorbidità metaboliche associate a diabete mellito di tipo 2. Sebbene la massima efficacia sembri essere raggiunta rapidamente nel range di dosaggio di LY studiato per i lipidi, una dose massima efficace non è stata stabilita chiaramente per gli altri end-point chiave, come la glicemia a digiuno. Lo studio dell'effetto del trattamento a dosaggi e tempi maggiori potrebbero consentire di valutare l'intera gamma di effetti di LY e di verificarne il potenziale terapeutico ipoglicemizzante.

Dato che i livelli endogeni di FGF21 non sono stati dosati in questo studio, in future ricerche sull'uomo sarebbe importante valutare se la concentrazione di partenza possa rappresentare un fattore predittivo di risposta.

In questo studio pilota, 28 giorni di trattamento con LY2405319 inducono un significativo miglioramento dei parametri lipidici.

Anche glicemia, insulinemia e peso corporeo mostrano un trend di riduzione.

Il sesso femminile, quello "forte" ...: differenze di genere nell'insulino-resistenza e nel rischio di malattia cardiovascolare

Sex Differences in Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk

Kim SH, Reaven G
J Clin Endocrinol Metab 2013, Sep 24

Patrizia Di Fulvio

È noto che il rischio di malattia cardiovascolare (CV) è inferiore nelle donne rispetto agli uomini; in effetti le donne, soprattutto quelle più giovani, presentano una minore prevalenza di disglucemia, dislipidemia e ipertensione rispetto agli uomini di pari età. Dato che tutti questi fattori di rischio CV sono riconducibili alla resistenza insulinica, una conclusione semplicistica potrebbe essere che le donne sono meno insulino-resistenti degli uomini; in realtà, secondo alcuni Autori, i due sessi sarebbero caratterizzati dallo stesso grado di insulino-resistenza e le differenze risiederebbero nella diversa interazione tra questa ed altri fattori di rischio CV.

L'obiettivo di questo studio è stato proprio quello di valutare se le disparità di genere riconosciute nel rischio CV siano associate a differenti gradi di insulino-resistenza. Per questo è stata arruolata una ampia popolazione americana di soggetti sani (468 donne e 354 uomini, prevalentemente non ispanici, di età compresa tra 19 e 79 anni), con glicemia a digiuno <126 mg/dL e anamnesi patologica negativa per malattia coronarica, renale o epatica. Per ogni soggetto sono stati valutati indice di massa corporea (BMI), pressione arteriosa (PA), livelli plasmatici di trigliceridi (TG) e colesterolo HDL (HDL-C) ed è stato eseguito un test di soppressione modificato con insulina, per misurare la glicemia plasmatica allo steady-state (SSPG) quale indice di insulino-resistenza. L'SSPG fornisce infatti una misura diretta della capacità dell'insulina di smaltire un carico di glucosio infuso, quindi valori più elevati di SSPG corrispondono ad una insulino-resistenza più marcata. Per valutare l'influenza dell'età nei due sessi, la popolazione è stata divisa usando l'età mediana (51 anni) come cut-off.

La popolazione considerata era costituita da un numero su-

Il vantaggio femminile non è dovuto solo alla diversa azione insulinica ed è più evidente negli individui più giovani.

periore di donne, con un'età media significativamente inferiore rispetto agli uomini (differenza che tuttavia si perdeva quando la popolazione veniva stratificata in base all'età mediana), ma BMI e SSPG medi paragonabili.

Come riassunto nella figura 1, quando i dati sono stati analizzati per sottogruppi, si è visto che la SSPG correlava in maniera significativa sia con il BMI sia con l'età ($p < 0,001$), ma non con il sesso ($p = 0,14$); l'interazione tra sesso e BMI era però evidente tra i soggetti obesi ($p = 0,001$): infatti, le donne obese, sebbene più insulino-resistenti delle pari età con BMI

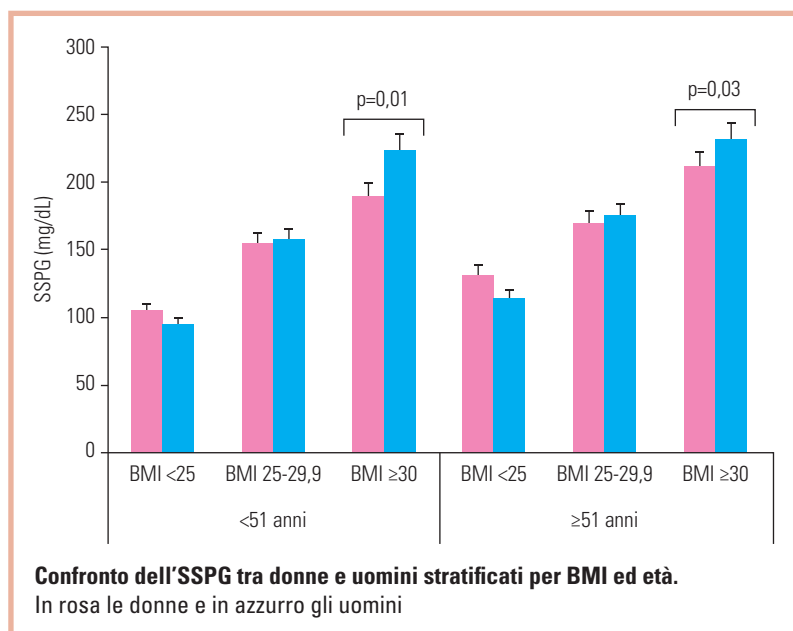


Figura 1

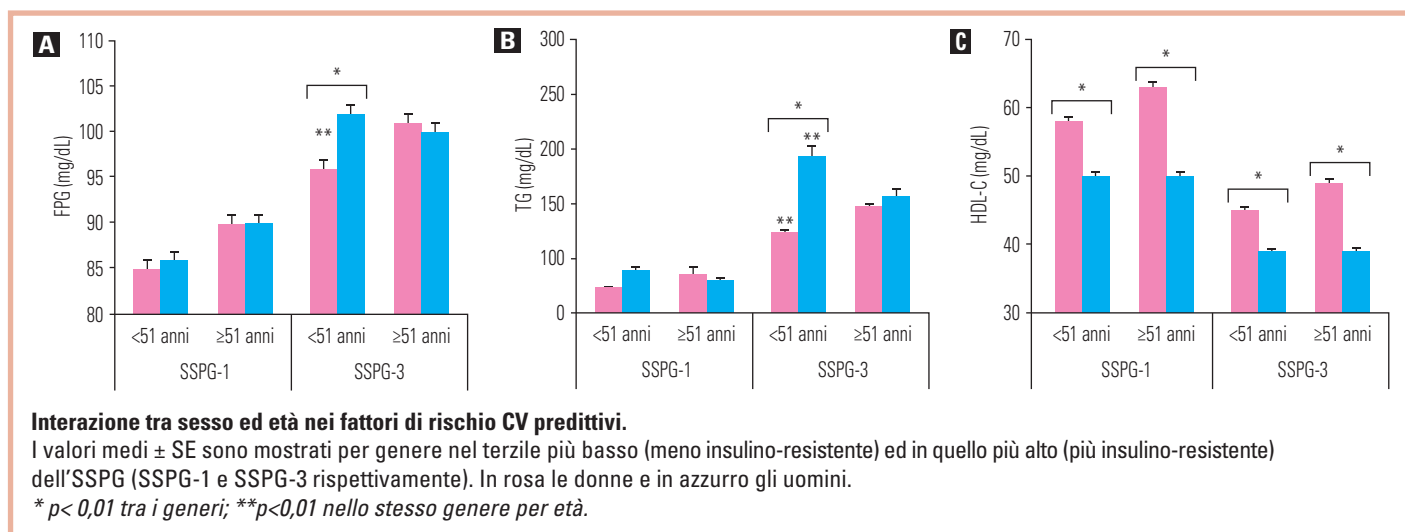


Figura 2

normale o sovrappeso, lo erano tuttavia meno degli uomini a parità di età e classe ponderale.

La figura 2 illustra la correlazione tra il livello di resistenza insulinica e alcuni dei fattori di rischio CV: tra i soggetti più insulino-resistenti (terzile più alto dell'SSPG) i fattori di rischio CV peggiorano a prescindere da sesso ed età ($p < 0,001$); tuttavia sono evidenti gli effetti sia del genere che dell'età se si considera che le donne, in particolare quelle più giovani, presentano dei valori migliori di glicemia a digiuno (FPG), TG e HDL-C rispetto agli uomini. I livelli plasmatici di HDL-C inoltre sono significativamente più elevati nelle donne indipendentemente da età e grado di resistenza insulinica (Fig. 2C).

La PA non sembra influenzata da sesso ed età, sebbene la PA diastolica (PAD) sia risultata in genere più bassa nelle donne rispetto agli uomini. Se si considerano solo i soggetti con $BMI \geq 30$ kg/m², per la maggior parte compresi nel terzile più alto dell'SSPG, si osserva nuovamente che le donne obese sono meno insulino-resistenti degli uomini indipendentemente dall'età, anche se essa determina un generale aumento dei valori di SSPG. Inoltre, le donne presentano valori più bassi di PAD e più elevati di HDL-C, nonostante l'obesità e indipendentemente dall'età.

Che le donne avessero un profilo di rischio CV migliore rispetto agli uomini era un fatto noto, tuttavia finora non era stato ancora chiarito il ruolo dell'insulino-resistenza e le opinioni in proposito erano discordanti. Con questa analisi gli Autori hanno evidenziato che a parità di insulino-resistenza le donne hanno un assetto "più favorevole" dei fattori di rischio CV presi in considerazione, soprattutto se più giovani. Questo effetto è molto evidente soprattutto quando si considera che nel terzile più alto dell'SSPG, FPG e TG erano nel range di normalità nelle donne più giovani nonostante il maggior grado di insulino-resistenza. Questo studio inoltre ha valutato i cambiamenti dei fattori di rischio CV rispetto all'età e al peso corporeo,

in un campione maggiormente rappresentativo rispetto a casistiche analizzate da precedenti studi della popolazione generale, sebbene le donne fossero più numerose degli uomini, in particolare nel gruppo dei soggetti obesi (106 vs 43). Altri limiti di questo studio sono rappresentati dal fatto che la presenza di diabete è stata esclusa solo in base alla glicemia a digiuno e alla storia clinica/farmacologica e dal fatto che la correlazione con la menopausa non era possibile se non in maniera indiretta, attraverso il cut-off di 51 anni, considerato un'età mediana per la menopausa. Gli Autori non hanno inoltre eseguito stime dirette del grasso sottocutaneo e viscerale, anche se le donne hanno in genere una quantità inferiore di grasso viscerale rispetto agli uomini, il che potrebbe condizionare il grado di insulino-resistenza. Sarebbero utili studi che approfondiscano la modalità con cui la distribuzione del grasso cambia con l'età.

In conclusione, questo studio conferma che l'insulino-resistenza interagisce con altri fattori di rischio CV, cresce con l'età e il BMI con un andamento simile in donne e uomini (anche se in questi ultimi raggiunge livelli significativamente più elevati) e le donne, a parità di resistenza insulinica, presentano un assetto dei fattori di rischio CV più favorevole. Questa analisi offre inoltre degli interessanti spunti di approfondimento delle differenze tra uomini e donne, che potrebbero essere utili per identificare le caratteristiche modificabili nei due sessi.

Il rischio CV finale deriva dalla relazione tra insulino-resistenza e fattori di rischio CV.

Migliorare la sensibilità all'insulina può livellare le disparità di genere nel rischio CV.

