

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno I - N. 4, 2012
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3

a cura del Board Scientifico

4

Survey Beyond Glycemia

LEADING ARTICLE

Il diabete mellito nell'anziano

Giuseppe Paolisso

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5

Dipeptidyl Peptidase-4 Modulates Left Ventricular Dysfunction in Chronic Heart Failure via Angiogenesis-Dependent and -Independent Actions
Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, Monji A, Mitsui T, Takatsu M, Cheng XW, Okumura T, Hirashiki A, Nagata K, Murohara T

Riccardo Candido

7

Cardiometabolic Correlates and Heritability of Fetuin-A, Retinol-Binding Protein 4, and Fatty-Acid Binding Protein 4 in the Framingham Heart Study
Kaess BM, Enserro DM, McManus DD, Xanthakis V, Chen MH, Sullivan LM, Ingram C, O'Donnell CJ, Keaney JF, Vasani RS, and Glazer NL

Marta Letizia Hribal

9

Should the Hemoglobin A1c Diagnostic Cutoff Differ Between Blacks and Whites?
A Cross-sectional Study
Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC

Angelica Galli

11

MicroRNAs contribute to compensatory β cell expansion during pregnancy and obesity
Jacovetti C, Abderrahmani A, Parnaud G, Jonas JC, Peyot ML, Cornu M, Laybutt R, Meugnier E, Rome S, Thorens B, Prentki M, Bosco D, Regazzi R

Cecilia Morgantini

13

Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomized clinical trials
Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, Crowe FL, Farmer AJ, Harrison S, Hirst JA, Home P, Kahn SE, McLellan JH, Perera R, Plüddemann A, Ramachandran A, Roberts NW, Rose PW, Schweizer A, Viberti G, Holman RR

Eleonora Russo

Beyond Glycemia

Anno I - N. 4, 2012
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 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
Ilaria Dicembrini
Patrizia Di Fulvio
Alessio Filippi
Angelica Galli
Marta Letizia Hribal
Cecilia Morgantini
Eleonora Russo

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 ©2012 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

Quello che state leggendo è il 4° numero di questo nuovo strumento di comunicazione e di aggiornamento scientifico in diabetologia.

È vero che tante sono le iniziative di informazione e divulgazione in diabetologia, ma questa in particolare, con il doppio canale informativo rivista-web, con una particolare attenzione a “catturare”, commentare e ritrasmettere i dati più nuovi e stimolanti, riteniamo abbia caratteristiche peculiari che speriamo abbiano incontrato il vostro apprezzamento. Tuttavia, nell’ottica di una evoluzione ulteriore di questa iniziativa e di renderla il più possibile attenta a soddisfare le esigenze di chi ci legge, è in preparazione una survey di gradimento (proposta a pag. 4), che sarà a disposizione degli utenti sul sito www.beyondglycemia.com a partire dal 15 gennaio 2013.

Come per le uscite precedenti, anche in questo numero di Beyond Glycemia abbiamo selezionato degli articoli originali particolarmente stimolanti ed innovativi, pubblicati recentemente sulle maggiori riviste internazionali di interesse cardiovascolare, inter-

nistico, endocrinologico e diabetologico, per proporvi spunti di approfondimento nell’ambito della terapia, della epidemiologia e della ricerca di base in diabetologia.

Il Leading Article di questo numero è invece dedicato al diabete nell’anziano: oggi i soggetti con età uguale o superiore a 75 anni rappresentano circa un terzo della popolazione e “la diagnosi e soprattutto il trattamento del diabete tra gli anziani non sono sempre così facili come nel soggetto adulto, tanto che richiedono un approccio flessibile ed unico nel suo genere”. E quindi passando attraverso gli aspetti fisiopatologici e le peculiarità cliniche in questi pazienti, vengono proposti target glicemici e approcci terapeutici adeguati. Una attenzione particolare, nel soggetto anziano, viene riservata alle problematiche ed ai rischi connessi con l’ipoglicemia, elemento da considerare sempre ai fini di una condotta medica sicura nel trattamento del diabete (argomento già ampiamente approfondito nel Leading Article del numero 2). Vi lasciamo alla lettura augurandovi un proficuo e sereno anno nuovo.

Il Board Scientifico

Gentilissimo lettore,

***Le chiediamo pochi minuti del Suo tempo per aiutarci,
attraverso poche risposte ad un questionario online,
a migliorare il nostro giornale ed il nostro website***

***RingraziandoLa anticipatamente per il Suo contributo,
di seguito Le indichiamo l'indirizzo web a cui collegarsi***

www.beyondglycemia.com

La redazione

Dipeptidyl Peptidase-4 Modulates Left Ventricular Dysfunction in Chronic Heart Failure via Angiogenesis-Dependent and -Independent Actions

Shigeta T, Aoyama M, Bando YK, Monji A, Mitsui T, Takatsu M, Cheng XW, Okumura T, Hirashiki A, Nagata K, Murohara T
Circulation 2012; 126:1838-1851

Riccardo Candido

L'enzima dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), una serina proteasi di 766 amminoacidi che fa parte della famiglia delle prolil-oligo-peptidasi, è espresso sulla superficie delle cellule endoteliali ed epiteliali e nell'uomo è particolarmente rappresentato nell'intestino, nel midollo osseo, nel rene e nel sistema cardiocircolatorio (cuore e vasi). La DPP-4 è inoltre espressa anche a livello del sistema immunitario (cellule T, cellule B e cellule "natural killer") e ne esiste una forma solubile particolarmente presente nel plasma. La funzione primaria della DPP-4 è quella di rimuovere selettivamente dipeptidi N-terminali da diverse molecole bioattive quali ormoni incretinici, chemochine angiogeniche, citochine pro-infiammatorie, collagene denaturato e peptide natriuretico cerebrale (BNP). In questi ultimi anni la DPP-4 è stata particolarmente studiata come bersaglio farmacologico nella cura del diabete mellito. Infatti è stato dimostrato che l'inibizione dell'enzima da parte di farmaci così detti DPP-4 inibitori è in grado di prevenire la degradazione del GLP-1 portando ad un aumento della sua attività insulinotropica e dunque ad un miglioramento del controllo glicemico in soggetti con diabete mellito tipo 2. Più recentemente è stato dimostrato che l'espressione e l'attività della DPP-4 possono essere modulate da diverse condizioni patologiche come il diabete mellito, le neoplasie maligne e le patologie infiammatorie. Alcune evidenze suggeriscono che la DPP-4 possa essere coinvolta anche nella patogenesi delle

malattie cardiovascolari; studi pre-clinici hanno dimostrato infatti che la sua inibizione è in grado di ridurre la mortalità ed il rimodellamento miocardico dopo infarto acuto del miocardio. Mancano invece evidenze sul possibile ruolo della DPP-4 nella patogenesi dello scompenso cardiaco. Per cercare di chiarire questo ultimo aspetto Shigeta e collaboratori hanno condotto uno studio il cui obiettivo era quello di chiarire il ruolo della DPP-4 nel rimodellamento cardiaco e nella disfunzione ventricolare sinistra, utilizzando due differenti modelli sperimentali murini: uno rappresentato da ratti diabetici e l'altro da ratti sottoposti

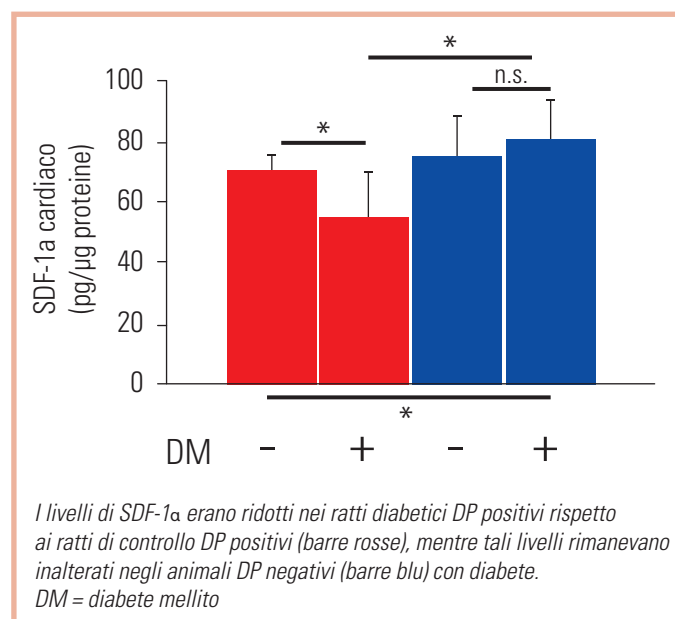


Figura 1

a sovraccarico pressorio attraverso coarizzazione aortica. Gli autori hanno dimostrato che l'induzione del diabete promuoveva l'attivazione della DPP-4 portando ad una riduzione della concentrazione del fattore 1α derivato dalla cellule stromali (SDF- 1α) con conseguente inattivazione delle sue capacità angiogeniche. Contemporaneamente i ratti diabetici presentavano una disfunzione diastolica caratterizzata da un aumento della fibrosi interstiziale causata, almeno in parte, da un aumento, indotto dalla DPP4, del rapporto tra metalloproteasi 2 e inibitore tissutale della medesima. Negli stessi animali la soppressione genetica o farmacologica della DPP-4 era in grado di prevenire la microvasculopatia dipendente dalla riduzione del SDF- 1α e la disfunzione diastolica associate al diabete. Nei ratti con sovraccarico pressorio si osservava una disfunzione diastolica che era prevenuta dalla ini-

bizione della DPP-4 attraverso un meccanismo GLP-1/cAMP dipendente diverso da quello osservato nel diabete. Infine gli stessi autori hanno dimostrato che nei soggetti con scompenso diastolico l'attività della DPP-4 nelle vene periferiche era aumentata e correlava con quella rilevata a livello del seno coronarico e con le alterazioni ecocardiografiche. Gli autori concludono pertanto sottolineando come l'inibizione della DPP-4 sia in grado di prevenire la disfunzione diastolica sia attraverso l'inibizione dell'induzione dell'angiogenesi che attraverso meccanismi indipendenti. Il presente studio ha messo in luce per la prima volta il ruolo della DPP-4 nella patogenesi della disfunzione diastolica ed ha ipotizzato che la determinazione dei livelli circolanti di DPP-4 possa essere un potenziale biomarker per il monitoraggio dello scompenso cardiaco diastolico.

