

Temi caldi

Echi dal 47° Congresso EASD Lisbona 12-16 settembre 2011



Maria Chantal Ponziani

cmchantal.ponziani@gmail.com

AOU Maggiore della Carità di Novara

Il Giornale di AMD, 2011;14:154-159

Tematiche "scottanti"

- correlazione diabete-cancro
- nuovi criteri per la diagnosi del diabete gestazionale
- differenze tra gruppi etnici
- rischio cardiovascolare riferito anche al diabete di tipo 1
- impiego delle cellule staminali nella terapia del diabete
- correlazione diabete-depressione
- rapporti diabete/patologie epatiche
- rapporto tra patologie metaboliche e cervello

Sessione congiunta EASD-IDF

Annunciato il nuovo Atlante edito per la giornata mondiale del diabete

Presentato un video informativo con i dati su epidemia e costi del diabete

Epidemia e costi del diabete nel mondo

- 366 milioni di persone con diabete
- 4,6 milioni di morti a causa del diabete
- 465 miliardi di dollari la spesa annuale per la cura.

46th Minkowski Lecture

Biomarcatori e grandi serie di dati: un approfondimento su diabete e malattia cardiovascolare

Naveed Sattar (BHF Cardiovascular Research Center Glasgow, UK)

Biomarcatori e dati disponibili per la previsione del rischio di diabete e di complicanze. Alti livelli di alanina aminotransferasi (ALT) hanno dimostrato di poter predire il diabete nel West Scotland Coronary Prevention Study^(1,2). In particolare, concentrazioni di ALT superiori a 29 UI raddoppiano il rischio di diabete. Il dato è stato confermato dai risultati dello studio Heart and Health condotto su donne inglesi, che ha dimostrato che i valori di ALT e γ GT sono entrambi predittivi di diabete unitamente alla presenza di steatosi epatica non alcolica (NAFLD) [3]. Il West of Scotland Coronary Prevention Study ha anche evidenziato come l'accumulo di grasso epatico aumenti il rischio di diabete incidente^(2,4). Sattar ha sottolineato che il 50-70% delle persone con diabete di tipo 2 presenta NAFLD e ha ricordato che la riduzione del grasso epatico mediante modifiche dello stile di vita può ridurre notevolmente il rischio di diabete⁽⁵⁾. È stata poi illustrata una contraddizione relativa all'adiponectina che, in alcuni studi

quando presente in concentrazioni elevate si associa ad un basso rischio per il diabete, mentre in altri studi le elevate concentrazioni di associano ad un aumentato rischio di morte cardiovascolare. Sono quindi necessarie ulteriori indagini prima che questo possa essere utilizzato come biomarker predittivo⁽⁶⁾. Allo stesso modo, non si può ancora esprimere un giudizio sul valore dei biomarcatori dell'infiammazione, soprattutto della proteina C reattiva, nella patogenesi del diabete. Sattar ha spiegato che la stragrande maggioranza (circa il 76%) dei casi di diabete di tipo 2 potrebbe essere predetta con successo usando una semplice valutazione del rischio di diabete, eseguibile su un computer in una manciata di secondi prendendo in considerazione età, genere, pregresse CVD, familiarità per CVD, fumo, gruppo etnico, classe sociale e misurando pressione arteriosa e BMI^(7,8). In base al giudizio clinico si può effettuare anche una valutazione dell'emoglobina glicata, ma probabilmente questo è necessario solo in pazienti con rischio di contrarre il diabete superiore al 40%. Sattar ha concluso sottolineando come vi siano ampie aree per l'utilizzo dei biomarkers: migliorare la previsione di eventi CVD e di complicanze microvascolari nel diabete, prevedere quando i pazienti possano richiedere una terapia insulinica per declino della funzione delle beta-cellule e infine attraverso la combinazione biomarcatori / genetica prevedere la risposta del paziente ai trattamenti farmacologici.