Nuove prospettive nel trattamento dei soggetti con diabete mellito tipo 2

Giorgio Sesti

Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Catanzaro "Magna Graecia"

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 è la malattia metabolica più diffusa nel mondo, la cui prevalenza è in continua crescita in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Sebbene le cause del diabete tipo 2 siano sconosciute, è noto che fattori genetici interagiscono con fattori ambientali per lo sviluppo della malattia e obesità e sedentarietà sono due dei principali fattori di rischio. Alla patogenesi del diabete tipo 2 concorrono sia una ridotta sensibilità all'azione insulinica da parte dei tessuti periferici (fegato, muscolo scheletrico e tessuto adiposo) sia difetti della secrezione insulinica da parte della β -cellula pancreatica che non è in grado di compensare per la ridotta azione dell'ormone. L'iperglicemia cronica, a sua volta, ha effetti tossici (glucotossicità) o di desensibilizzazione delle β -cellule pancreatiche determinando un ulteriore difetto di secrezione insulinica. Accanto alle alterazioni funzionali, le isole di Langerhans nei soggetti con diabete tipo 2 mostrano una marcata riduzione della massa β -cellulare e un aumento della quantità delle α -cellule.

Tra i fattori che contribuiscono a regolare l'omeostasi glucidica, un ruolo importante è svolto da un gruppo di ormoni peptidici intestinali, denominati "incretine", in particolare il Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) ed il Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). GLP-1 e GIP mediano il cosiddetto "effetto incretinico", quel fenomeno in base al quale l'assunzione per via orale di glucosio comporta una risposta insulinica maggiore di quella che si avrebbe con la somministrazione di glucosio per via endovenosa (1,2). Nello specifico, le incretine, rilasciate in circolo in risposta al pasto, contribuiscono a mantenere normali livelli di glicemia attraverso un aumento della secrezione di insulina da parte delle β -cellule del pancreas, una diminuzione della secrezione di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas e un rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente riduzione dell'appetito. Nei soggetti con diabete tipo 2 l'effetto incretinico è

diminuito; in particolare, il GIP ha perso il suo effetto insulinotropico, mentre concentrazioni sovra-fisiologiche di GLP-1 esercitano ancora gli effetti sulle β -cellule, potenziando la secrezione insulinica in maniera glucosio-dipendente, e sulle α -cellule inibendo la secrezione di glucagone (3).

Il GLP-1 è rapidamente degradato dalla serin-proteasi dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) che si trova sulla superficie cellulare di numerosi tessuti, tra i quali intestino, reni, fegato, pancreas, cellule epiteliali ed endotelio vascolare oltre che presente in circolo in forma solubile (4). L'utilizzo del GLP-1 nel trattamento del diabete tipo 2 non può prescindere dall'inibizione dell'effetto di degradazione del GLP-1 indotto dalla DPP-4.

Per cercare di risolvere il problema della degradazione del GLP-1 nativo sono state sviluppate due differenti strategie. La prima prevede l'utilizzo di agonisti del recettore del GLP-1 resistenti alla degradazione da parte della DPP-4. A tal fine sono state sviluppate diverse molecole resistenti all'azione dell'enzima DPP-4. Il secondo approccio consiste nell'inibizione dell'enzima DPP-4 prevenendo così la degradazione del GLP-1 endogeno.

Gli inibitori della DPP-4, noti anche come "gliptine", sono una classe di farmaci ipoglicemizzanti orali che inibiscono la degradazione enzimatica delle incretine endogene aumentandone i livelli circolanti: ciò risulta in un aumento della secrezione di insulina glucosio-dipendente da parte delle β -cellule del pancreas e in una soppressione della secrezione post-prandiale di glucagone da parte delle α -cellule del pancreas (4-6). Gli inibitori della DPP-4 si sono dimostrati in grado di ridurre sia i livelli di glicemia a digiuno che quelli post-prandiali, con conseguente riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata (HbA1c) (7). Oltre all'effetto insulino-tropico e glucagone-statico, studi in roditori con un alto tasso di replicazione e turn-over β -cellulare hanno evidenziato effetti favorevoli degli inibitori della DPP-4 sulla funzione

β -cellulare (1). Una prima prova di efficacia degli inibitori della DPP-4 in pazienti con diabete tipo 2 è stata dimostrata nel 2002 (7). Sitagliptin è stato il primo farmaco ipoglicemizzante orale inibitore della DPP-4 ad essere approvato per la terapia del diabete mellito di tipo 2 nel 2006 in USA e nel 2007 in Europa, seguito dal vildagliptin e dal saxagliptin approvati in Europa nel 2007 e nel 2009, rispettivamente (8).

Linagliptin fa parte di questa classe di farmaci ipoglicemizzanti orali inibitori selettivi della DPP-4 ed è stato approvato nel 2011 dalla FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) per l'uso in soggetti con diabete tipo 2 alla dose di 5 mg in mono-somministrazione giornaliera (9-12).

Le linee guida delle più importanti società scientifiche internazionali raccomandano un obiettivo terapeutico di HbA1c <7% nella maggior parte dei pazienti con diabete tipo 2 (13). Obiettivi più stringenti (HbA1c 6.0–6.5%) possono essere considerati per distinti soggetti, quali quelli con recente diagnosi, senza storia di patologie cardio-vascolari e con lunga aspettativa di vita, a condizione che siano raggiunti senza significativi episodi di ipoglicemia o altri effetti collaterali quali l'incremento ponderale. Lo stretto controllo della glicemia comporta spesso la necessità di una complessa politerapia con titolazione del dosaggio dei farmaci, un aumentato rischio di ipoglicemia ed un aumento del peso, questi ultimi due eventi più evidenti durante il trattamento con sulfoniluree o insulina. D'altra parte il trattamento con pioglitazone, oltre ad indurre un aumento del peso, si associa ad un aumentato rischio di fratture e di scompenso cardiaco, secondario a ritenzione idrica. La maggior parte degli inibitori della DPP-4 sono somministrati con una dose standard una volta al giorno, non richiedono continuo monitoraggio glicemico, non inducono modificazione del peso corporeo, sono ben tollerati, hanno un buon profilo di sicurezza e non provocano ipoglicemia (8,14-17).

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di linagliptin in confronto agli altri inibitori di DPP-4

Gli inibitori di DPP-4 differiscono in termini di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione, nonché di potenza e loro durata di azione. Una volta assorbito, il linagliptin si lega alle proteine plasmatiche così che la maggior parte del farmaco circola legato a proteine alle concentrazioni terapeutiche al contrario di quanto avviene dopo somministrazione di sitagliptin che risulta legato a proteine per il 38%, vildagliptin legato per <10% e saxagliptin che ha un legame trascurabile con proteine plasmatiche (8,18). Il linagliptin mostra anche un'alta affinità di legame per l'enzima DPP-4 in diversi tessuti,

prevalentemente nel rene con conseguente emivita biologica più lunga (19). Tuttavia, non si ha accumulo di linagliptin nei tessuti dopo somministrazione orale ripetuta perché la capacità di legame tissutale è limitata alle basse dosi di farmaco. Dopo assunzione orale, linagliptin viene assorbito rapidamente e il tempo per raggiungere la sua concentrazione plasmatica massima (T_{max}) è pari a 0.7-3 ore dopo la somministrazione a seconda della dose (20,21). Linagliptin raggiunge concentrazioni allo stato stazionario (steady-state) entro 2-5 giorni con la somministrazione in un'unica dose giornaliera di 5 mg (20,21). L'assunzione di cibo non ha effetti rilevanti sull'assorbimento del linagliptin.

Sitagliptin, alogliptin e linagliptin non subiscono apprezzabile metabolismo in vivo nell'uomo, circa l'80% della dose viene eliminato immutato come composto principale (8). Al contrario, sia vildagliptin e saxagliptin sono ampiamente metabolizzati nell'uomo. Per quanto riguarda il linagliptin, la molecola originale costituisce circa il 70% delle forme plasmatiche, mentre il più importante metabolita inattivo (CD1790, identificato come derivato S-3-hydroxypiperidinyl) rappresenta il 18% delle forme plasmatiche. Linagliptin non è in grado di interferire con i farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP450 perché né inibisce CYP450 né è metabolizzato attraverso questo sistema (22-24). Nonostante il fegato sia la principale via di eliminazione di linagliptin, poiché il suo metabolita principale CD1790 è farmacologicamente inattivo, attualmente non è raccomandato alcun aggiustamento di dosaggio per la prescrizione in pazienti con insufficienza epatica (11,20,22,23).

In generale, gli inibitori di DPP-4 sono principalmente eliminati tramite il rene, con un tasso di clearance renale superiore alla velocità di filtrazione glomerulare, suggerendo quindi il coinvolgimento di processi di trasporto attivo. Il linagliptin si distingue nell'ambito della classe perché solo una frazione <6% è eliminata nelle urine. Questo può essere, almeno in parte, attribuibile all'elevato grado di legame alle proteine plasmatiche che consente al farmaco di sfuggire alla filtrazione glomerulare. Infatti, alle concentrazioni terapeutiche, la maggior parte di linagliptin è legato alle proteine plasmatiche e circa l'80% del composto viene escreto in forma non modificata attraverso la via entero-epatica. Inoltre, essendo l'escrezione renale una via di eliminazione meno rilevante per linagliptin a dosaggi terapeutici, non sono richiesti aggiustamenti della dose in caso di insufficienza renale (20,25). Non è stato osservato alcun impatto significativo dell'età, del sesso o della razza sulle proprietà farmacocinetiche di linagliptin e, pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose fino agli 80 anni di età (5,25,29).

Efficacia clinica di linagliptin

Nel programma di sviluppo clinico, l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin sono state valutate sia in monoterapia che in terapia di associazione (Tabella 1).

In monoterapia il linagliptin si è dimostrato un farmaco efficace e ben tollerato. Dopo 24 settimane di trattamento in soggetti con diabete tipo 2 naive o che erano trattati con un solo ipoglicemizzante orale, il linagliptin alla dose di 5 mg/die ha indotto una riduzione di -0.5% dei livelli di HbA1c che sono invece risultati aumentati (+0.8%) nel gruppo trattato con placebo (differenza tra i trattamenti, -0.69%; $P < 0.0001$) (30). Il trattamento con linagliptin, inoltre, ha determinato una riduzione significativa dei valori di glicemia a digiuno (-23.4 mg/dl) e di glicemia 2 ore dopo il pasto (-57.7 mg/dl) rispetto al placebo. Inoltre rispetto al trattamento con placebo, il trattamento con linagliptin è in grado di migliorare la funzione beta cellulare, misurata come indice HOMA-B (Homeostasis Model Assessment-%B) ($P = 0.049$) e la secrezione insulinica compensatoria ovvero corretta per il grado di sensibilità insulinica (disposition

index) ($P = 0.0005$) come pure del rapporto proinsulina/insulina ($P = 0.025$). Inoltre, in soggetti con diabete mellito tipo 2, il trattamento con linagliptin è in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche di glucagone (-24%) durante un test con pasto standard (5).