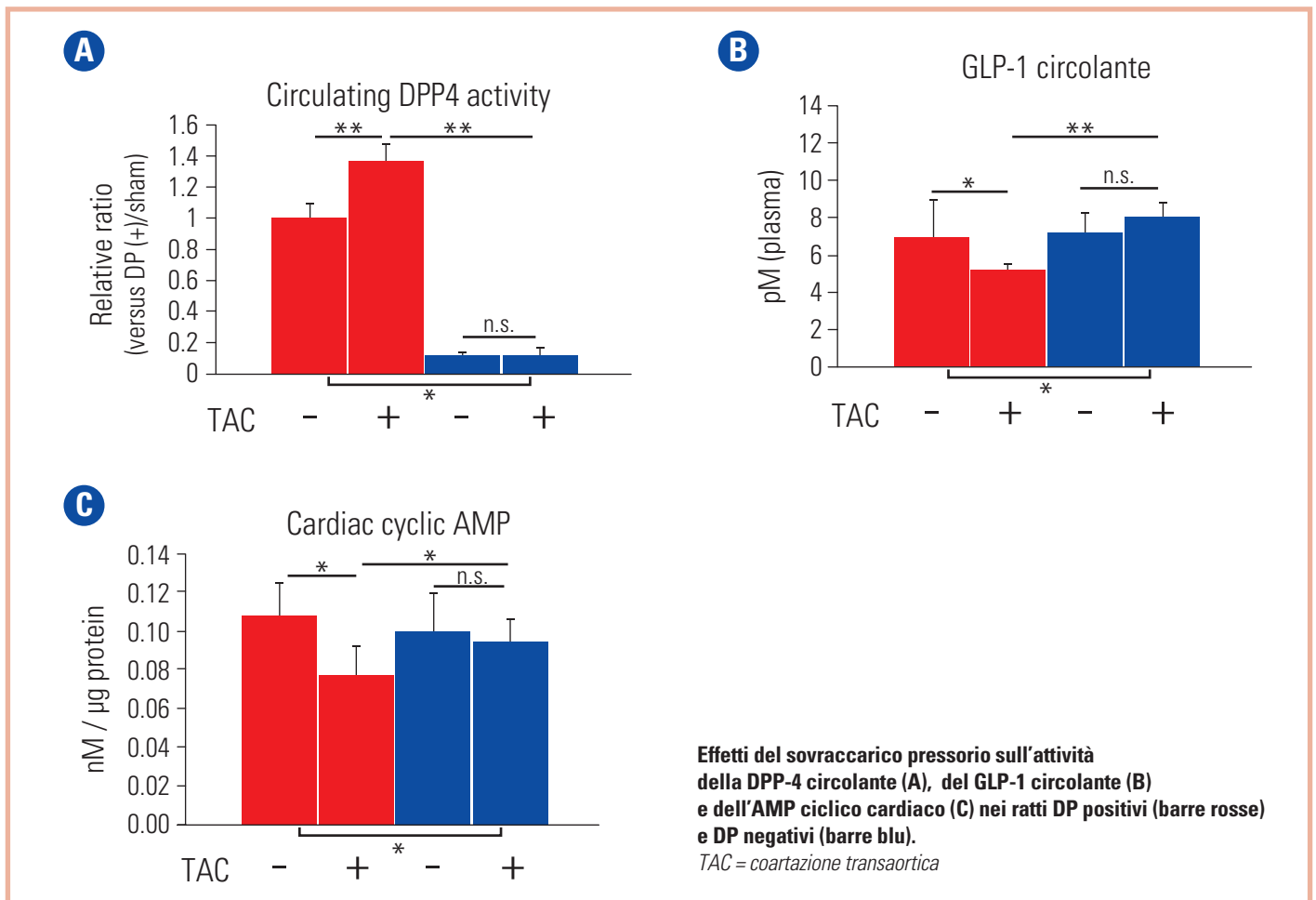


Figura 2

Cardiometabolic Correlates and Heritability of Fetuin-A, Retinol-Binding Protein 4, and Fatty-Acid Binding Protein 4 in the Framingham Heart Study

Kaess BM, Enserro DM, McManus DD, Xanthakis V, Chen MH, Sullivan LM, Ingram C, O'Donnell CJ, Keaney JF, Vasan RS, and Glazer NL
J Clin Endocrinol Metab, October 2012, 97(10):E1943-E1947

Marta Letizia Hribal

La sindrome metabolica (MetS) è una patologia complessa che comprende una serie di alterazioni metaboliche, quali l'insulino-resistenza e l'obesità, ed è associata ad un aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari. La sempre maggiore diffusione della MetS e dell'obesità, a livello mondiale, rende estremamente importante l'individuazione di nuovi strumenti terapeutici e diagnostici che permettano di prevenirla o rallentare la progressione. Negli ultimi anni sono state individuate diverse molecole circolanti, rilasciate dal tessuto adiposo o dal fegato, coinvolte nella patogenesi dell'obesità e dell'insulino-resistenza; si è quindi ipotizzato che le concentrazioni plasmatiche di tali molecole potessero essere alterate in soggetti con MetS e che esse fossero perciò potenzialmente utilizzabili quali biomarcatori per valutare la presenza della malattia e/o il suo decorso. Gli autori dello studio qui riassunto hanno concentrato la loro attenzione su tre di queste molecole per le quali esistono evidenze preliminari di una associazione con la MetS: la fetuina-A, la proteina legante il retinolo 4 (RBP-4) e la proteina legante gli acidi grassi 4 (FABP-4). La fetuina-A è rilasciata a livello epatico ed è stato dimostrato che essa interferisce con l'attivazione del segnale intracellulare dell'insulina, la RBP-4 è rilasciata sia dal tessuto adiposo che dal fegato ed è in grado di promuovere la gluconeogenesi, la FABP-4, infine, è pro-

dotta dagli adipociti ed è presente in circolo ad elevate concentrazioni. In questo studio sono state valutate le concentrazioni plasmatiche dei tre potenziali biomarcatori di MetS in 3658 soggetti appartenenti alla coorte del "3rd generation Framingham Heart Study". Questa coorte è costituita da figli di soggetti reclutati nell'ambito del "Framingham Offspring Study", i partecipanti a tale studio erano a loro volta figli di soggetti originariamente inclusi nel primo "Framingham Heart Study", un ampio studio di popolazione volto ad individuare fattori di rischio cardiovascolare, iniziato nel 1948. Il reclutamento del "3rd generation Framingham Heart Study" è stato condotto dal 2002 al 2005 ed i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ogni 3-4 anni ad un esame

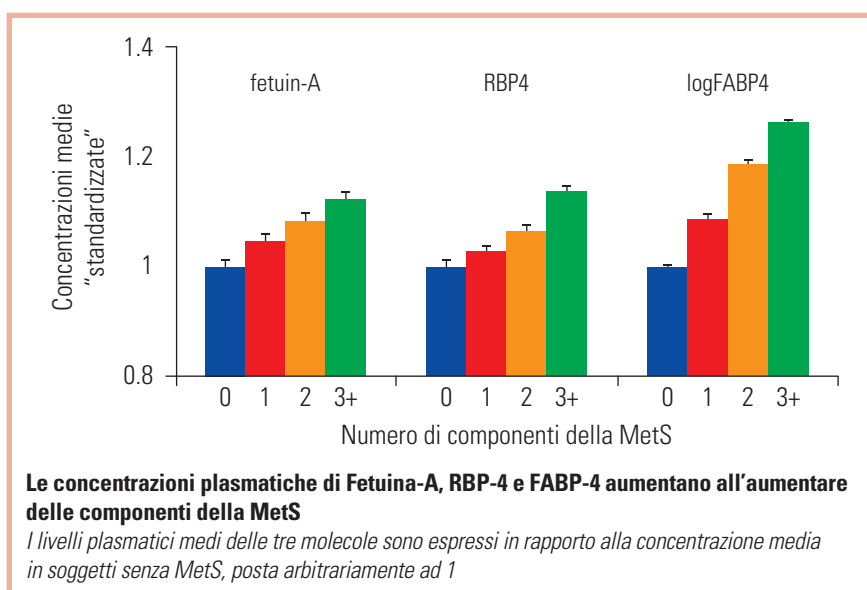


Figura 1

clinico completo con valutazione dei parametri metabolici e cardiovascolari. I soggetti appartenenti alla coorte del “3rd generation Framingham Heart Study” avevano un’età media di $40 \pm 8,7$ anni e un indice di massa corporea di $26,8 \pm 5,5$ kg/m²; solamente il 2,7% dei soggetti inclusi nello studio era affetto da diabete di tipo 2, mentre il 22,2% presentava un’alterata tolleranza glicidica, il 20,5% aveva la MetS ed il 15,7% era iperteso. Per tutti e tre i biomarcatori analizzati è stato osservato un dimorfismo sessuale; i livelli di fetuina-A e di FABP-4 erano infatti significativamente più alti nelle donne, al contrario la concentrazione plasmatica di RBP-4 era più elevata negli uomini. I livelli circolanti delle tre proteine mostravano, inoltre, una modesta ereditabilità. Per

tutti e tre i biomarcatori si osservava invece una significativa associazione con il grado di insulino-resistenza e con la prevalenza di sindrome metabolica e le concentrazioni plasmatiche delle tre proteine aumentavano all’aumentare delle componenti di MetS presenti in un soggetto (Fig.1). Per nessuna delle tre molecole analizzate è stata invece riscontrata un’associazione con l’incidenza di diabete di tipo 2; tale risultato può però essere dovuto al basso numero di soggetti diabetici presente nella coorte. I profili di associazione tra i singoli biomarcatori e le singole componenti della MetS non erano sovrapponibili; le diverse correlazioni sono riportate in Tabella 1. Tale osservazione suggerisce che i tre biomarcatori riflettano diversi aspetti della MetS e che possano quindi

fornire informazioni complementari tra loro. In particolare è interessante notare che, benché tale proteina sia stata precedentemente associata a condizioni di obesità, l’associazione tra RBP-4 e indice di massa corporea era moderata e si perdeva in seguito a correzione dei dati per età e sesso; i livelli circolanti di RBP-4 risultavano invece associati con la concentrazione non solo di trigliceridi e colesterolo totale, ma anche di colesterolo-HDL; ciò suggerisce che RBP-4 possa intervenire in diverse fasi della regolazione del metabolismo lipidico, con meccanismi apparentemente complessi che dovranno essere approfonditi in successivi studi. In conclusione, i dati ottenuti dal presente studio costituiscono una solida base per studiare possibili applicazioni cliniche dei tre biomarcatori analizzati; considerate infatti le dimensioni della coorte analizzata e l’affidabilità dei dati clinici raccolti nell’ambito del “Framingham Heart Study” si può considerare assodato che esista un’effettiva correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di fetuina-A, RBP-4 e FABP-4 e la MetS; rimane tuttavia da valutare, e questo aspetto rappresenta il principale limite dello studio, se la misurazione dei livelli circolanti delle tre molecole abbia un’utilità diagnostica o prognostica. E’ necessario inoltre sottolineare che, benché le tre molecole qui analizzate siano state scelte sulla base di precedenti dati di letteratura che suggerivano una loro possibile associazione con la MetS, esistono numerose altre proteine rilasciate dal tessuto adiposo o dal fegato che potrebbero essere dei biomarcatori altrettanto validi o addirittura migliori.