Il linagliptin è stato autorizzato dalle agenzie regolatorie statunitensi (FDA) ed europea (EMA) per l'uso in monoterapia o in combinazione con altri antidiabetici orali con un unico dosaggio di 5mg/die senza la necessità di alcuna variazione della dose a causa di concomitanti patologie quali l'insufficienza renale cronica o la somministrazione di altri farmaci. Poiché solo una piccola frazione della dose giornaliera di linagliptin è escreta dai reni (~ 5%), la terapia con linagliptin può costituire una razionale alternativa per i pazienti che non possono assumere metformina. Infatti, in pazienti diabetici tipo 2 con inadeguato controllo glicemico e per i quali la terapia con metformina era controindicata o non era tollerata (31), il trattamento per 18 settimane con linagliptin ha indotto una riduzione di -0.39% dei livelli di HbA1c che invece sono risultati aumentati (+0.21%) nel gruppo trattato con placebo (differenza tra i trattamenti,

Caratteristiche della coorte	Intervento	Numero di soggetti	Follow-up (settimane)	Δ HbA1c (%)	Δ Peso corporeo (Kg)
Pazienti naive o in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale	Monoterapia con linagliptin vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n= 336) Placebo (n = 167)	24	-0.44 +0.25	Nessuna variazione significativa rispetto al basale
Pazienti naive o in trattamento con 1 ipoglicemizzante orale	Monoterapia con linagliptin vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=159) Linagliptin 10 mg/d (n=160) Placebo (n=80)	12	-0.87 -0.88 (corretti per il placebo)	-- -- --
Pazienti naive o in trattamento con 1 o 2 ipoglicemizzanti orali	Monoterapia con linagliptin vs. voglibose	Linagliptin 5 mg/d (n=169) Linagliptin 10 mg/d (n=160) Voglibose 0.6 (n=160)	26	-0.44 -0.48 -0.10	-- -- --
Pazienti in trattamento con metformina da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con metformina vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=524) Placebo (n=177)	24	-0.49 +0.15	-- --
Pazienti in trattamento con sulfonilurea da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con sulfonilurea vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=161) Placebo (n=84)	18	-0.54 -0.07	+0.43 -0.01
Pazienti in trattamento con metformina + sulfonilurea	Linagliptin in combinazione con metformina + sulfonilurea vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=792) Placebo (n= 263)	24	-0.72 -0.10	+0.27 -0.06
Pazienti naive o in trattamento con 1 o più ipoglicemizzanti orali	Linagliptin in combinazione con pioglitazone 30 mg/die vs. placebo	Linagliptin 5 mg/d (n=259) Placebo (n= 130)	24	-1.06 -0.56	+2.3 +1.2
Pazienti in trattamento con metformina da sola o in associazione ad 1 altro ipoglicemizzante orale	Linagliptin in combinazione con metformina vs. glimepiride (1-4 mg/die) in combinazione con metformina	Linagliptin 5 mg/d (n=764) Glimepiride (n= 755)	104	-0.16 -0.36	-1.4 +1.3

Principali risultati dei trial che hanno valutato l'efficacia del trattamento con linagliptin

Tabella 1

-0.60%; P<0.0001) (Figura 1). Durante il trattamento non sono stati riscontrati episodi di severa ipoglicemia e non si è osservata variazione di peso corporeo tra i due gruppi con un valore medio di -1.28 ± 0.54 kg nel braccio in trattamento con linagliptin e -2.08 ± 0.61 Kg in quello trattato con placebo.

Nel complesso, questi dati suggeriscono che il trattamento con linagliptin in monoterapia abbia pari efficacia rispetto a quello delle altre molecole della classe degli inibitori di DPP-4 e che può costituire un'alternativa alla metformina nei casi in cui questa non sia tollerata o non sia indicata come nei pazienti con insufficienza renale. In aggiunta, il trattamento con linagliptin grazie alla eliminazione per via non-renale non richiede in alcun caso alcun aggiustamento della dose a differenza degli altri inibitori di DPP-4.

Secondo la maggior parte delle linee guida internazionali, gli inibitori di DPP-4 trovano il loro posizionamento nell'algoritmo terapeutico del diabete tipo 2 come terapia aggiuntiva dopo fallimento con metformina (13). Diversi studi hanno analizzato gli effetti del trattamento con inibitori di DPP-4 in aggiunta a metformina in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati con la sola terapia con metformina (14-17,32). Il trattamento con inibitori di DPP-4 + metformina risulta efficace rispetto al trattamento con placebo con riduzioni dei livelli di HbA1c compresi tra -0.60 e -0.78% (32). Anche il linagliptin risulta efficace come terapia aggiuntiva alla metformina nei soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllato dal trattamento con metformina ad un dosaggio >1500 mg/die (o alla massima dose tollerata). Infatti, il trattamento per 24 settimane con linagliptin in

aggiunta alla metformina è in grado di indurre una riduzione dei livelli di HbA1c corretta per il placebo pari -0.64% (P<0.0001), una significativa riduzione dei livelli di glicemia a digiuno (-10.6 mg/dl rispetto a +10.5 mg/dl del placebo; P<0.0001) e di glicemia 2 ore dopo il pasto (-48.6 mg/dl rispetto a +18 mg/dl del placebo; P<0.0001). Anche in questo caso il trattamento con linagliptin sia associava ad una modesta riduzione, statisticamente non significativa del peso corporeo (variazioni rispetto al basale, -0.4 Kg con linagliptin e -0.5 Kg con placebo) (33).

L'approccio tradizionale nel trattamento del diabete tipo 2 segue uno schema di graduale intensificazione della terapia con l'iniziale trattamento basato sulle modifiche dello stile di vita seguite dall'introduzione della metformina in monoterapia nel caso in cui i valori di HbA1c siano >7.0%. Questo approccio "stepwise" è ampiamente utilizzato nella pratica clinica nonostante vi siano diverse evidenze da studi su larga scala che la maggior parte dei pazienti in monoterapia iniziale non riescono a raggiungere e mantenere gli obiettivi glicemici raccomandati. Questi risultati non del tutto soddisfacenti potrebbero essere dovuti alla complessa fisiopatologia del diabete tipo 2 e al deterioramento progressivo della funzione delle β -cellule pancreatiche che caratterizza la storia naturale della malattia. Alla luce di queste considerazioni, la gestione terapeutica del diabete tipo 2 si è sempre più spostata verso un più attivo paradigma di trattamento, che prevede la combinazione di più farmaci i cui meccanismi d'azione siano complementari e siano in gradi di correggere i diversi difetti fisiopatologici del diabete. Inoltre, una ideale combinazione dovrebbe mostrare un elevato profilo di sicurezza e di

tollerabilità, ed essere durevole nel mantenere gli obiettivi glicemici a lungo termine. Tra le varie terapie disponibili, la combinazione di metformina con un inibitore di DPP-4 sembra soddisfare la maggior parte di questi criteri: la metformina riduce la produzione epatica di glucosio ed aumenta la sensibilità all'insulina mentre gli inibitori di DPP-4, aumentando i livelli endogeni di GLP-1, potenziano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente e migliorano la funzione β -cellulare. L'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione iniziale con linagliptin più metformina rispetto a linagliptin o metformina in monoterapia è stata confermato in uno studio di 24 settimane (34) in cui i pazienti sono stati trattati con linagliptin 2.5 mg x due volte al giorno (bid) in aggiunta a metformina a dosaggio basso (500 mg bid) o alto (1000 mg bid). La riduzione di HbA1c rispetto al basale (8.7%) corretta per il placebo è stata -1.7% per linagliptin + alte dosi di metformina, -1.3% per linagliptin + basse dosi di metformina, -1.2% per l'alta dose di metformina e -

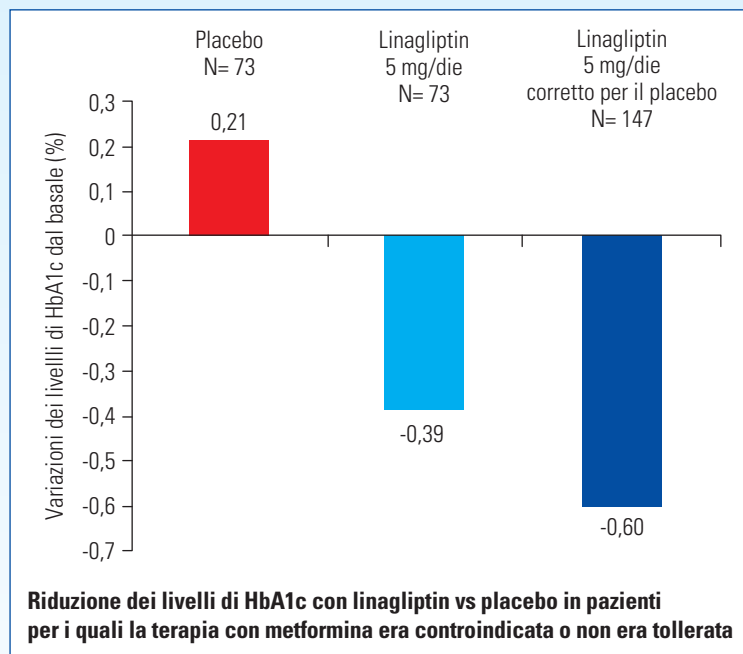


Figura 1

0.8% per le basse dosi di metformina ($P < 0.0001$). Il numero di episodi di ipoglicemia è stato basso sia nei gruppi in trattamento con linagliptin + metformina (1.7%) sia in quelli in trattamento con la sola metformina (2.4%). Nessuna variazione clinicamente significativa del peso corporeo è stata osservata (34).

Questi dati suggeriscono che la terapia di combinazione iniziale con linagliptin più metformina sia superiore alla monoterapia con metformina nel migliorare il controllo glicemico, senza differenze clinicamente significative del profilo della sicurezza e di tollerabilità, senza aumento di peso e con un basso rischio di ipoglicemia.

Un'unica pillola di combinazione contenente linagliptin e metformina, somministrate due volte al giorno, offre potenziali vantaggi rispetto all'assunzione di pillole separate di linagliptin 5 mg al giorno e metformina due volte al giorno. Infatti, le combinazioni a dose fissa di antidiabetici orali migliorano l'aderenza dei pazienti al trattamento e semplificano gli schemi di trattamento consentendo di ridurre il numero di compresse di farmaci da assumere quotidianamente. L'efficacia e la sicurezza della somministrazione di linagliptin alla dose di 2.5 mg due volte al giorno è stata confrontata con quella di linagliptin 5 mg somministrata una volta al giorno in aggiunta a metformina somministrata due volte al giorno in pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllato con la terapia con metformina 35. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione di HbA1c è

stata di -0.46% nel gruppo trattato con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno e -0.52% nel gruppo trattato con linagliptin 5 mg una volta al giorno mentre nel gruppo placebo i valori di HbA1c sono aumentati di 0.28%. Il trattamento con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno è risultato non inferiore a quello di linagliptin 5 mg una volta al giorno. L'incidenza complessiva di eventi avversi con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno, linagliptin 5 mg una volta al giorno e placebo è stata 43.0%, 34.8% e 38.6% rispettivamente. Gli eventi ipoglicemici erano limitati (3.1% con linagliptin 2.5 mg due volte al giorno, 0.9% con linagliptin 5 mg una volta al giorno, 2.3% con placebo) senza alcune episodio di ipoglicemia severa (35).

Pochi studi hanno valutato gli effetti degli inibitori di DPP-4 nei confronti delle sulfoniluree in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con metformina. Anche se osservazioni indirette suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 potrebbero offrire alcuni vantaggi rispetto a sulfoniluree in termini di preservazione della funzione β -cellulare, questo risultato deve ancora essere dimostrato in studi clinici. Negli studi di confronto tra sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin si è osservata una non-inferiorità del trattamento con inibitori della DPP-4 in combinazione con metformina (riduzione di HbA1c comprese tra -0.1 e -0.81%) rispetto al trattamento con sulfoniluree in combinazione con metformina (riduzione di HbA1c comprese tra -0.1 e -0.85%) (36) (Tabella 2).

Inibitore	Numero di soggetti	Follow-up (settimane)	Intervento	Δ HbA1c (%)	Δ Peso corporeo (Kg)	Eventi ipoglicemici (% dei pazienti)
Sitagliptin	1172	104	Sitagliptin (100 mg/die) vs. glipizide (5-20 mg/die)	-0.54% vs. -0.51%	-1.6 vs. +0.7	5% vs. 34%
Sitagliptin	1035	30	Sitagliptin (100 mg/die) vs. glimepiride (1-6 mg/die)	-0.47% vs. -0.54%	-0.8 vs. +1.2	7% vs. 22%
Vildagliptin	3118	104	Vildagliptin (100 mg/die) vs. glimepiride (1-6 mg/die)	-0.1% vs. -0.1%	-0.3 vs. +1.2	2% vs. 18%
Vildagliptin	1007	52	Vildagliptin (100 mg/die) vs. gliclazide (80-320 mg/die)	-0.81% vs. -0.85%	+0.08 vs. +1.36	Non disponibile
Saxagliptin	858	52	Saxagliptin (5 mg/die) vs. glipizide (5-20 mg/die)	-0.74% vs. -0.80%	-1.1 vs. +1.1	3% vs 36%
Linagliptin	1551	104	Linagliptin (5 mg/die) vs. glimepiride (1-4 mg/die)	-0.16% vs. -0.36%	-1.4 vs. +1.3	7% vs 36%

Risultati dei trial della durata >30 settimane che hanno confrontato l'efficacia del trattamento con inibitori di DPP-4 e sulfoniluree in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla terapia con metformina

Tabella 2

Anche il linagliptin è risultato non inferiore a glimepiride nel ridurre i valori di HbA1c in due trial di breve e di lunga durata. In uno studio contro placebo di 12 settimane, il trattamento con linagliptin alla dose di 5 mg/die ha indotto una riduzione pari a -0.73% in soggetti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dal trattamento con metformina che non risultava significativamente diversa dalla riduzione di -0.90% indotta dal trattamento con glimepiride. Tuttavia, nei soggetti in trattamento con linagliptin si è osservata una riduzione del peso corporeo di -0.57 Kg rispetto ad un incremento di peso di +0.73 Kg nel gruppo in trattamento con glimepiride (37). Nello studio di efficacia a lungo termine della durata di 2 anni, il trattamento con linagliptin è risultato non inferiore a glimepiride nel ridurre i valori di HbA1c (38). Le variazioni nei valori medi di HbA1c (basale =7.69%) sono state -0.16% nel gruppo trattato con linagliptin e -0.36% nel gruppo trattato con glimepiride, soddisfacendo il criterio predefinito di non-inferiorità che non doveva superare differenze >0.35% di HbA1c. La riduzione delle glicemia dopo pasto standard valutata come area sotto la curva durante 2 ore era maggiore nel gruppo in trattamento con linagliptin rispetto al gruppo in trattamento con glimepiride (P=0.0347). L'incidenza complessiva di eventi

ipoglicemici è stata 4.8 volte più bassa con linagliptin (7%) rispetto a glimepiride (36%; P<0.0001). Il peso corporeo si è ridotto nel gruppo in trattamento con linagliptin (-1.4 Kg) ed è aumentato nel gruppo in trattamento con glimepiride (+1.3 Kg; P<0.0001). Inoltre, lo studio ha valutato la sicurezza cardiovascolare attraverso un comitato di esperti che ha esaminato tutti gli eventi fatali emersi durante il trattamento, i sospetti eventi di ictus e di ischemia miocardica (compreso l'infarto miocardico), il ricovero in ospedale per scompenso cardiaco, la trombosi dello stent e le procedure di rivascularizzazione. Il trattamento con linagliptin era inoltre associato ad un numero significativamente inferiore di eventi cardiovascolari maggiori rispetto a glimepiride (12 vs. 26, rispettivamente) risultando in un rischio relativo (RR) di 0.46 (CI 95%, 0.23-0.91; P=0.0213) (38) (Figura 2).

Alcuni pazienti con diabete tipo 2 in monoterapia con una sulfonilurea non sono in grado di raggiungere gli obiettivi glicemici raccomandati a lungo termine e richiedono ulteriori interventi farmacologici per mantenere il controllo glicemico. Uno studio randomizzato contro placebo ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di linagliptin come terapia aggiuntiva nei pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla

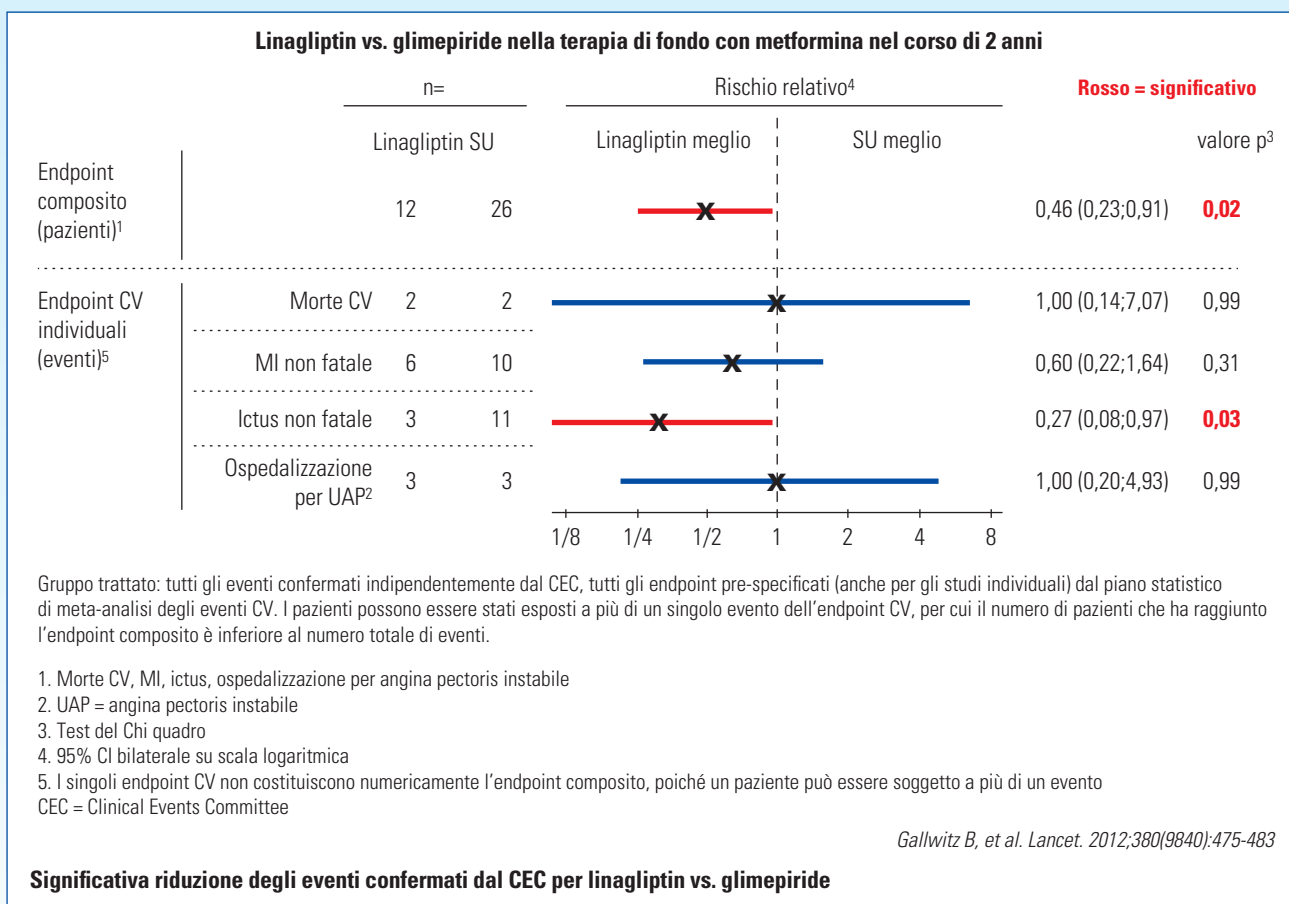


Figura 2

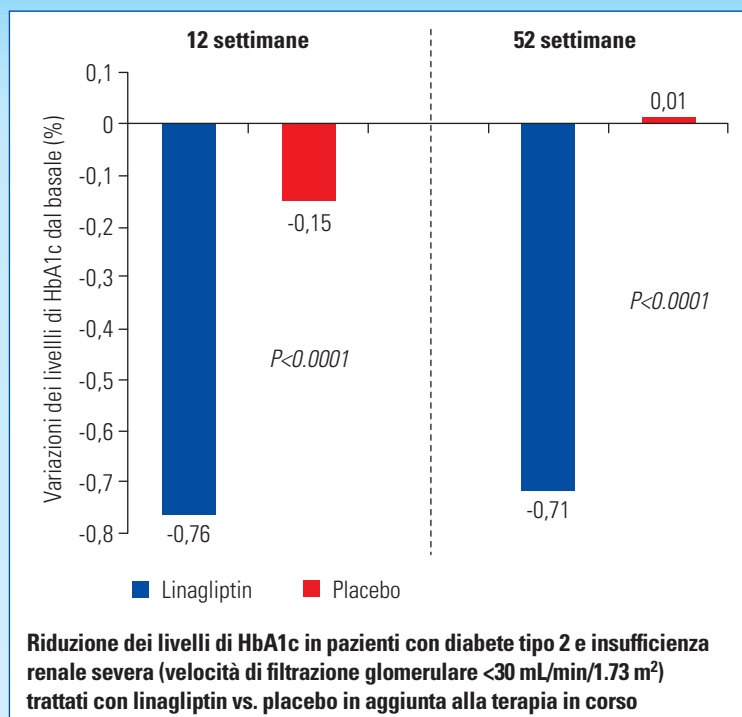


Figura 3

terapia con sulfoniluree (39). Il trattamento per 18 settimane con linagliptin si è rivelato efficace anche in queste condizioni determinando una riduzione di -0.54% dei livelli di HbA1c rispetto al basale (8.6%) che risultava significativamente maggiore rispetto al placebo (-0.07%; $P < 0.0001$). L'incidenza di eventi ipoglicemici non è risultata significativamente differente tra i 2 gruppi (5.6% vs 4.8% per linagliptin e placebo, rispettivamente), e nessuno degli episodi di ipoglicemia è risultato grave. Non sono state riscontrate variazioni significative del peso (39).

Questi risultati supportano il possibile uso di linagliptin come terapia aggiuntiva nei pazienti con diabete tipo 2 non adeguatamente controllati dalla monoterapia con sulfonilurea. Inoltre, il trattamento con linagliptin può costituire una valida opzione terapeutica come trattamento aggiuntivo in soggetti con diabete tipo 2 trattati con metformina + sulfonilurea. Infatti, l'aggiunta di linagliptin 5 mg/die per un periodo di 24 settimane alla terapia con metformina >1500 mg/die (o alla massima dose tollerata) più la dose massima tollerata di una sulfonilurea è efficace determinando una riduzione di -0.72% dei livelli di HbA1c rispetto ad una modesta riduzione pari a -0.10% osservata con placebo (differenza -0.62%; $P < 0.0001$) (40).

Trattamento di pazienti vulnerabili

Il trattamento dei soggetti con diabete tipo 2 affetti da insufficienza renale cronica è un problema di notevole rilevanza in

considerazione del fatto che il diabete è una delle principali cause di insufficienza renale cronica che, sua volta, è associata ad aumentato rischio di mortalità. La maggiore parte dei farmaci ipoglicemizzanti sono controindicati come nel caso della metformina, per via del rischio di acidosi, o non sono consigliati come nel caso delle sulfoniluree, per via del potenziale rischio di ipoglicemie da accumulo, o come nel caso dei tiazolidinedioni, per via del potenziale rischio di scompenso cardiaco e di fratture ossee. Gli inibitori di DPP-4, quali sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, e alogliptin, sono prevalentemente eliminati per via renale e la loro somministrazione in caso di insufficienza renale deve essere ridotta quando la clearance della creatinina è <math>< 50 \text{ mL/min}</math>. Al contrario, il linagliptin grazie alla sua eliminazione per via non renale non richiede aggiustamento di dose anche in soggetti con diabete tipo 2 e insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare <math>< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>).

Infatti, uno studio ha esaminato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin in pazienti con diabete tipo 2, insufficienza renale severa (velocità di filtrazione glomerulare <math>< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2</math>) e livelli di HbA1c compresi tra 7.0% e 10.0% come terapia aggiuntiva a quella in corso che includeva insulina, sulfonilurea, glinidi, pioglitazone e acarbiosio (41). Dopo 12 settimane di trattamento, il trattamento con linagliptin ha indotto una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c (-0.76%) rispetto al placebo (-0.15%) ($P = 0.0001$). Analoghi risultati sono stati osservati dopo 52 settimane con il gruppo in trattamento con linagliptin che ha ottenuto una significativa riduzione dei livelli di HbA1c (-0.71%) rispetto al placebo (+0.01%; $P < 0.0001$) (Figura 3).