		Intervallo di confidenza	P
V. dip: Fetuina A			
Età	-23,7	-29,4,-18	<0,0001
Sesso maschile	-32,9	-44,5,-21,2	<0,0001
Trigliceridi	11,6	5,2, 18	0,0004
Indice massa corporea	15,3	8,8, 21,8	<0,0001
Assunzione di alcool	-8,4	-13,3, -3,5	0,0008
V. dip: RBP-4			
Età	-0,71	-1,1,-0,32	0,0004
Sesso maschile	4,31	3,38, 5,04	<0,0001
Trigliceridi	3,07	1,92,4,23	<0,0001
HDL	1,75	1,22, 2,27	<0,0001
Colesterolo totale	1,07	0,56, 1,58	<0,0001
Pressione sistolica	0,66	0,3, 1,02	0,0003
Ipertensione	2,91	1,58,4,23	<0,0001
eGFR	-2,12	-2,47,-1,77	<0,0001
Assunzione di alcool	1,75	1,32, 2,18	<0,0001
V. dip: FABP-4			
Età	0,074	0,060,0,088	<0,0001
Sesso maschile	-0,411	-0,438,-0,384	<0,0001
Trigliceridi	0,017	0,002,0,032	0,028
Indice massa corporea	0,278	0,262, 0,293	<0,0001
HDL	-0,054	-0,069,-0,038	<0,0001
Colesterolo totale	0,028	0,013,0,042	0,0002
Pressione diastolica	0,017	0,003, 0,031	0,0173
Ipertensione	0,085	0,041,0,128	<0,0001
eGFR	-0,036	-0,049, -0,024	<0,0001

V. dip = variabile dipendente; HDL = lipoproteine ad alta densità; eGFR = velocità filtrazione glomerulare

Principali correlazioni tra le concentrazioni plasmatiche medie di fetuina-A, RBP-4 e FABP-4 ed i parametri metabolici dei 3658 soggetti inclusi nello studio

Tabella 1

Il diabete mellito nell'anziano

Giuseppe Paolisso

Introduzione

L'aspettativa media di vita così come la prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nel mondo sono in continuo e progressivo aumento (1). Studi epidemiologici indicano che più del 20% degli adulti di età superiore ai 65 anni è affetto da diabete mellito (2). Si stima che negli Stati Uniti, nelle prossime decadi, i soggetti anziani costituiranno la maggior parte dei pazienti diabetici e tra questi i soggetti di età uguale o superiore ai 75 anni rappresenteranno circa il 30% di tutti i casi (3). La diagnosi e soprattutto il trattamento del diabete tra gli anziani non sono sempre così facili come nel soggetto adulto, tanto che richiedono un approccio flessibile ed unico nel suo genere. Gli anziani, infatti, rappresentano un gruppo eterogeneo di popolazione; ci sono gli anziani in buono stato di salute e poi ci sono quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile e frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico (4). Pertanto l'approccio terapeutico così come il target glicemico devono tener conto delle comorbidità, dello stato funzionale e della aspettativa di vita, tanto che le scelte terapeutiche non sono sempre univoche ed uniformi. La terapia ipoglicemizzante nell'anziano dovrebbe puntare essenzialmente al raggiungimento di un controllo glicemico che eviti le complicanze acute del diabete, come l'iperglicemia sintomatica e l'ipoglicemia e non ponga i pazienti a rischio di seri effetti collaterali con conseguente peggioramento della qualità di vita.

Aspetti fisiopatologici del diabete mellito nell'anziano

Il diabete mellito è una malattia a patogenesi molto complessa, alle cui manifestazioni concorrono sia fattori genetici che am-

bientali. La riduzione della secrezione insulinica e l'incremento della resistenza periferica all'insulina giocano un ruolo determinante nella fisiopatologia del diabete mellito nel soggetto anziano (5). Con l'avanzare dell'età si assiste ad una progressiva riduzione della secrezione insulinica come è stato dimostrato da numerosi studi condotti sia in modelli animali che nell'uomo (5). Con l'invecchiamento diversi fattori contribuiscono a tale riduzione tra cui la perdita della sensibilità della beta cellula pancreatica ai livelli circolanti di incretine (quali GIP e GLP-1) (6), la riduzione età correlata della funzione mitocondriale (7), l'aumento dello stress ossidativo (7) e la perdita della secrezione insulinica stimolata dal glucosio (8). La normale funzione beta-cellulare dipende essenzialmente dall'integrità dei meccanismi che regolano la sintesi e il rilascio dell'insulina, nonché dalla massa complessiva delle cellule beta pancreatiche. Il regolatore più importante della secrezione dell'ormone, tuttavia, è il glucosio, anche se numerosi altri nutrienti, così come vari ormoni, neurotrasmettitori e farmaci possono influenzarne il rilascio (9,10). Alla riduzione della secrezione insulinica, si accompagna nel soggetto anziano un aumento del grado di insulino-resistenza che si traduce in una riduzione dell'azione insulinica con conseguente aumento della produzione epatica e riduzione della utilizzazione di glucosio (11). Tra le principali cause di insulino-resistenza nell'anziano quelle ampiamente note e descritte sono quattro: cause antropometriche età dipendenti, variazioni età-correlate dello stile di vita, cause neuro-ormonali e cause iatrogene. Con l'avanzare dell'età, infatti, si assiste ad un progressivo rimodellamento della composizione corporea con una riduzione della massa magra (metabolicamente attiva), un aumento assoluto e relativo del tessuto adiposo ed un incremento del contenuto intraepatico ed intra-

muscolare di trigliceridi (12). Tale redistribuzione dei rapporti tra massa magra e tessuto adiposo crea una situazione sfavorevole dal punto di vista metabolico responsabile dell'alterata omeostasi glucidica. Le variazioni dello stile di vita sono senza alcun dubbio di prioritaria importanza nel soggetto anziano. Infatti è di comune osservazione che con il progredire dell'età vi è una riduzione significativa del grado di attività fisica. Tale riduzione è in parte dovuta alla naturale tendenza che i soggetti anziani hanno alla sedentarietà ma anche a comorbidità associata ad un grado variabile di disabilità (con relativa riduzione della mobilità) che può instaurarsi nel paziente anziano. Un'altra variazione particolarmente significativa riguarda la dieta che nel soggetto anziano tende ad essere povera di fibre e ricca di carboidrati semplici e di grassi saturi. Tra le cause neuro-ormonali dobbiamo annoverare in particolar modo la riduzione dei livelli plasmatici di Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) e di Diedo-Epiandrosterone Solfato (DHEAS) che contribuiscono a migliorare la sensibilità insulinica. Pur tuttavia l'avanzare dell'età, la riduzione del grado di attività fisica e le variazioni antropometriche sono tutte condizioni che influiscono negativamente sui valori dei tali livelli ormonali che quindi possono avere un ulteriore impatto negativo sulla sensibilità insulinica. Sicuramente però tra le cause di insulino-resistenza che sembrano avere una certa peculiarità in età geriatrica vi sono le problematiche iatrogene. In particolar modo, il prolungato uso di farmaci quali i diuretici tiazidici ed i cortisonici sono senza alcun dubbio causa di turbe funzionali importanti dell'omeostasi glucidica che con il passare del tempo ed in soggetti molto anziani possono dar luogo ad un diabete clinicamente manifesto.

Peculiarità cliniche del paziente anziano diabetico

Gli anziani possono essere distinti in tre categorie: anziani giovani tra i 65 ed i 75 anni; anziani veri di età compresa tra i 76 e gli 85 anni; grandi anziani di età oltre gli 85 anni. L'anziano presenta peculiarità che condizionano l'approccio assistenziale sia dal punto di vista clinico

che organizzativo. Tali peculiarità si sintetizzano nei termini di cronicità, fragilità e disabilità, che si traducono a loro volta in elevata morbilità e ridotta qualità e aspettativa di vita. Tra gli anziani è estremamente frequente la cosiddetta sindrome clinica da fragilità (Figura 1). Essa esprime una condizione di estrema instabilità omeostatica che mette l'anziano a rischio di gravi complicanze, perdita dell'autosufficienza, istituzionalizzazione e morte anche per eventi di per sé di modesta entità. Il paziente geriatrico fragile può essere definito come un individuo affetto da particolari patologie o pluripatologie che sommate ad una serie di fattori, ambientali, sociali, economici, familiari e psicologici possono causare una perdita di autonomia, disabilità, comorbidità e mortalità (13,14).