Al termine dello studio, le dosi medie d'insulina si sono ridotte di -6.2 unità con linagliptin e -0.3 unità con il placebo. Nel gruppo in trattamento con linagliptin si osservava una riduzione del peso pari a -1.83 kg rispetto a -0.29 kg del gruppo placebo. Dopo 1 anno di trattamento, il numero di pazienti che ha avuto episodi di ipoglicemia grave era modesto in entrambi i gruppi (linagliptin 3 episodi [4.4%] vs. placebo 3 episodi [4,6%]). La funzione renale misurata mediante velocità di filtrazione glomerulare (eGFR) non era alterata né dal trattamento con linagliptin né dal placebo (variazione mediana in eGFR, -0.8 vs -2.2 mL/min/1.73 m², rispettivamente) (Figura 4) (41).

Questi risultati confermano che il trattamento con linagliptin induce un miglioramento clinicamente significativo del controllo glicemico senza effetti collaterali in un gruppo di pazienti diabetici particolarmente vulnerabile. Questi dati supportano

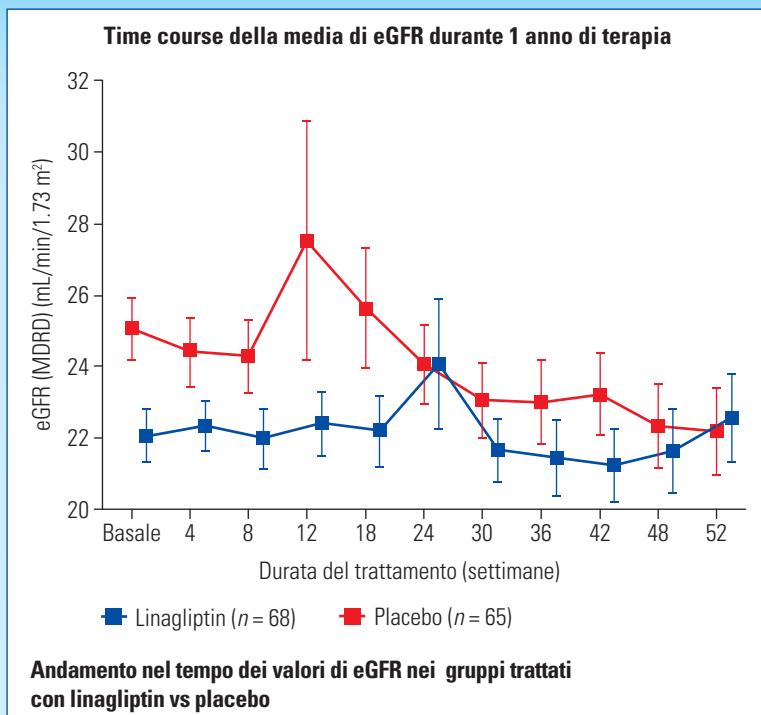


Figura 4

L'uso di linagliptin in mono-somministrazione giornaliera in pazienti con diabete tipo 2 diabete e grave insufficienza renale cronica, senza l'inconveniente di aggiustare la dose o di dovere frequentemente valutare la funzione renale per titolare la dose di farmaco. Dati preclinici suggeriscono che il trattamento con Linagliptin associazione con farmaci anti-ipertensivi che agiscono sul sistema renina-angiotensina possa indurre una riduzione della microalbuminuria e della glomerulo-sclerosi indipendentemente dal controllo metabolico (42). Una *post-hoc* pooled analisi contenente i dati raccolti da 4 trial randomizzati di fase III della durata di 24 settimane ha valutato gli effetti del trattamento con linagliptin 5 mg/die (n=162) in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali rispetto a placebo (n=55) in pazienti con diabete tipo 2 e albuminuria (43). Il trattamento con Linagliptin era associato a una riduzione del 32% dell'albuminuria rispetto a una riduzione del 6% osservata nel gruppo placebo (43) indipendentemente dalle variazioni del controllo metabolico e dei valori di pressione arteriosa.

Gli inibitori di DPP-4 costituiscono una promettente terapia per i pazienti anziani per via delle loro caratteristiche di efficacia, semplicità di dosaggio giornaliero in mono-somministrazione e basso rischio d'ipoglicemie. In aggiunta, il linagliptin offre il van-

taggio di un'eliminazione per via non-renale che può risultare particolarmente vantaggiosa nei pazienti anziani che presentano una riduzione della funzionalità renale correlata all'età. Per esplorare questa possibilità, una *post-hoc* pooled analisi contenente i dati raccolti da 7 trial randomizzati di fase III della durata di almeno 24 settimane ha valutato l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con linagliptin 5 mg/die in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali in pazienti con diabete tipo 2 di età ≥ 65 anni (44). In totale, 841 pazienti erano stati trattati con linagliptin e 490 placebo. L'età media era simile (71.1 vs. 70.9 anni, rispettivamente) come pure i livelli di HbA1c basali (8.0% vs. 8.1%, rispettivamente). Il 21% dei pazienti aveva una riduzione <60 ml/min del filtrato glomerulare e oltre l'80% dei pazienti era affetto da diabete da >5 anni. Nei pazienti trattati con linagliptin, la riduzione media di HbA1c aggiustata per gli effetti del placebo era -0.62% (P <0.0001) (Figura 5). Gli eventi avversi erano simili nei due gruppi di trattamento mentre l'incidenza d'ipoglicemia è stata inferiore nei pazienti trattati con linagliptin (21.4%) rispetto al placebo (25.7%) (44). Inoltre, in uno studio condotto in soggetti i con diabete tipo 2 anziani (≥ 70 anni) ed inadeguato controllo metabolico

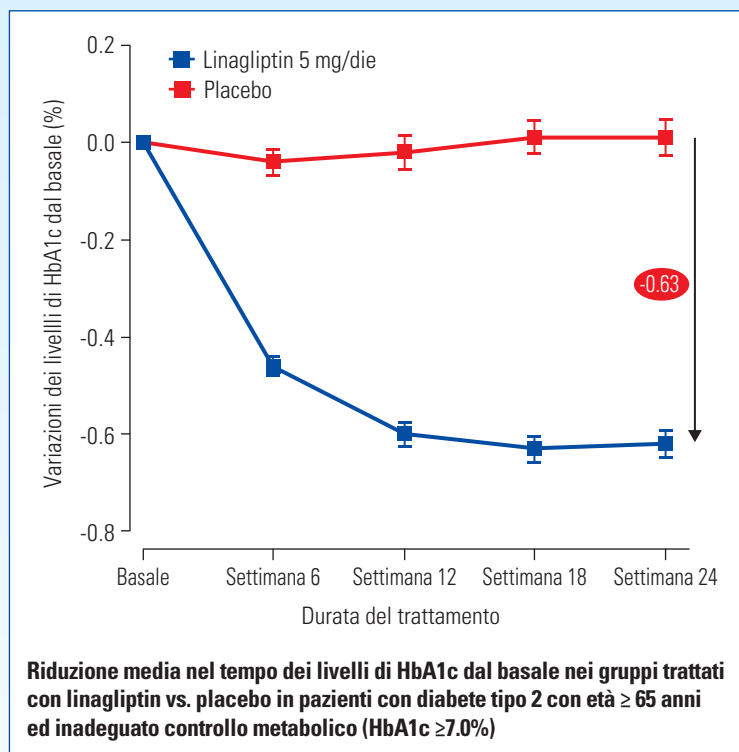


Figura 5

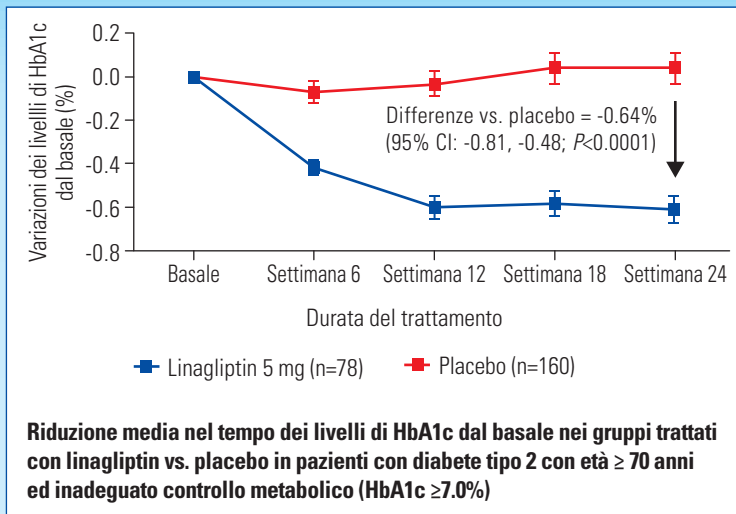


Figura 6

(HbA1c $\geq 7.0\%$) l'aggiunta di linagliptin 5 mg/die al trattamento con metformina e/o sulfonilurea e/o insulina basale ha indotto, dopo 24 settimane, una maggiore riduzione dei livelli di HbA1c (-0.61%) rispetto al placebo (+0.04%) ($P=0.0001$) (Figura 6) (45). Il trattamento con linagliptin risultava più efficace anche in un sottogruppo ($n=106$) di pazienti ≥ 75 anni (riduzione media di HbA1c aggiustata per gli effetti del placebo -0.73%; $P < 0.0001$). Nel gruppo in trattamento con linagliptin si osservava una riduzione ponderale di -0.2 kg rispetto a -0.6 kg del gruppo placebo. Episodi d'ipoglicemia si sono verificati nel 24.1% dei pazienti in trattamento con linagliptin e nel 16.5% dei pazienti in trattamento con placebo. Gli eventi si verificavano prevalentemente nei soggetti in concomitante trattamento con sulfonilurea e/o insulina. Un solo evento ipoglicemico grave è stato osservato in un soggetto in trattamento linagliptin in combinazione con metformina e sulfonilurea (45).

Questi dati suggeriscono che il trattamento con linagliptin dei pazienti anziani con diabete tipo 2 è ben tollerato e può migliorare in modo significativo il controllo metabolico senza rischio di gravi ipoglicemie anche in pazienti vulnerabili anziani in trattamento con sulfonilurea e insulina.

Sicurezza e tollerabilità

Una recente pooled analisi ha valutato la sicurezza e la tollerabilità di linagliptin analizzando i dati di 8 trial di fase III, randomizzati, in doppio cieco, della durata di almeno 12 settimane (46).

L'analisi ha incluso 3572 pazienti con diabete tipo 2 dei quali 1049 soggetti avevano ricevuto placebo e 2523 erano stati trattati con linagliptin alla dose di 5 mg/die in mono-terapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti. Un numero in-

feriore di pazienti trattati con linagliptin 5 avevano interrotto lo studio a causa di eventi avversi (2.2%) rispetto a quelli trattati con placebo (2.9%). L'incidenza complessiva di eventi avversi (AEs) o di eventi avversi seri (SAE) nei soggetti in trattamento con linagliptin era simile a quella dei soggetti trattati con placebo (AEs 55.8% rispetto 55.0%; SAE 2.8% rispetto 2.7%, rispettivamente). Gli eventi avversi che si verificavano con una frequenza $>2\%$ erano le infezioni (rinofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie urinarie), diarrea, mal di schiena, mal di testa e ipertensione arteriosa. I tassi complessivi di infezione sono stati 19.5% per linagliptin e 21.4% per il placebo. Tassi inferiori o simili di eventi avversi rispetto al placebo sono stati osservati con linagliptin per quanto riguarda infezioni delle alte vie respiratorie (3.3% vs.