La diagnosi di diabete mellito nel paziente anziano, specie se fragile, molto spesso viene posta in ritardo sia per la presentazione del quadro clinico sia per le atipie dei sintomi e/o per la presenza di patologie concomitanti confondenti. Infatti, spesso i pazienti anziani non presentano i sintomi tipici dell'iperglicemia; i principali segni e sintomi del diabete, quali glicosuria e polidipsia, si presentano per lo più sfumati o addirittura possono essere del tutto assenti (15). Come è noto, con l'invecchiamento si assiste ad un innalzamento età-dipendente della soglia di filtrazione renale che ovviamente non permette al glucosio di comparire nelle urine quando il valore della glicemia è uguale o di poco superiore a 180 mg/dl. Inoltre, il diabete stesso può accelerare il fisiologico invecchiamento della funzione renale, aggravato poi dall'uso dei farmaci, portando ad una progressiva

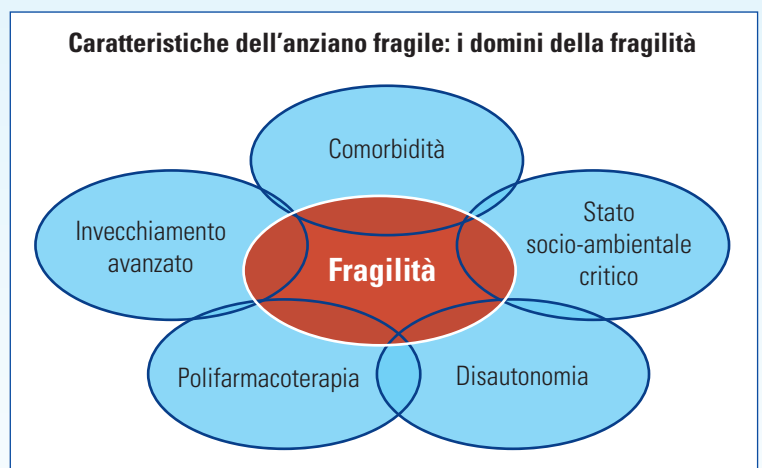


Figura 1

riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (15). Allo stesso modo, nel soggetto anziano si assiste ad una graduale e significativa riduzione della sensibilità dei centri ipotalamici alle variazioni osmotiche. Tutto ciò si traduce in una riduzione della sensazione della sete e quindi in una riduzione degli introiti di liquidi. Ne deriva che l'anziano diabetico ha maggiori possibilità rispetto all'adulto di andare incontro a disidratazione facilitando lo sviluppo del coma iperosmolare. A causa di questa sfumata presentazione clinica, il diabete mellito nell'anziano il più delle volte viene diagnosticato in ritardo o si manifesta direttamente con le complicanze cardiovascolari maggiori, quali l'infarto del miocardio o l'ictus cerebri. Anche per quanto riguarda la presentazione e l'evoluzione delle stesse complicanze diabetiche vi sono delle peculiarità proprie dell'anziano. Infatti, il coma iperosmolare rappresenta il coma più frequente in questa popolazione ed è essenzialmente dovuto alla persistenza di una minima, ma inefficiente, quota di secrezione insulinica, responsabile di uno squilibrio idro-elettrolitico di diverso grado che può condurre anche a morte. Altra complicanza molto frequente nel paziente diabetico anziano è rappresentata dalla neuropatia diabetica le cui più classiche manifestazioni sono la oftalmoplegia, l'amiotrofia diabetica e la sindrome caratterizzata da cachessia con neuropatia (in cui è presente l'associazione di neuropatia periferica dolorosa, anoressia, depressione e grave perdita di peso con cachessia). Molto importante nell'anziano è da considerare anche la presenza di ipotensione ortostatica che può essere causa di cadute con conseguente aggravamento del grado di disabilità. Non bisogna inoltre sottostimare il problema legato ai deficit cognitivi ed all'osteoporosi, che frequentemente sono presenti nel paziente in età geriatrica. Per quanto attiene all'osteoporosi, il grado di insulino-resistenza può interagire negativamente sul turnover metabolico dell'osso favorendo l'aspetto catabolico piuttosto che quello anabolico; a tale problematica deve essere poi aggiunta una peculiarità dell'anziano cioè una scarsa mobilità, che ovviamente, non fa altro che peggiorare sia l'aspetto metabolico che quello fisico dell'osso stesso. Molto particolare è anche il rapporto tra iperglicemia e deficit cognitivi. Numerosi studi hanno ormai ben dimostrato che

l'iperglicemia di per sé è in grado di peggiorare sia le capacità cognitive che le performance di esecuzione a livello del sistema nervoso centrale. Tale effetto negativo dell'aumento dei livelli glicemici sembra essere dovuto ad un accumulo dei prodotti di glicosilazione a livello cerebrale con conseguente danno neuronale, ma anche alla stessa resistenza all'insulina (16-18). A sua volta, il deficit cognitivo può interferire notevolmente nella strategia terapeutica del diabete, inducendo una riduzione della compliance alle raccomandazioni dietetiche ed ai trattamenti farmacologici prescritti (19). Un altro aspetto molto importante è dovuto al fatto che il continuo incremento della prevalenza e l'allungamento dell'aspettativa di vita media dei pazienti anziani affetti da diabete sta espandendo lo spettro delle complicanze a lungo termine che si associano a tale malattia. In aggiunta alle classiche manifestazioni cardiovascolari e neuropatiche è necessario quindi considerare tra le complicanze tardive di questa malattia anche la disabilità, le cadute e la fragilità, tutte condizioni che possono avere un profondo impatto sulla qualità di vita del paziente e che possono rappresentare un nuovo ed ulteriore problema per il clinico e per il sistema sanitario tutto.

Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano

Nell'anziano, l'ipoglicemia rappresenta la maggiore complicanza del trattamento farmacologico e uno tra i più importanti ostacoli al raggiungimento del target glicemico ideale. Il rischio di tale complicanza, per diverse motivazioni, è molto più alto nei pazienti diabetici anziani rispetto alla popolazione giovane-adulta (Figura 2). L'invecchia-

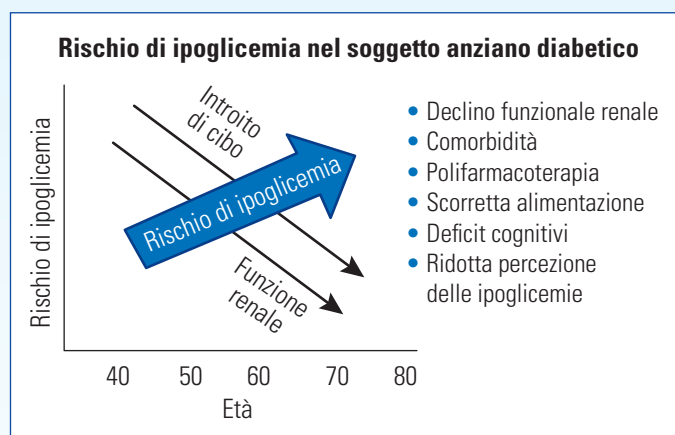


Figura 2

mento è un processo che individualmente si accompagna a cambiamenti anatomico-strutturali a carico di diversi tessuti che modificano la struttura, la morfologia e la funzionalità dei diversi organi, sistemi ed apparati. Il rene è uno degli organi più vulnerabili all'invecchiamento, a causa dell'imponente letto arterioso e capillare interessato da arteriosclerosi, dal danno vascolare indotto da patologie croniche quali diabete ed ipertensione, da infezioni o disordini immunologici e, frequentemente, dalla tossicità renale dei farmaci. Il rene anziano infatti accanto ad un'accentuata glomerulosclerosi, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale e fibrosi intimale delle arterie interlobulari (20) presenta una ridotta riserva funzionale (21), responsabile delle alterazioni cinetiche e dinamiche di diversi farmaci, tra cui gli ipoglicemizzanti, che vengono escreti principalmente per via renale. A tutto questo segue un maggior rischio di eventi ipoglicemici nel paziente anziano diabetico. Anche le modificazioni età correlate delle abitudini alimentari (come irregolarità dei pasti o della quantità degli stessi) possono ulteriormente contribuire ad aumentare il rischio di ipoglicemie in tale popolazione. Inoltre il declino cognitivo, frequentemente osservato tra gli anziani, anche nelle forme più lievi può facilitare l'insorgenza di ipoglicemia dovuto alla ridotta conformità delle prescrizioni mediche o ad errori nel dosaggio dei farmaci prescritti (22). Un'altra caratteristica molto importante dei soggetti anziani è che hanno una riduzione della percezione alle ipoglicemie ed una ridotta capacità di contrastare fisiologicamente le stesse (22-25), per cui anche una lieve ipoglicemia può evolvere in una forma grave o molto grave. La riduzione della glicemia può avere gravi conseguenze sia nell'immediato che a lungo termine incidendo negativamente sulla qualità di vita specialmente nel soggetto anziano fragile. La stimolazione simpatica legata alla risposta degli ormoni contro regolatori conseguente alla ipoglicemia, può essere causa di un prolungamento dell'intervallo QT e di una possibile insorgenza di tachiaritmie ventricolari (26). In pazienti anziani con diabete di lunga durata, con compromissione vascolare importante e disautonomia, le conseguenze possono essere fatali. Frequenti episodi di ipoglicemie si associano infatti associando ad un maggiore rischio di mortalità car-

diovascolare, dovuto non solo ad un effetto diretto della ipoglicemia ma anche alle profonde alterazioni del pattern ormonale ed elettrolitico conseguente alla risposta dell'organismo nel tentativo di difendersi dalla ipoglicemia. A tale riguardo, tuttavia, occorre considerare che l'ipoglicemia non è solo un fattore pro-aritmogeno (27); numerosi dati infatti suggeriscono che tra gli effetti dell'ipoglicemia vi è quello di aggravare il rischio di trombosi, infiammazione e disfunzione endoteliale (27,28). A conferma di ciò, recenti trials quali ACCORD (29), VADT (30) ed ADVANCE (31) confermano che l'ipoglicemia severa è un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare soprattutto nella popolazione anziana. La presenza di ipoglicemia severa, o episodi ripetuti di ipoglicemia meno severa e possibilmente asintomatici, possano nel lungo termine aumentare il rischio di declino cognitivo in pazienti diabetici anziani già a rischio di svilupparlo. Infatti, il ridotto trasporto di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica che consegue all'abbassamento della glicemia al di sotto dei 55-60 mg/dl favorisce l'instaurarsi di neuroglicopenia (24). Questa si traduce in diversi gradi di alterazioni cognitive che vanno da un semplice ritardo dei riflessi fino a profonde alterazioni del sensorio, che possono determinare alterazioni comportamentali e culminare in convulsioni e coma ipoglicemico. L'insieme delle problematiche descritte rendono l'approccio diagnostico-terapeutico del diabete in età geriatrica unico nel suo genere. Infatti, il farmaco ideale dovrebbe avere una buona efficacia, al fine di prevenire le complicanze, ma, al tempo stesso, dovrebbe essere scevro da effetti collaterali quali l'insorgenza di gravi crisi ipoglicemiche e di effetti negativi a livello cardiovascolare. Lo sviluppo di farmaci efficaci e nello stesso tempo sicuri, rappresenta quindi uno tra i principali obiettivi della moderna ricerca farmacologica in ambito diabetologico.