4.9%), cefalea (2.9% vs. 3.1%), mal di schiena (2.0% vs. 2.6%), infezione delle vie urinarie (2.2% vs. 2.7%), patologie del sangue e del sistema linfatico (1.0% vs 1.2%), ipersensibilità (0.1% vs 0.1%), aumento degli enzimi epatici (0.1% e 0.1%) e aumento della creatinemia (0.0% e 0.1%). Il trattamento con linagliptin era associato ad un modesto aumento rispetto al placebo della frequenza rinofaringite (5.9% vs 5.1%) e tosse (1.7% vs 1.0%) (46).

Disturbi gastrointestinali sono stati osservati nel 10.5% dei pazienti trattati con linagliptin e nell'11.4% dei pazienti trattati con placebo. La diarrea è stato l'unico evento avverso gastrointestinale che si è verificato con un'incidenza $\geq 2\%$ (2.1% per linagliptin e placebo). Nel complesso, l'effetto di linagliptin sul peso è risultato neutro e non vi era alcuna evidenza di incremento ponderale con linagliptin (+0.3%) rispetto al placebo (+0.2%) (46).

L'incidenza di ipoglicemia è stata 8.2% per linagliptin e 5.1% per il placebo. Episodi di grave ipoglicemia sono stati riportati solo nel 0.2% dei pazienti in ciascun gruppo. L'incidenza leggermente più elevata d'ipoglicemie associato con linagliptin era quasi esclusivamente attribuibile alla terapia di combinazione con sulfonilurea. Negli studi in cui i pazienti ricevevano sulfonilurea, l'incidenza di ipoglicemia nei gruppi trattati con linagliptin rispetto al placebo è stata del 20.7% e del 13.3%, rispettivamente. Al contrario, negli studi dove il trattamento con sulfonilurea non era consentito, la frequenza di eventi ipoglicemici con linagliptin è stata molto bassa (0.6%) e simile al placebo (1.0%). L'incidenza di ipoglicemia con linagliptin è stato anche molto bassa anche nei pazienti vulnerabili, come gli anziani o quelli con insufficienza renale cronica (46).

Nell'analisi pooled non vi era alcun segnale di rischio per pancreatite acuta. Complessivamente, negli studi fino ad allora effettuati del programma di sviluppo clinico di linagliptin, si è osservato un tasso di incidenza di pancreatite di un caso ogni 538 anni-persona nei pazienti randomizzati a linagliptin rispetto a 0 in 433 anni-persona per quelli randomizzati al comparatore. Inoltre, i risultati di questa analisi pooled degli studi clinici con linagliptin sinora riportati mostrano una incidenza molto bassa di cancro sia nel braccio linagliptin (0.2%) e nel braccio placebo (0.5%) (46).

In conclusione, i dati di questa analisi di 8 trial clinici di fase III suggeriscono che linagliptin possiede un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello del placebo senza alcun segnale di allerta sotto il profilo della sicurezza.

Conclusioni

Linagliptin è un inibitore della DPP-4 recentemente approvato dalle autorità regolatorie per il trattamento del diabete tipo 2 sia in monoterapia, in pazienti non adeguatamente controllati con la dieta e l'esercizio fisico e per i quali la metformina non è tollerata o è controindicata, sia come terapia di combinazione, in associazione con metformina, sulfonilurea + metformina. Le caratteristiche comuni agli altri inibitori della DPP-4 comprendono l'efficacia terapeutica (15,16), la mono-somministrazione giornaliera per via orale, l'effetto neutro sul peso corporeo e un basso rischio di ipoglicemia (16). Come per gli altri inibitori della DPP-4, la somministrazione concomitante di linagliptin e di un secretagogo dell'insulina si associa ad un aumentato rischio di ipoglicemia e, pertanto, in questi casi è giustificata una riduzione della dose del secretagogo per evitare episodi di ipoglicemia. Nel complesso, l'evidenza clinica attualmente disponibile suggerisce che linagliptin è generalmente ben tollerato nella maggior parte dei pazienti, con un profilo di tollerabilità e sicurezza paragonabile a quelli di altri inibitori della DPP-4 e con un promettente profilo dal punto di vista cardiovascolare (47).

Una risposta definitiva sull'impatto del linagliptin sul rischio cardiovascolare sarà ottenuta dall'analisi dei risultati del trial randomizzato, in doppio cieco, denominato CAROLINA (An Active Comparator Cardiovascular Outcome Study of the DPP-4 Inhibitor Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk), disegnato per confrontare l'impatto di linagliptin 5 mg/die e di glimepiride 4 mg/die sugli eventi cardiovascolari in 6000 pazienti con diabete tipo 2 ad elevato rischio cardiovascolare (48).

E' da sottolineare, tuttavia, che il linagliptin ha un profilo unico di farmacocinetica con un forte legame con le proteine

e linagliptin è il solo inibitore di DPP-4 con una eliminazione non per via non-renale ma entero-epatica. Questo è un importante vantaggio per il gran numero di pazienti diabetici con insufficienza renale cronica anche grave. Inoltre, i pazienti più anziani a causa del declino progressivo con l'età della funzione renale potrebbero beneficiare di linagliptin. Linagliptin, unico nella classe degli inibitori di DPP-4, può essere utilizzato in modo sicuro in questi gruppi di pazienti senza aggiustamenti di dose e senza alcun monitoraggio della funzione renale.

Le linee guida dell'American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology raccomandano gli inibitori di DPP-4 come una delle scelte preferenziali per l'inizio della terapia nei pazienti con diabete mellito tipo 2 e livelli di HbA1c tra 6.5% e 7.5% o in combinazione con altri ipoglicemizzanti nei pazienti con livelli di HbA1c $\geq 7.6\%$ (47). Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) raccomanda di considerare gli inibitori di DPP-4 come terapia di seconda linea, al posto di una sulfonilurea, in pazienti a rischio significativo di ipoglicemia o delle sue complicanze; in particolare, gli anziani, gli individui con lavori più pericolosi, o coloro che vivono da soli possono trarre beneficio dal trattamento con inibitori della DPP-4 (50).

Bibliografia

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
2. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:492-8.
3. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1993;36:741-4.
4. Deacon CF, Hughes TE, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase IV inhibition potentiates the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1 in the anesthetized pig. *Diabetes*. 1998;47:764-9.
5. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:133-40.
6. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:542-550.
7. Åhrén B, Simonsson E, Larsson H, et al. Inhibition of di-

- peptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:869-75.
8. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 7-18.
9. Mentlein R, Gallwitz B, Schmidt WE. Dipeptidyl-peptidase IV hydrolyses gastric inhibitory polypeptide, glucagon-like peptide-1(7-36)amide, peptide histidine methionine and is responsible for their degradation in human serum. *Eur J Biochem*. 1993;214:829-835.
10. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2012;34: 993-1005.
11. Tradjenta (linagliptin) [package insert]. Ridgefield, Conn: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2011.
12. Gallwitz B. Linagliptin-a novel dipeptidyl peptidase inhibitor for type 2 diabetes therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2012;5:1-11.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
14. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
15. Scheen AJ. DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab*. 2012; 38:89-101 .
16. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*. 2012; 34:1247-1258.
17. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14: 1061-1072.
18. Fuchs H, Tillement JP, Urien S, et al. Concentration-dependent plasma protein binding of the novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor BI 1356 due to saturable binding to its target in plasma of mice, rats and humans. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61:55-62.
19. Fuchs H, Binder R, Greischel A. Tissue distribution of the novel DPP-4 inhibitor BI1356 is dominated by saturable binding to its target in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2009;30:229-40.
20. Hüttner S, Graefe-Mody EU, Withopf B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single oral doses of BI 1356, an inhibitor of dipeptidyl peptidase 4, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48:1171-1178.
21. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:786-794.
22. Blech S, Ludwig-Schwellinger E, Gräfe-Mody EU, et al. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:667-678.
23. Eckhardt M, Huel N, Himmelsbach F, et al. 3,5-Dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-ones: a class of potent DPP-4 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008;18:3158-62.
24. Gallwitz B. Small molecule dipeptidylpeptidase IV inhibitors under investigation for diabetes mellitus therapy. *Exp Opin Invest Drugs*. 2011;20:723-32.
25. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diab Obes Metab*. 2011;13 :939-946.
26. Horie Y, Kanada S, Watada H, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin: a 4-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japanese type 2 diabetes patients. *Clin Ther*. 2011;33: 973-89.
27. Friedrich C, Ring A, Brand T, Sennewald R, Graefe-Mody EU, Woerle HJ. Evaluation of the pharmacokinetic interaction after multiple oral doses of linagliptin and digoxin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;36:17-24.
28. Graefe-Mody EU, Padula S, Ring A, Withopf B, Dugi KA. Evaluation of the potential for steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the DPP-4 inhibitor linagliptin and metformin in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1963-72.
29. Graefe-Mody EU, Jungnik A, Ring A, Woerle HJ, Dugi KA. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin and pioglitazone in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48:652-61.
30. Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:258-267.
31. Barnett AH, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von

Eynatten M, Woerle HJ. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 1145-1154.

32. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, Maiorino MI, Chiodini P, Ceriello A, Giugliano D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Esposito Diabetes Obes Metab.* 2011;13:594-603.

33. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:65-74.

34. Haak T, Meinicke T, Jones R, Weber S, von Eynatten M, Woerle HJ. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14:565-574.

35. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1465-74.

36. Scheen AJ, Paquot N. Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin. *Lancet.* 2012 380:450-452.

37. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2010;27:1409-1419.

38. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 380:475-83.

39. Lewin AJ, Arvay L, Liu D, Patel S, von Eynatten M, Woerle HJ. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulphonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2012; 34:1909-1919.

40. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28:1352-1361.

41. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, von Eynatten M, Woerle HJ. Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; 36:237-244.

42. Alter ML, Ott IM, von Websky K, et al. DPP-4 inhibition on top of angiotensin receptor blockade offers a new therapeutic approach for diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2012;36:119-130.

43. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Eynatten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 2013; 36:3460-3468.

44. Patel S, Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Neubacher D, von Eynatten M, Woerle H-J. Safety and efficacy of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: evidence from 1331 individuals aged ≥65 years. *Diabetologia* 2012; 55:(Suppl 1): S351.

45. Barnett A, Huisman H, Jones R, Von Eynatten M, Patel S, Woerle H-J. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1413-23.

46. Schernthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle HJ, von Eynatten M. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:470-478.

47. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.

48. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Rationale and design of the CAROLINA Trial: An active comparator cardiovascular outcome study of the DPP-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes.* 2011;60 (Suppl 1):1103P.

49. Rodbard HW, Davidson JA, Garber AJ, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:540-559.

50. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2009. www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf. Accessed January 12, 2012.

Il grado di compenso glicemico influenza il rischio di decadimento cognitivo soltanto nei pazienti diabetici?

Glucose levels and risk of dementia

Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB
N Engl J Med. 2013;369(6):540-8

Ilaria Dicembrini

Il diabete rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, un'entità patologica dalle devastanti conseguenze sociali ed economico-sanitarie. Le evidenze scientifiche finora pubblicate hanno analizzato l'associazione tra metabolismo glicemico e demenza confrontando pazienti affetti da diabete con soggetti normotolleranti o con alterata tolleranza glicemica. Molti di questi studi hanno dato risultati inconsistenti, altri hanno mostrato una correlazione tra livelli elevati di emoglobina glicata o di glicemia postprandiale e parametri correlati alla demenza come il volume della regione ippocampale e la percentuale di decadimento cognitivo.

Questo studio prospettico di coorte analizza per la prima volta sia in pazienti diabetici sia in soggetti non diabetici, la possibile relazione tra rischio di demenza ed esposizione glicemica nel tempo di osservazione. A questo scopo sono stati raccolti sia i dati relativi ai dosaggi di glicemia a digiuno che quelli relativi ai valori di HbA1c, questi ultimi sono stati poi utilizzati per calcolare la glicemia media giornaliera. Combinando i valori di glicemia disponibili con i valori di glicemia media giornaliera è stata quindi ricavata una stima dell'esposizione glicemica per ciascun partecipante durante l'intero periodo di osservazione.