Target glicemici nei pazienti anziani diabetici

L'approccio terapeutico così come il target glicemico nel soggetto anziano devono essere individualizzati e tener conto di tre cose fondamentali: 1) comorbidità 2) stato funzionale 3) aspettativa di vita. Gli obiettivi terapeutici devono essere stabiliti dopo avere effettuato una valutazione

multidimensionale geriatrica che tenga in considerazione tutte quelle variabili che permettono un inquadramento globale dell'anziano (32). Per ciascun paziente andrebbe pertanto identificato ogni potenziale problema prima di iniziare un trattamento a lungo termine, al fine di pianificare la terapia per migliorare la percentuale di successo della cura stessa, valutando ogni possibile effetto sulla qualità della vita. L'aspettativa di vita è da tenere in considerazione in quanto studi longitudinali hanno dimostrato che sono necessari circa dieci anni di controllo glicemico per ridurre i rischi di complicanze microvascolari (retinopatia e nefropatia) (33) e diversi anni per quelle macrovascolari (34,35). Devono essere considerati, oltre all'aspettativa di vita, altri aspetti correlati all'età, come la frequente presenza di polipatologia, l'aumentato rischio iatrogeno ed alla polifarmacoterapia. In sintesi, gli obiettivi terapeutici del diabete nell'anziano devono essere mirati a: 1) mantenere il paziente più a lungo asintomatico 2) prevenire le complicanze a breve e lungo termine 3) garantire la qualità della vita.

Come precedentemente descritto, gli anziani diabetici vanno distinti in pazienti diabetici anziani sani, cioè senza importante comorbidità e/o disabilità e pazienti diabetici anziani fragili, che dovrebbero essere considerati individualmente sulla base dello stato funzionale e cognitivo. Un recente Consensus suggerisce come target terapeutico livelli di HbA1c tra 6.5 % e 7.5 % in pazienti anziani relativamente sani e tra 7,5 % e 8.5 % negli anziani fragili (36). L'American Geriatrics Society (37) unitamente all'American Diabetes Association (38), raccomanda una HbA1c < 7,0 % in pazienti relativamente sani ed attivi ed un obiettivo meno ambizioso (< 8.0%) nell'anziano fragile, (con aspettativa di vita < 5 anni) con rischi associati ad un controllo intensivo maggiori dei suoi potenziali benefici. Uno dei più importanti obiettivi terapeutici del diabete nell'anziano è quello di evitare gli episodi di ipoglicemia. Il rischio di ipoglicemia nell'anziano è maggiore rispetto all'adulto per l'assenza dei sintomi e per alterazioni del sistema autonomico, così come per l'alterazione dei meccanismi contro-regolatori di compenso. Soprattutto, target glicemici troppo bassi, sebbene associati a bassi valori di HbA1c, non costituiscono il mi-

glior obiettivo nel paziente diabetico anziano, specie se fragile. A supporto di tale tesi, uno studio recente dimostra che i pazienti anziani con diabete mellito di tipo 2 con bassi livelli di HbA1c sono più esposti al rischio di morte cardiovascolare ed hanno una maggiore probabilità di sviluppare demenza (18).

Gli inibitori del DPP-4 come potenziali farmaci ideati per il paziente diabetico anziano

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 costituiscono una nuova classe di farmaci per la terapia orale del diabete mellito di tipo 2 ed agiscono inibendo il catabolismo degli ormoni gastrointestinali o "incretine", principalmente, GLP-1 e GIP. Queste, sintetizzate e secrete dalle cellule intestinali altamente specializzate in risposta all'assunzione di cibo, stimolano le cellule beta pancreatiche alla secrezione insulinica mediante un'azione di potenziamento dell'effetto fisiologico legato al glucosio (39). Rispetto agli incretinomimetici, come l'exenatide, che agiscono come agonisti dei recettori del GLP-1, gli inibitori orali del DPP-4 inibiscono in modo selettivo l'enzima che è responsabile della rapida degradazione del GLP-1 e GIP, con conseguente aumento dei livelli di GLP-1 endogeno e biologicamente attivo (40). La maneggevolezza degli inibitori orali del DPP-4, la paucità degli effetti collaterali, ma soprattutto la scarsa presenza di gravi crisi ipoglicemiche successive alla loro somministrazione rende questi farmaci particolarmente adatti al trattamento dei pazienti diabetici in età geriatrica (Tabella 1). La praticità d'uso in unica somministrazione senza titolazione della dose rendono questi farmaci di ottima tollerabilità rispetto agli altri farmaci tradizionali. Infatti, gli inibitori orali del DPP-4 determinano riduzioni sia della glicemia a digiuno sia della glicemia postprandiale, presentano rischio minimo o assente di ipoglicemia ed un profilo di sicurezza simile al placebo (41-43), con una maggiore possibilità di impiego in pazienti anziani specie se fragili. Inoltre, i risultati di una recente metanalisi suggeriscono che l'efficacia degli inibitori orali del DPP-4 sui livelli di emoglobina glicosilata è superiore negli adulti anziani diabetici rispetto agli adulti giovani (44). In uno studio condotto su una popolazione di soggetti di età superiore ai 75 anni (45) è stato dimostrato che l'utilizzo del

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

Tabella 1

vildagliptin si associava ad una significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata sia quando utilizzata in monoterapia che in associazione con metformina, con un basso rischio di eventi avversi (45). Tuttavia le gliptine, attualmente disponibili per l'impiego nella terapia del diabete tipo 2, vengono escrete principalmente per via renale, quindi le loro concentrazioni plasmatiche aumentano proporzionalmente al grado di insufficienza renale ed occorre quindi limitarne il dosaggio in relazione al volume del filtrato glomerulare. Molto più recentemente, il Linagliptin, recentemente approvato dall'EMA e dall'FDA e di prossima introduzione anche sul mercato italiano, viene eliminato immutato per il 90% per via entero-biliare e solo in trascurabile quantità (meno del 5%) per via renale. Il Linagliptin può quindi essere usato in tutti gli stadi della insufficienza renale senza riduzione della dose. La modalità di eliminazione di Linagliptin rende ragione anche della sua tollerabilità in pazienti con insufficienza epatica. Al contrario quindi delle altre molecole, Linagliptin può essere indicato, alla stessa dose impiegata in tutti i pazienti, anche nei pazienti con diversi gradi di compromissione della funzionalità epatica. È stato dimostrato che il linagliptin è efficace e sicuro nel trattamento del diabete mellito indipendentemente dall'età dei pazienti, incluso quelli

più anziani (46). Ancora non ci sono dati in letteratura relativi all'utilizzo di nei soggetti anziani fragili (47,48), tuttavia, così come le altre molecole, sembra avere le caratteristiche necessarie per indurre una risposta efficace al problema della ipoglicemia come barriera al raggiungimento del controllo metabolico migliore possibile nel diabete mellito di tipo 2.

Conclusioni

Le caratteristiche cliniche e fisiologiche peculiari dei pazienti diabetici anziani rende l'approccio diagnostico e terapeutico unico nel suo genere. Il trattamento del diabete nella popolazione anziana è complicato dai cambiamenti fisiologici legati all'età, comorbidità e polifarmacoterapia. Pertanto, nei pazienti anziani gli obiettivi glicemici e le strategie per raggiungerli devono tenere in considera-

zione la situazione clinica individuale, della valutazione multidimensionale e della aspettativa di vita. La prevenzione dell'ipoglicemia rappresenta l'obiettivo primario del trattamento ipoglicemizzante, poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano. Gli inibitori del DPP-4 sono farmaci candidati per indurre una risposta efficace al problema della ipoglicemia e al compenso glico-metabolico nel soggetto anziano, soprattutto se fragile. A tal proposito, il linagliptin sembra avere tutte le caratteristiche di un farmaco efficace ma soprattutto sicuro nel paziente diabetico anziano.

Bibliografia

1. Lucioni C, Garancini MP, Massi Benedetti M, Mazzi S, Serra G. Il costo sociale del diabete di tipo 2 in Italia: lo studio CODE-2. *Pharmacoeconomics, Italian Research Article* 2000; 1:1-21.
2. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *DiabetesCare* 2006;29:2415-9.
3. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23:1278-83.
4. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K.

- Changes in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* 2004; 164:1327-33.
5. T. Kadowaki, "Insights into insulin resistance and type 2 diabetes from knockout mouse models," *Journal of Clinical Investigation* 2000; 106(4): 459-465.
6. A. M. Chang and J. B. Halter. Aging and insulin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 284: E7-E12.
7. R. C. Cooksey, H. A. Jouihan, R. S. Ajioka et al. Oxidative stress, β -cell apoptosis, and decreased insulin secretory capacity in mouse models of hemochromatosis. *Endocrinology* 2004; 145(11): 5305-5312.
8. K.M. Ramsey, K. F. Mills, A. Satoh et al. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell* 2008; 7(1): 78-88.
9. Ferrannini E, Mari A. Beta-cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia* 2004; 47:943-56.
10. Malaisse WJ. Physiology, pathology and pharmacology of insulin secretion: recent acquisitions. *Diabetes Metab* 1997; 23(3):6-15.
11. Meneilly GS, Elliot T. Metabolic alteration in middle ages and elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1498-9.
12. Abbatecola A, Windham BG, Bandinelli S, et al. Clinical and biochemical evaluation changes over aging. *Cancer Treat Res* 2005; 124:135-62.
13. Abbatecola AM, Paolisso G. Is there a relationship between insulin resistance and frailty syndrome? *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 405-10.
14. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999; 130:945-50.
15. Meneilly GS. Diabetes in the elderly. *Med Clin North Am* 2006; 90:909-23.
16. Fontbonne A, Berr C, Ducimetière P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001; 24:366-70.
17. Feil D, Weinreb J, Sultzer D. Psychiatric disorders and psychotropic medication use in elderly persons with diabetes. *Ann Long Term Care*. 2006; 59:148-53.
18. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33:2169-74.
19. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly. Role of incretin therapies. *Drugs Aging*. 2008; 25:913-25.
20. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int* 2008; 74: 710-20.
21. Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007; 20 (5): 617-25.
22. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008; 25:245-54.
23. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004; 21:511-30.
24. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007, 117:868-70.
25. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:353-63.
26. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42-5.
27. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010; 53(8):1552-61.
28. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33:1389-94.
29. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-255.
30. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and

- vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
31. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
 32. Chau D, Edelman SV. Clinical management of diabetes in the elderly. *Clin Diabetes* 2001; 19:172-5.
 33. Shorr RI, Franse LV, Resnick HE, Di Bari M, Johnson KC, Pahor M. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:264-7
 34. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl Med* 1998; 339:229-34.
 35. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes. Who should be treated? *Circulation* 2000; 102:722-7.
 36. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, Bourdel-Marchasson I, Vischer U, Woo J, Chapman I, Dunning T, Meneilly G, Rodriguez-Saldana J, Gutierrez Robledo LM, Cukierman-Yaffe T, Gadsby R, Schernthaner G, Lorig K. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):497-502.
 37. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA, for the California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(Suppl 5):S265-80.
 38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-42.
 39. 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.
 40. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60:1454-70.
 41. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE, for the Sitagliptina Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptina as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2632-7.
 42. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, for the Sitagliptina Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptina added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29:2638-43.
 43. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P, and Sitagliptina Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptina added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28:1556-68.
 44. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. Predictors of response to dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: evidence from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:362-72.
 45. Schweizer A, Dejager S, Foley J.E, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:55-64.
 46. Marc Rendell, Steven G Chrysant, Angela Emser, Maximilian von Eynatten, Sanjay Patel, Angelina Trujillo, FACE and Hans-Juergen Woerle, Linagliptin Effectively Reduces Blood Glucose Independent of Age in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*, Vol. 32 (03_MeetingAbstracts):P3-497
 47. Deacon CF, Holst JJ. Linagliptin, a xanthine-based dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with an unusual profile for the treatment of type 2 diabetes. *Exp Opin Investig Drugs*. 2010; 19:133-40.
 48. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01084005>. Accessed Jan 12 2011.

Should the Hemoglobin A1c Diagnostic Cutoff Differ Between Blacks and Whites?

A Cross-sectional Study

Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC
Ann Intern Med. 2012;157:153-159

Angelica Galli

L'International Expert Committee nel 2010 propose come nuovo criterio diagnostico di diabete la presenza di valori di HbA1c uguali o maggiori a 6.5%; tale criterio era basato sull'aumentata prevalenza di retinopatia diabetica (complicanza specifica e relativamente precoce) associata a questi livelli di HbA1c. Questo criterio è oggi largamente adottato, tuttavia è ancora aperto il dibattito sull'eventuale necessità di valori diagnostici specifici per etnia. Studi epidemiologici e clinici hanno mostrato infatti che a qualsiasi livello glicemico preso in esame, i livelli di HbA1c risultano maggiori nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di razza

bianca, sebbene non siano ancora stati chiariti i meccanismi fisiopatologici alla base di tale differenza.

In questo studio osservazionale trasversale sono stati analizzati i dati del National and Health Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 2005 al 2008, per valutare la relazione tra livelli di HbA1c e la prevalenza di retinopatia in adulti di età superiore ai 40 anni, rispettivamente di razza nera e razza bianca non ispanica. La popolazione studiata comprende un totale di 3812 soggetti, 2804 di razza bianca e 1008 di razza nera (modello 1); una sottopopolazione di 3332 soggetti, 2527 di razza bianca e 805 di razza nera non in trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina (modello 2) è stata analizzata separatamente. Sono state raccolte informazioni

	Categoria HbA1c					
	<5.5%	5.5%-5.9%	6.0%-6.4%	6.5%-6.9%	7.0%-7.4%	≥7.5%
Soggetti razza bianca (n=2804)						
Dimensione campione	1242	1034	276	98	52	102
Rischio (95% CI), %	3.9 (2.6 - 5.1)	5.1 (4.0 - 6.3)	8.7 (4.8 - 12.6)	11.7 (5.7 - 17.6)	16.2 (8.9 - 23.6)	23.6 (12.4 - 34.8)
Differenza tra rischi (95% CI), %	0	1.3 (-0.3 - 2.8)	4.8 (0.5 - 9.1)*	7.8 (2.1 - 13.5)*	12.4 (4.7 - 20.1)*	19.7 (8.3 - 31.2)*
Soggetti razza nera (n=1008)						
Dimensione campione	255	352	184	70	41	106
Rischio (95% CI), %	4.5 (1.6 - 7.4)	9.7 (6.1 - 13.3)	10.9 (5.4 - 16.3)	14.8 (7.0 - 22.5)	22.4 (6.9 - 37.9)	42.1 (29.2 - 55.0)
Differenza tra rischi (95% CI), %	0	5.3 (1.0 to 9.5)*	6.4 (-0.4 - 13.2)	10.3 (3.7 - 16.9)*	17.9 (2.0 - 33.8)*	37.6 (24.6 - 50.7)*

* Risultato statisticamente significativo (p<0.05)

Rischio standardizzato corretto per la prevalenza di retinopatia in adulti Americani di età superiore ai 40 anni (modello 1)

Tabella 1

demografiche, socio-economiche, alimentari e relative allo stato di salute per tutti i partecipanti, i quali hanno effettuato esami ematochimici, visita medica generale e valutazione del fondo oculare tramite scala ETDRS. Messe a confronto le due coorti, quella di soggetti di razza nera risulta più giovane e con un maggior numero di donne, ha valori più elevati di glicemia, HbA1c, pressione e BMI, ha un maggior numero di persone in trattamento per diabete ed ipertensione; quella di soggetti di razza bianca invece assume una maggior quantità di bevande alcoliche, fuma di più, ha un grado di istruzione superiore.

La prevalenza di retinopatia risultava del 6.3% nei soggetti di razza bianca e del 13.1% nei soggetti di razza nera. Nei bianchi il rischio standardizzato corretto (per età, sesso, BMI, familiarità per diabete, terapia ipoglicemizzante orale o terapia insulinica) di retinopatia era significativamente maggiore per valori di HbA1c compresi tra 6 e 6.4%, rispetto alla categoria di riferimento con HbA1c<5.5%. Nei soggetti di razza nera si osservava un rischio significativamente aumentato già per valori di HbA1c compresi tra 5.5 e 5.9%, in confronto alla rispettiva categoria di riferimento con HbA1c<5.5%. Se osserviamo la differenza di rischio nei neri con $5.5\% \leq HbA1c \leq 5.9\%$ e nei bianchi con $6\% \leq HbA1c \leq 6.4\%$ in rela-

zione alle rispettive categorie di riferimento, questa risulta sostanzialmente simile (Tabella 1), anche dopo aver escluso i soggetti in trattamento.

Utilizzando un test di verosimiglianza non è stata invece riscontrata un'interazione statisticamente significativa tra razza (bianchi vs neri) e livelli di HbA1c.

Nella Figura 1 si possono osservare i modelli di "restricted cubic spline" atti a confrontare la prevalenza di retinopatia nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di razza bianca, dopo correzione per età, sesso, BMI e familiarità per diabete.

È evidente come la probabilità di retinopatia inizi ad aumentare a livelli di HbA1c più bassi nei neri rispetto ai bianchi. Nei primi osserviamo una soglia ad alto rischio per valori di HbA1c vicini a 5.5%; nei secondi invece la pendenza della curva si fa più ripida per valori di HbA1c sensibilmente maggiori.

Se utilizzassimo quindi come criterio diagnostico per diabete una HbA1c=6%, ciò si tradurrebbe in ulteriori 9 casi di diabete, sia nei neri che nei bianchi, per rilevare un caso in più di retinopatia diabetica; se la soglia diagnostica fosse abbassata sino a valori di HbA1c= 5.5%, questo si tradurrebbe in ulteriori 11 casi di diabete nei neri e ulteriori 18 casi nei bianchi, per rilevare un caso in più di retinopatia diabetica.

In sintesi, sebbene le evidenze indichino che i livelli di HbA1c siano consistentemente più elevati nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di razza bianca, a qualsiasi livello glicemico preso in esame, questo studio dimostra come i livelli ai quali la prevalenza di retinopatia aumenta siano paradossalmente più bassi nei neri rispetto ai bianchi, con un rischio sostanzialmente simile tra le due etnie per valori di HbA1c compresi tra 5.5% - 5.9% nei neri e tra 6% - 6.4% nei bianchi. Quanto dimostrato non depone quindi a favore dell'utilizzo di valori soglia di HbA1c più elevati per la diagnosi di diabete nei soggetti di razza nera, suggerendo al contrario la necessità di ulteriori studi longitudinali con campioni più numerosi, per determinare se sia necessaria una soglia diagnostica più bassa in questa specifica etnia.