Lo studio include 2067 soggetti (839 uomini e 1228 donne), partecipanti all' Adult Changes in Thought (ACT), con un'età media iniziale di 76 anni; tra questi 232 soggetti risultavano diabetici. Il periodo medio di osservazione è stato di 6.8 anni. Il possibile sviluppo di demenza è stato valutato con frequenza biennale mediante il questionario di screening delle abilità cognitive. In presenza di un

punteggio inferiore a 85 sono stati eseguiti ulteriori approfondimenti clinici e test di valutazione psicometrica per confermare la diagnosi di demenza o di possibile o probabile demenza di Alzheimer. Come possibili fattori confondenti nello studio sono stati valutati anche i livelli di esercizio fisico, il profilo pressorio, l'abitudine tabagica e l'eventuale presenza di malattia coronarica, cerebrovascolare, scompenso cardiaco o fibrillazione atriale. Per ciascun paziente sono stati analizzati 17 misurazioni della glicemia e 5 dosaggi di emoglobina glicata.

Nei 5 anni precedenti all'arruolamento i valori mediani di glicemia sono risultati pari a 101 mg/dl (96-108) nel gruppo dei pazienti non diabetici ed a 175 mg/dl (153-198) nei diabetici. Durante il periodo di osservazione è stata registrata un'incidenza di demenza pari al 25.4% (numero di casi diagnosticati= 524) nell'intera coorte, corrispondente al 21.6 % e 26.1% tra i diabetici ed i non diabetici, rispettivamente. Il rischio di demenza aumentava all'aumentare dell'esposizione glicemica: nei pazienti non diabetici valori glicemici medi pari a 115 mg/dl aumentavano del 18% (Hazard ratio aggiustato: 1.18; 1.04-1.33) il rischio di sviluppare demenza rispetto a valori medi di 100 mg/dl, nei soggetti diabetici valori glicemici medi pari a 190 mg/dl (Hazard ratio aggiustato: 1.40; 1.12-1.76) aumentavano del 40% il rischio di demenza rispetto a quanto osservato con valori pari a 160 mg/dl.

Questo studio rivela quindi come nei non diabetici esista una corre-

L'esposizione glicemica aumenta il rischio di demenza nei pazienti anziani, indipendentemente dalla presenza di diabete.

lazione lineare continua tra esposizione glicemica e rischio di decadimento cognitivo (Fig. 1A). Dall'analisi dei risultati ottenuti nei pazienti diabetici emerge invece una curva a "J" che mostra un aumento progressivo del rischio di demenza sia per valori progressivamente sempre più elevati di glicemia media sia per valori progressivamente sempre più ridotti (Fig. 1B), in particolare tra i soggetti più anziani, tanto che una glicemia media giornaliera di 140 mg/dl mostra un aumento del rischio di decadimento cognitivo pari a circa il 30%. Le analisi di sensibilità non hanno documentato alcun effetto correlato al sesso, suggerendo invece un possibile coinvolgimento legato all'età dei partecipanti al momento dell'arruolamento.

Emerge chiaramente come limite dello studio, la possibile interferenza legata al fatto che i pazienti con decadimento cognitivo possano avere un deterioramento delle capacità di cura, con conseguente peggioramento del compenso glicemico stesso. Tuttavia i dati di correlazione emersi nella popolazione non diabetica

Nei pazienti diabetici la correlazione tra esposizione glicemica e rischio di decadimento cognitivo mostra una curva a "J" con un aumento progressivo del rischio di demenza sia per valori progressivamente sempre più elevati di glicemia media sia per valori progressivamente sempre più ridotti.

sembrano suggerire una possibile relazione causale diretta tra esposizione glicemica e rischio di demenza.

In conclusione, il profilo glicemico mostra un effetto rilevante sulla progressione del deterioramento delle abilità cognitive. Tale osservazione, considerando anche il progressivo invecchiamento della popolazione mondiale, suggerisce di riflettere sulla necessità di monitorare attentamente il compenso glicemico delle persone anziane, per identificare tempestivamente il possibile sviluppo di diabete, ed instaurare un trattamento che esponga il soggetto ad un basso rischio di ipoglicemie.

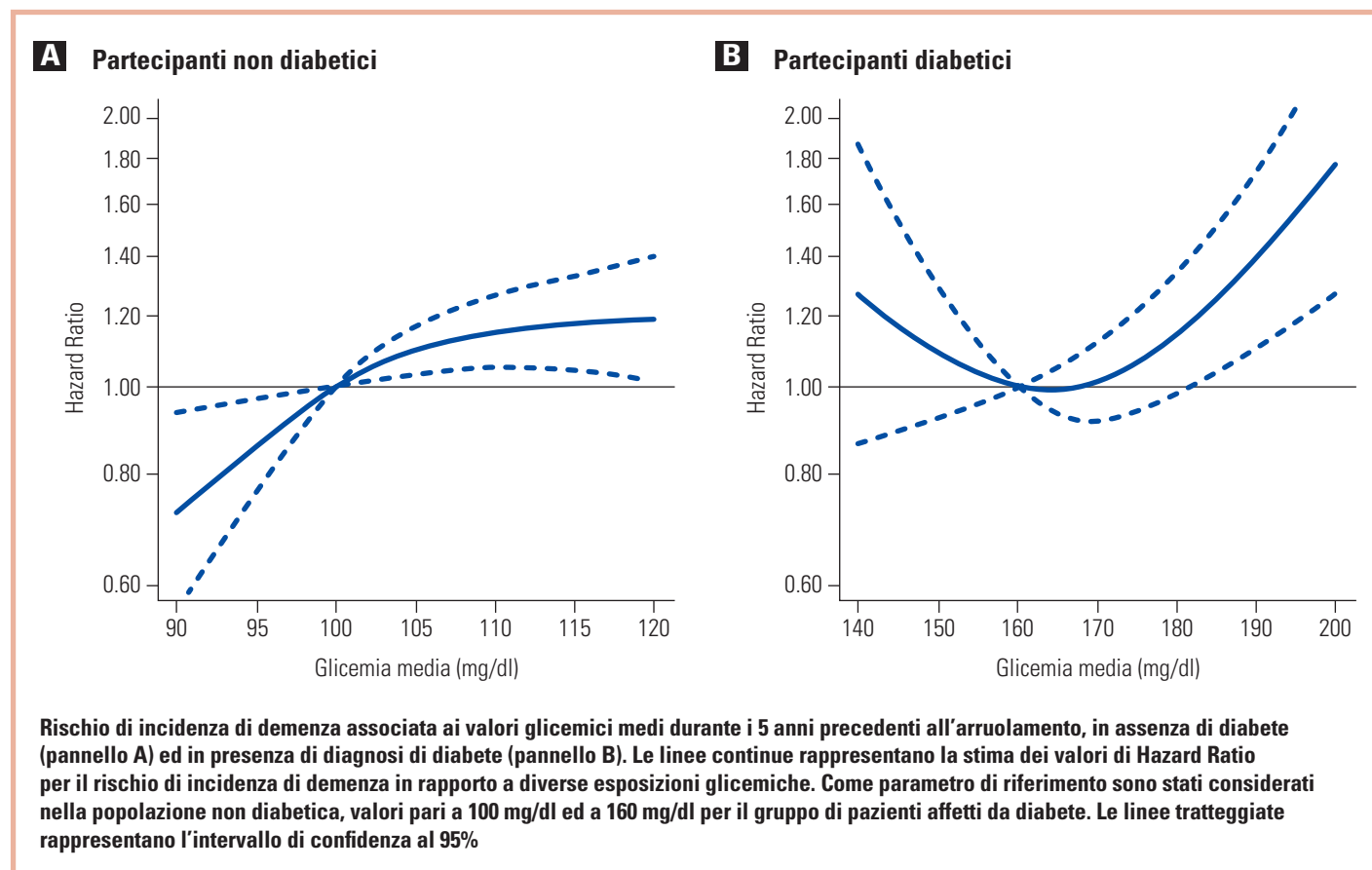


Figura 1

Tessuto adiposo o “tessuti adiposi”?

Passi avanti nella comprensione del fondamentale ruolo dei depositi adiposi nella regolazione del metabolismo

Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration

Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE
Nature Medicine 2013 19(10):1338-1345 doi:10.1038/nm.3324

Marta Letizia Hribal

La diffusione dell'obesità negli ultimi decenni ha richiamato grande attenzione sulla fisiologia del tessuto adiposo; infatti, mentre tradizionalmente si riteneva che il tessuto adiposo costituisse semplicemente un deposito di grassi, è ormai chiaro che esso svolge un ruolo metabolicamente attivo, contribuendo a controllare l'omeostasi dei nutrienti e gli equilibri energetici.

Recentemente inoltre è stata confermata, anche nell'uomo, la presenza di una nuova sottoclasse di adipociti, denominati adipociti beige, che possiedono la capacità, finora considerata specifica del grasso bruno-pessoché assente nell'uomo adulto-di aumentare la termogenesi, dissipando energia e che potrebbero quindi rappresentare un interessante target per terapie volte a prevenire l'obesità e le patologie ad essa correlate.

Un altro importante fattore che determina il ruolo metabolico del tessuto adiposo è la distribuzione dei depositi di grasso nei diversi distretti corporei; infatti individui obesi con una prevalenza di grasso viscerale presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare diabete di tipo 2 e patologie cardiovascolari rispetto a soggetti con ugual grado di obesità, ma una prevalenza di grasso sottocutaneo. I meccanismi con i quali il grasso si accumula ed aumenta in specifici distretti corporei ed i processi che regolano il differenziamento in adipociti “bianchi” o “beige” non

Il tessuto adiposo sottocutaneo ed il tessuto adiposo viscerale possono essere considerati due “mini-organismi” separati.

sono ancora completamente noti; gli autori dello studio qui presentato hanno generato un modello animale, denominato topo “AdipoChaser”, nel quale, grazie all'utilizzo di specifici marcatori intracellulari è possibile seguire nel tempo la formazione dei depositi di tessuto adiposo ed il destino dei singoli adipociti.

Wang e colleghi hanno osservato che nutrendo i topi AdipoChaser con una dieta ad elevato contenuto di grassi si osservava una prima fase di ipertrofia dei singoli adipociti; successivamente, prolungando la dieta, si assisteva invece alla formazione di nuove cellule adipose, prevalentemente a livello del grasso viscerale (Fig. 1A).

Essi hanno inoltre dimostrato che in seguito all'esposizione a basse temperature si osservava, esclusivamente nel tessuto adiposo sottocutaneo, la comparsa di numerosi adipociti beige, che non derivavano dalla trasformazione di adipociti pre-esistenti. Quando gli animali venivano riportati a temperature miti gli adipociti beige di neoformazione si trasformavano, perdendo la capacità di aumentare la termogenesi e divenendo classici adipociti bianchi; tale processo di trasformazione era reversibile se gli animali venivano nuovamente esposti a basse temperature (Fig. 1B).