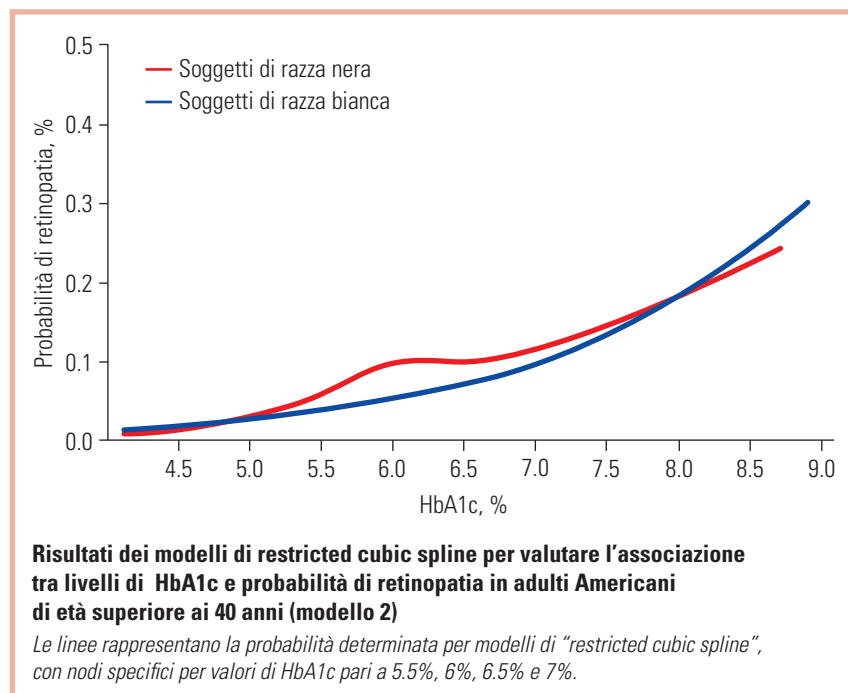


Figura 1

MicroRNAs contribute to compensatory β cell expansion during pregnancy and obesity

Jacovetti C, Abderrahmani A, Parnaud G, Jonas JC, Peyot ML, Cornu M, Laybutt R, Meugnier E, Rome S, Thorens B, Prentki M, Bosco D, Regazzi R
J Clin Invest. 2012 Oct 1;122(10):3541-51

Cecilia Morgantini

La gravidanza e l'obesità sono due condizioni frequentemente associate ad una riduzione della sensibilità insulinica; tale riduzione, in condizioni normali, è compensata da un'espansione della massa beta cellulare che è sufficiente a prevenire l'iperglicemia. In soggetti geneticamente predisposti tuttavia tale meccanismo di compensazione non funziona adeguatamente e questo porta allo sviluppo di diabete; nonostante il fenomeno sia noto da molti anni i meccanismi molecolari alla base della proliferazione compensatoria di beta cellule non sono ancora stati completamente chiariti. Gli autori dell' articolo oggetto di questo commento hanno ipotizzato che un ruolo importante possa essere svolto dai micro RNAs (miRNAs), piccoli "pezzi" di RNA non codificante. E' stato recentemente dimostrato che i mi-

croRNA hanno un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi beta-cellulare e della secrezione insulinica. Gli autori dello studio hanno inizialmente valutato tramite microarray i livelli di espressione di 350 microRNA nelle isole di ratti al 14° giorno di gestazione, momento in cui in tale specie animale si osserva la massima espansione della massa beta cellulare. Dei 350 microRNA esaminati, solo 203 erano espressi nelle isole pancreatiche e tra questi 7 mostravano variazioni significative al 14° giorno di gestazione. La successiva analisi per Real-Time PCR ha confermato il risultato per 4 dei 7 microRNA individuati tramite microarray: in particolare miR-218 e miR-338-3p mostravano una ridotta espressione al 14° giorno di gestazione, mentre miR-144 e miR-451 mostravano livelli significativamente aumentati rispetto a quelli osservati in ratti di controllo non in gravidanza (Fig. 1a). I livelli dei 4 microRNA analizzati tornavano inoltre ai valori

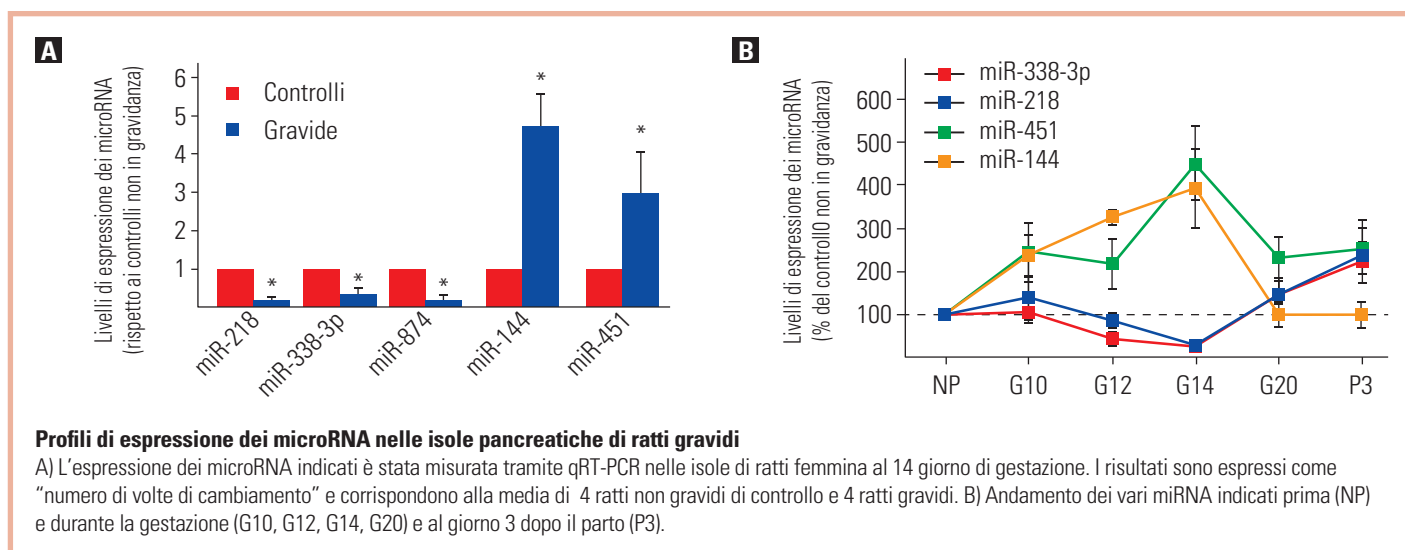


Figura 1

osservati prima della gestazione al termine della gravidanza (Fig. 1b). Per studiare il potenziale ruolo funzionale dei 4 microRNA nell'espansione della massa beta-cellulare, gli autori hanno successivamente condotto studi in vitro, in due modelli di linee beta-cellulari immortalizzate, le INS832/13 di ratto e le MIN6B1 di topo. Per riprodurre la modulazione dei livelli dei microRNA osservata nelle isole ex-vivo, le linee beta-cellulari sono state trasfettate o con oligonucleotidi codificanti per miR-144 e miR-451 per aumentarne l'espressione o con anti-Mir diretti contro miR-218 e miR-338-3p per ridurne i livelli; gli studi funzionali condotti sulle cellule trasfettate hanno dimostrato che nessuno dei 4 microRNA aveva un effetto sul contenuto di insulina o sulla sua secrezione. Al contrario per miR-451 e miR-338-3p è stato riscontrato un effetto sull'apoptosi che risultava ridotta nelle cellule trasfette rispettivamente con gli oligonucleotidi codificanti per miR-451 e con lo specifico anti-miR-338-3p; per il solo miR-338-3p si osservava inoltre un significativo effetto sulla proliferazione cellulare, che risultava aumentata nelle cellule trasfettate con l'anti-Mir rivolto contro tale microRNA (fig.2). Gli effetti di miR-451 e miR-338-3p sull'apoptosi erano confermati quando la modulazione di tali microRNA veniva riprodotta in isole umane; al contrario né miR-338-3p né nessuno degli altri microRNA identificati nel modello murino influenzava in modo significativo le capacità proliferative delle isole

umane; tale risultato non è però sorprendente visto che nell'uomo la capacità proliferativa delle beta-cellule sembra essere pressoché nulla, almeno con i metodi di rivelazione finora disponibili. Poiché è noto che la prolattina e l'ormone lattogeno placentare hanno un ruolo fondamentale nel promuovere l'aumento della massa beta-cellulare in gravidanza, Jacovetti e colleghi hanno valutato se tali ormoni fossero in grado di regolare l'espressione dei microRNA di loro interesse. Non hanno però osservato alcuna variazione in cellule incubate per 48 ore in presenza di questi ormoni. Al contrario se le linee beta-cellulari venivano incubate in presenza di 100nM 17-Beta estradiolo i livelli di miR-338-3p si riducevano di circa la metà; tale risultato era riproducibile anche nelle isole umane. A conferma del ruolo dell'estradiolo nella regolazione della plasticità beta-cellulare i livelli di espressione di GPR30, il recettore transmembrana che media i suoi effetti a livello cellulare, mostravano un aumento al 14 giorno di gestazione e ritornavano a livelli basali al termine della gravidanza. Per verificare se il ruolo di miR-218, miR-338-3p, miR-144 e miR-451 nella regolazione della plasticità beta-cellulare fosse specifico della gravidanza o comune ad altre condizioni caratterizzate da espansione compensatoria della massa delle beta-cellule, gli autori hanno analizzato anche due modelli murini di insulino-resistenza: topi sottoposti a dieta ad alti contenuto di grassi e topi db/db. Nel primo

modello hanno osservato un aumento del 60% dei livelli di miR-451, mentre l'espressione di miR-338-3p era ridotta di 2/3 volte; nei topi db/db invece l'unico microRNA che mostrava variazioni significative era miR-338-3p con una riduzione del 80%. In conclusione questo studio suggerisce un nuovo importante meccanismo di regolazione della massa beta-cellulare e può avere interessanti risvolti terapeutici. Infatti, una maggiore conoscenza dei meccanismi che controllano la fisiologica espansione della produzione beta cellulare in risposta ad una aumentata richiesta di insulina permetterebbe una migliore comprensione delle cause sottostanti lo sviluppo di diabete gestazionale e diabete tipo 2 e potrebbe gettare delle basi importanti per il disegno di nuove strategie per la prevenzione e il trattamento di tali patologie.

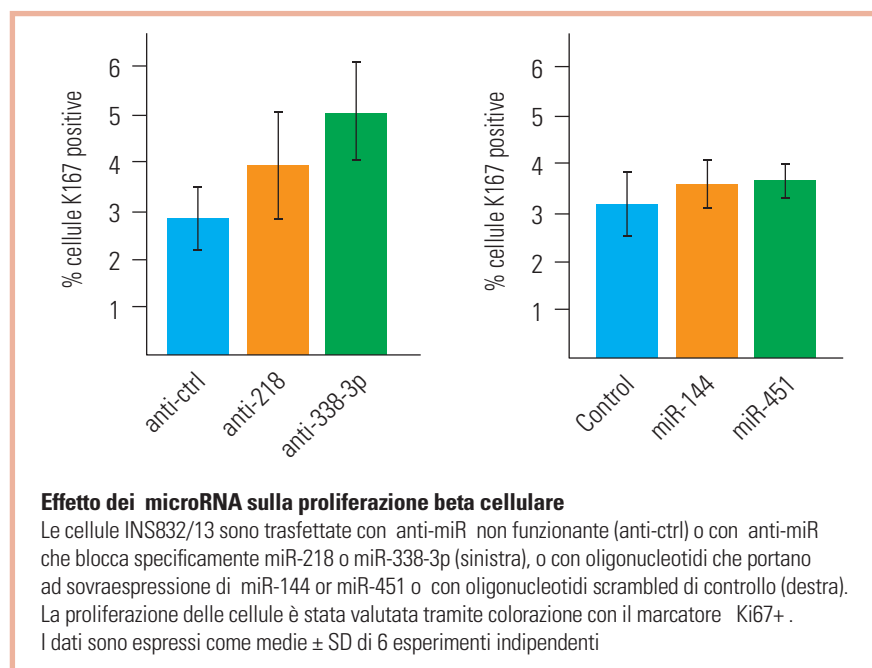


Figura 2

Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomized clinical trials

Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, Crowe FL, Farmer AJ, Harrison S, Hirst JA, Home P, Kahn SE, McLellan JH, Perera R, Plüddemann A, Ramachandran A, Roberts NW, Rose PW, Schweizer A, Viberti G, Holman RR. *Diabetologia*. 2012; 55: 2593-603. doi: 10.1007/s00125-012-2653-7. Epub 2012 Aug 10

Erratum to: Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, Crowe FL, Farmer AJ, Harrison S, Hirst JA, Home P, Kahn SE, McLellan JH, Perera R, Plüddemann A, Ramachandran A, Roberts NW, Rose PW, Schweizer A, Viberti G, Holman RR. *Diabetologia*. 2012 Oct 18. [Epub ahead of print]

Eleonora Russo

Globalmente, i pazienti con diabete presentano maggiore incidenza di cancro rispetto alla popolazione non diabetica; ampi studi di coorte suggeriscono tuttavia che i diabetici trattati con metformina presentano una incidenza di cancro ridotta del 10-50% rispetto a quelli trattati con altri farmaci ipoglicemizzanti. Meta-analisi di studi prospettici osservazionali oltre a confermare una riduzione del rischio di cancro di circa un terzo nei pazienti trattati con metformina, mostrano anche una miglior sopravvivenza dopo la comparsa del cancro in questi pazienti non solo rispetto ai soggetti diabetici trattati con sulfoniluree, ma anche rispetto alla popolazione non diabetica.

In vitro, la metformina inibisce la crescita e la proliferazione di linee cellulari tumorali, promuove l'apoptosi, inibisce la migrazione cellulare. In modelli animali, la metformina rallenta l'invecchiamento cellulare e pospone l'insorgenza di degenerazione tumorale.

Stevens e coll. propongono su *Diabetologia* una meta-analisi di 13 studi randomizzati e controllati volti a determinare gli effetti della metformina sull'incidenza di cancro e sulla mortalità per tutte le cause. Ciascuno studio comprendeva almeno 500 pazienti seguiti con un follow-up di almeno un anno; dieci studi sono stati realizzati in pazienti già affetti da diabete franco; mentre tre sono stati condotti in popola-

zioni ad aumentato rischio per tale patologia. Il dato sul rischio relativo (RR) per cancro era disponibile per 11 studi in cui 398 casi (incidenza) sono stati registrati in un follow-up di 51,681 persone-anno. Il dato sulla mortalità per tutte le cause era disponibile per tutti gli studi; in questi studi 566 morti sono state registrate in un follow-up di 66,447 persone-anno.

Il rischio relativo (RR) complessivo per cancro nei soggetti randomizzati a metformina rispetto ai trattamenti di confronto è risultato pari a 1.03 (95%CI: 0.82-1.28). Tale rischio relativo non si modificava in maniera sensibile quando l'analisi includeva anche gli studi in cui non era stata riscontrata incidenza di cancro, oppure quando l'analisi era limitata ai pazienti con diabete o agli studi in cui il follow-up era superiore ad un anno, o, infine, quando l'analisi era limitata agli studi in cui la metformina era confrontata con un altro farmaco attivo ("active comparator") (RR 0.98; 95%CI 0.77-1.23). Negli studi in cui la metformina era utilizzata in monoterapia (o impiegata inizialmente come monoterapia) il RR per cancro era 0.84 (95%CI 0.63-1.12). Il RR era 0.91 (0.68-1.22) negli studi con disegno in doppio cieco (figura 1).

Il rischio relativo (RR) complessivo per mortalità per tutte le cause nei soggetti randomizzati a metformina rispetto ai trattamenti di controllo è risultato pari a 0.99 (95%CI 0.83-1.17). Tale RR era 1.05 (0.84-1.33) rispetto agli "active comparator"; 0.84 (0.52-1.38) negli studi ad un

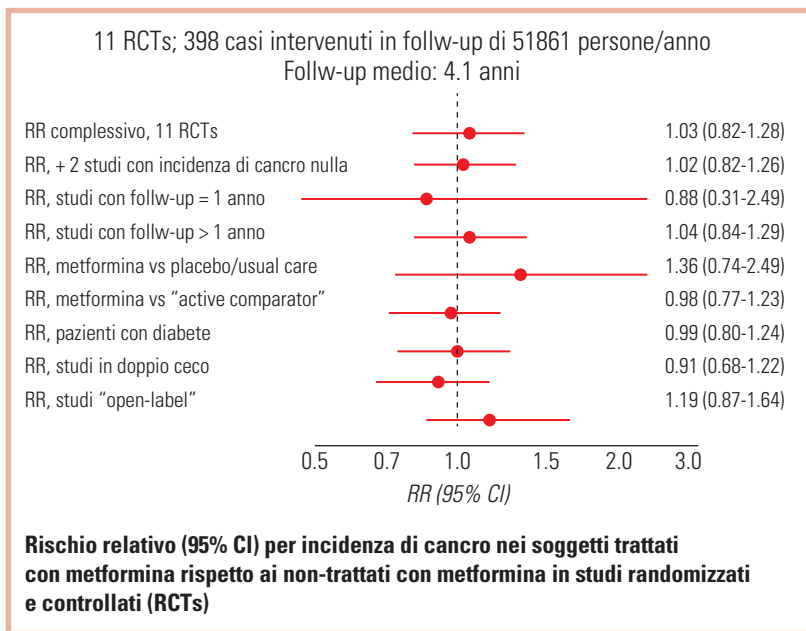


Figura 1

anno di follow-up e 1.01 (0.84-1.22) negli studi con durata superiore ad un anno. L'esclusione dalla meta-analisi dell'UKPDS-sulfonilurea ha avuto l'effetto di ridurre il RR di mortalità per tutte le cause a 0.67 (0.49-0.93) verso placebo e a 0.91 (0.75-1.10) verso "active comparator" (figura 2).

In conclusione, a differenza degli studi di osservazione, questa meta-analisi degli studi randomizzati dimostra in un follow-up di più di 50,000 persone anno che il trattamento con metformina non si associa a ridotta incidenza di cancro. Inoltre, la metformina ha effetti favorevoli modesti sulla mortalità per tutte le cause quando confrontata con altri trattamenti attivi, mentre la riduzione del 10% nella mortalità per tutte le cause registrata verso placebo è risultata non statisticamente significativa.

Sebbene con importanti limitazioni legate soprattutto all'eterogeneità dei gruppi di controllo in termini di trattamento ed alla brevità del follow-up specialmente in funzione di un end-point quale la mortalità per tutte le cause, questa meta-analisi non conferma il dato che emerge dall'analisi degli studi di osservazione. Altro limite della presente meta analisi è rappresentato dal fatto che l'analisi verso "active comparator" è stata condotta prin-

cipalmente da due studi, l'ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) e il RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glicemia in Diabetes), in entrambi i quali nel gruppo di controllo veniva utilizzato rosiglitazone. Inoltre, questa meta-analisi non permette di individuare i possibili effetti favorevoli della metformina su diverse patologie tumorali o in follow-up di più lunga durata. Negli studi di osservazione, infatti, la riduzione del rischio di cancro associata all'uso della metformina era più evidente nei soggetti in trattamento da 5 o più anni; mentre in questa meta-analisi degli studi randomizzati il follow-up medio era di 4.1 anni (2.8 anni per l'end-point mortalità). Inoltre, sebbene i trial randomizzati siano protetti dal bias di indicazione cui sono esposti gli studi di osservazione, nessuno dei trials inseriti in questa meta-analisi era stato esplicitamente disegnato per valutare l'incidenza di cancro. Infine, l'interpretazione di tutti gli

studi, di osservazione o randomizzati, e di tutte le meta-analisi volti ad analizzare l'associazione tra terapia antidiabetica e cancro è resa estremamente complessa dalla necessità di tener conto di un ampio insieme di fattori di confondimento tra cui particolarmente importante è la straordinaria complessità che la terapia ipoglicemizzante spesso acquisisce al progredire della durata della malattia.

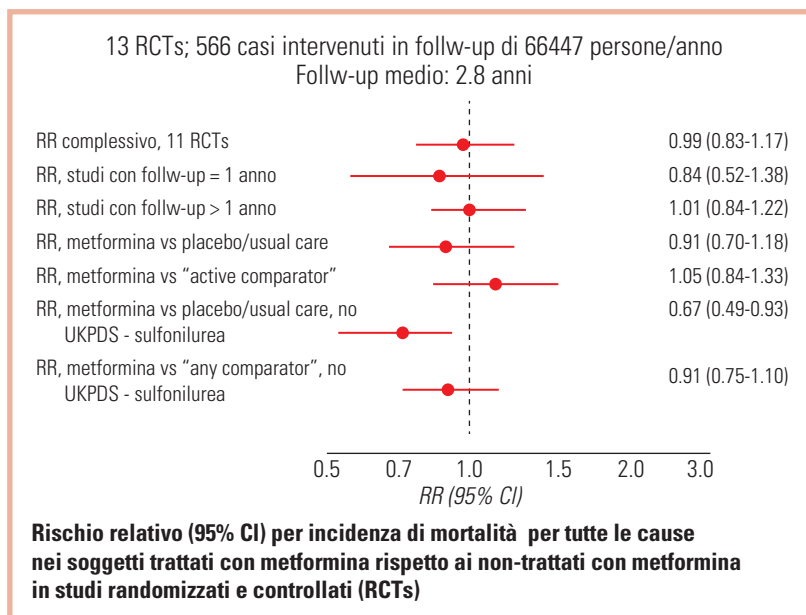


Figura 2