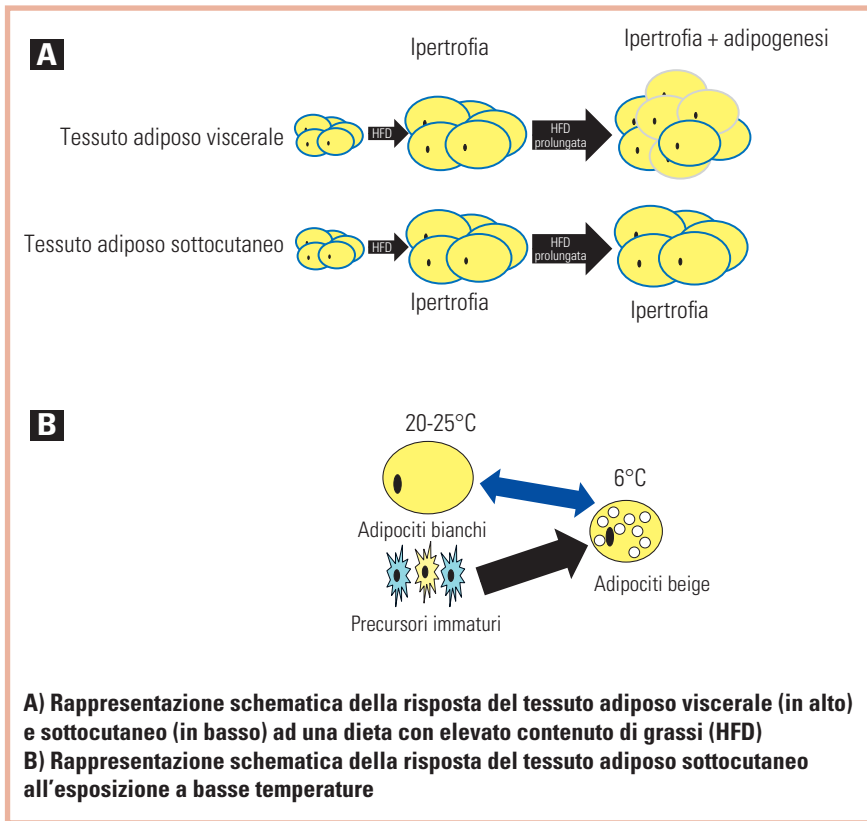


Figura 1

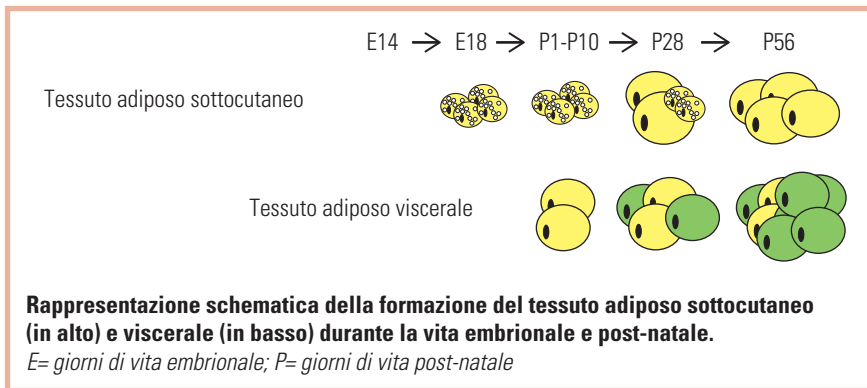


Figura 2

Gli adipociti "beige", un tipo cellulare con fenotipo intermedio tra adipociti bruni e bianchi, si formano per neogenesi in seguito ad esposizione a basse temperature.

Nel tessuto adiposo viscerale, invece, l'esposizione al freddo, anche per tempi brevi (circa 12 ore) induceva la formazione di nuove cellule di tessuto adiposo bianco, analogamente a quanto avveniva in seguito all'assunzione di una dieta con un elevato contenuto di grassi.

Gli autori hanno anche analizzato la formazione del tessuto adiposo durante lo sviluppo embrionale, osservando che mentre nel tessuto adiposo sottocutaneo il processo di differenziamento avveniva ad uno stadio precoce della vita embrionale, nel tessuto adiposo viscerale tale processo cominciava tardivamente e si poteva considerare completo solo nelle prime settimane di vita post-natale (Fig. 2).

I dati ottenuti grazie al modello murino Adipo-Chaser confermano che esistono importanti differenze tra i diversi depositi corporei di tessuto adiposo e tra i diversi tipi cellulari in essi presenti; il tessuto adiposo non andrebbe quindi più studiato come un insieme unitario, ma andrebbero considerati i diversi "mini organi" che lo compongono; in modo da poterne sfruttare le diverse caratteristiche specifiche, favorendo lo sviluppo di tessuto adiposo in grado di dissipare energia a scapito dei depositi inerti e metabolicamente sfavorevoli.

Rapporto neutrofili-linfociti: un nuovo predittore diagnostico e prognostico di retinopatia diabetica

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Quick and Reliable Predictive Marker in the Diagnose and the Severity of Diabetic Retinopathy

Ulu SM, MD, Dogan M, MD, Ahsen A, MD, Altug A, MD, Demir K, MD, Acarturk G, MD, Inan S, MD
Diabetes Technology & Therapeutics, Volume 15, Number 11, 2013

Mauro Rigato

La retinopatia rappresenta una complicanza cronica della malattia diabetica, con una prevalenza pari a circa il 33%, ed è in grado di compromettere l'acuità visiva dei pazienti, fino a quadri di completa cecità. La patogenesi della retinopatia non è completamente nota, tuttavia un ruolo fondamentale è svolto dalla flogosi microvascolare indotta dall'esposizione cronica a elevati valori glicemici. L'iperglicemia determina un aumento dello stress ossidativo dell'endotelio capillare, compromettendone l'integrità strutturale e funzionale, con conseguente ischemia retinica e proliferazione di neovasi (retinopatia proliferante). La conta leucocitaria, in particolare il rapporto tra numero assoluto di neutrofili e linfociti (N/L), rappresenta un marcatore di flogosi sistemica, al pari del dosaggio della proteina C reattiva ad alta sensibilità (hPCR), e sembra associato a un aumento del rischio di complicanze croniche micro e macro-vascolari.

Il presente studio prospettico caso-controllo si è posto l'obiettivo di valutare l'efficacia del rapporto N/L quale marcatore diagnostico e prognostico di retinopatia diabetica. Sono stati considerati 58 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, e 52 soggetti sani di controllo appaiati per sesso ed età. Al fine di quantificare il solo effetto pro-infiammatorio dell'iperglicemia sono stati esclusi tutti i pazienti affetti da comorbidità cardiologiche, nefrologiche ed epatologiche di rilievo, nonché da altre complicanze croniche del diabete, ad eccezione della retinopatia medesima. La severità di quest'ultima è stata quantificata mediante esame del fondo oculare, in accordo con i criteri dell'International Clinical

Retinopathy Disease Severity Scale. Questi distinguono tre forme di malattia: 1) assente, 2) non proliferante, di grado lieve, moderato e severo, 3) proliferante caratterizzata dalla genesi di nuovi capillari retinici. Il rapporto N/L è stato calcolato su sangue venoso periferico, dividendo il numero assoluto di neutrofili per quello dei linfociti.

I pazienti diabetici reclutati presentavano una durata media di malattia pari a 7.33 +/- 7.16 anni, e un valore di emoglobina glicata di 8.02 +/- 7.16 %. La prevalenza totale di retinopatia era del 44.5 % (n=24), di cui il 17.5% (n=18) non proliferante (5.8 % lieve, 7.8 % moderata, 3.9 % severa), e il 5.8% (n=6) proliferante. Il valore

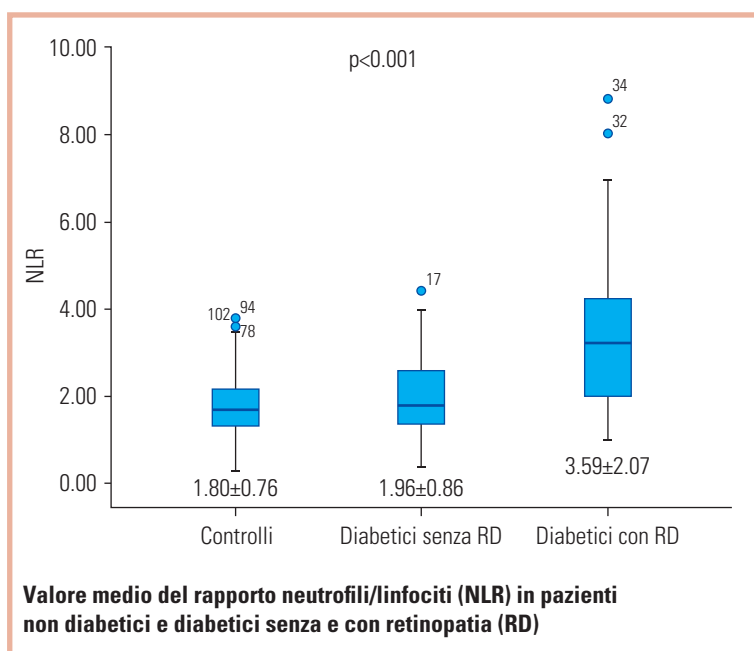


Figura 1

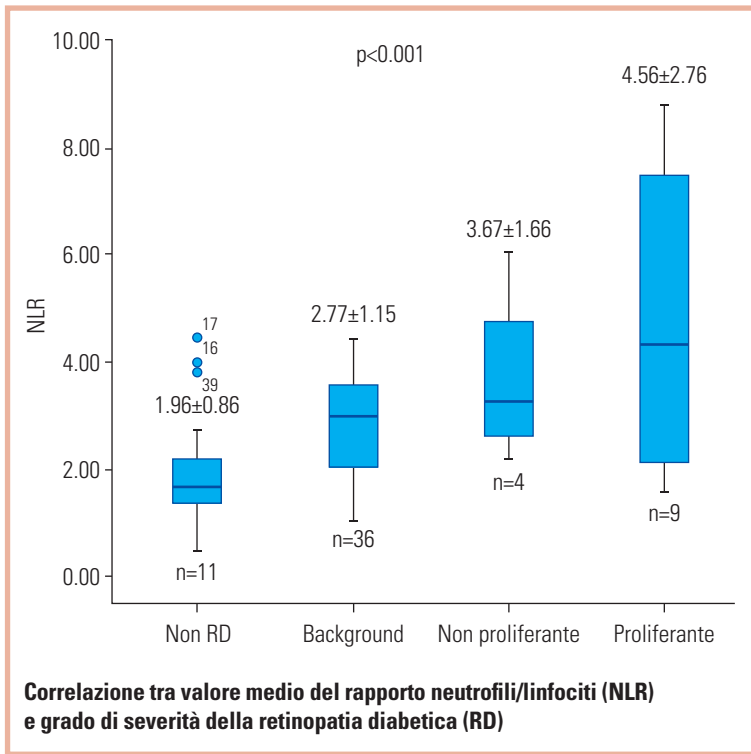


Figura 2

medio del rapporto N/L è risultato significativamente più elevato nei pazienti diabetici con retinopatia rispetto ai diabetici senza tale complicanza ($p<0.001$), che a loro volta presentavano un rapporto più alto rispetto ai controlli sani ($p<0.001$), [Fig. 1]. Il valore del rapporto N/L mostrava inoltre una correlazione lineare significativa con il grado di severità della retinopatia [Fig.2] e l'entità della flo-

La patogenesi della retinopatia diabetica riconosce la flogosi cronica determinata dall'iperglicemia, quale meccanismo principale.

Il rapporto neutrofili/linfociti, un accurato marcatore di flogosi cronica, si è dimostrato un buon predittore diagnostico e prognostico di retinopatia diabetica.

gosi sistemica, stimata dal dosaggio di hPCR. L'analisi multivariata ha evidenziato inoltre una correlazione significativa tra retinopatia e glicemia a digiuno, emoglobina glicata, durata del diabete e numero assoluto di linfociti ($p<0.001$). Nonostante numerosi studi abbiano ipotizzato un ruolo dell'infiammazione cronica di basso grado nella patogenesi delle complicanze cardiovascolari e micro-vascolari della malattia diabetica, tra cui retinopatia, nefropatia, neuropatia, questo studio ha dimostrato per la prima volta come il rapporto tra neutrofili e linfociti, un semplice e accurato indicatore di flogosi cronica, sia significativamente più elevato nei diabetici con retinopatia rispetto a quelli senza, correlando inoltre con la severità di tale complicanza. Le evidenze qui presentate suggeriscono di utilizzare questo semplice parametro per individuare i soggetti diabetici a maggior rischio di sviluppo e progressione di retinopatia, anche in considerazione della rapidità e del basso costo della metodica.