Interazione tra diabete e malattie cardiovascolari (CVD). Il diabete viene considerato come equivalente di rischio cardiovascolare. Se questo assunto fosse reale dovremmo aspettarci un rischio 3-5 volte maggiore di malattia cardiovascolare rispetto ai soggetti non diabetici, mentre i pazienti con diabete hanno un rischio rispetto ai non diabetici di circa due volte maggiore. In realtà i dati sono differenti in relazione alla durata di malattia. I pazienti diabetici di nuova diagnosi hanno un rischio piuttosto basso di CVD, mentre pazienti con una durata di malattia di oltre 10 anni hanno un rischio equivalente di CVD⁽⁹⁾. Quindi, "Il diabete non è un equivalente di CVD alla diagnosi, ma il rischio è alto durante il corso della vita". Nell'ottica di sfatare altre erronee convinzioni Sattar ha sottolineato come la mortalità nei pazienti affetti da diabete sia diminuita negli ultimi anni, confrontata con la mortalità nei soggetti non diabetici ed ha invitato a leggere in modo critico i trials pubblicati perchè è necessario un numero molto più alto di partecipanti per ottenere risultati significativi sulla mortalità. Ha poi mostrato i risultati di una recente revisione sistematica, che suggeriscono come la proteinuria sia un predittore significativo di morte cardiovascolare nei pazienti affetti da diabete⁽¹⁰⁾. Sattar ha quindi illustrato come la riduzione della pressione arteriosa e del colesterolo LDL abbia un effetto significativamente maggiore sugli eventi cardiovascolari rispetto alla riduzione dei livelli di glucosio ematico⁽¹¹⁾. Si è quindi parlato del legame tra alti livelli di trigliceridi e CVD, ribadendo che trigliceridi elevati predicono con maggiore probabilità il rischio di diabete rispetto al rischio di CVD. Inoltre i trigliceridi non sembrerebbero essere un fattore di rischio indipendente. Obesità e sovrappeso sono fattori di rischio per il diabete, ma vi sono nuovi dati che suggeriscono una differenza di genere. Gli uomini ad aumentato rischio di diabete hanno BMI inferiori rispetto alle donne ovvero le donne devono avere valori di BMI più elevati prima di sviluppare il diabete. Si può dire che le donne necessitano di un maggiore "sovertimento" metabolico per sviluppare il diabete. Un'ultima ipotesi contestata è la teoria secondo la quale la terapia con statine riduca il rischio di diabete. In un recente studio⁽¹²⁾ si è dimostrato che il trattamento con statine aumenta il rischio di diabete incidente di un significativo 9%.

BIBLIOGRAFIA

1. Sattar N, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset Type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in

- the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004;53:2855-2860.
2. Sattar N, et al. Serial metabolic measurements and conversion to Type 2 diabetes in the west of Scotland coronary prevention study: specific elevations in alanine aminotransferase and triglycerides suggest hepatic fat accumulation as a potential contributing factor. *Diabetes* 2007;56:984-991.
 3. Fraser A, et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:741-750.
 4. Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)* 2008;115:141-150.
 5. Lawlor DA, et al. The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase. *Am J Epidemiol* 2005;161:1081-1088.
 6. Sattar N. Adiponectin and raised mortality in Type 1 diabetes: any credible explanatory mechanisms? *J Intern Med* 2011; Advance online publication.
 7. Wannamethee SG et al. The potential for a two-stage diabetes risk algorithm combining non-laboratory-based scores with subsequent routine non-fasting blood tests: results from prospective studies in older men and women. *Diabet Med* 2011;28:23-30.
 8. Preiss D, Khunti K, Sattar N. Combined cardiovascular and diabetes risk assessment in primary care. *Diabet Med* 2011;28:19-22.
 9. Wannamethee SG, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-410.
 10. Preiss D, Sattar N, McMurray JJ. A systematic review of event rates in clinical trials in diabetes mellitus: the importance of quantifying baseline cardiovascular disease history and proteinuria and implications for clinical trial design. *Am Heart J* 2011;161:210-219.e1.
 11. Ray KK, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-1772.
 12. Preiss D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.

Sessione congiunta EASD/European Society of Cardiology

Effetti diabetogeni di statine, beta-bloccanti e diuretici: aumentato rischio di diabete

Pericoli nascosti della terapia con statine

David Preiss, BHF Glasgow Cardiovascular Research Center, University of Glasgow

Fino a poco tempo fa, si pensava che le statine avessero un lieve effetto benefico sul rischio di diabete⁽¹⁾. Nel 2008 lo studio JUPITER⁽²⁾ ha mostrato come la rosuvastatina aumentasse il rischio di diabete del 25% rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel 2010, Preiss e colleghi hanno pub-

blicato una metanalisi di dati provenienti dai principali trial comparati in letteratura sull'impiego di statine versus placebo e che fornissero informazioni sui rischi dello sviluppo del diabete associato al trattamento con statine⁽³⁾. Da questa analisi, che ha incluso 90.000 pazienti, i ricercatori hanno evidenziato come la terapia con statine fosse associata a un aumento significativo del 9% del rischio di diabete rispetto al trattamento con placebo. Si è stimato che, in media, ciò corrisponderebbe a un caso di diabete in più per ogni cinque infarti miocardici prevenuti. Un'altra metanalisi, sempre pubblicata da Preiss e colleghi all'inizio del 2011, mette a confronto il rischio di diabete associato alla terapia standard con statine rispetto a quello associato a terapia intensiva in 32.000 pazienti⁽⁴⁾. Lo studio ha dimostrato che la terapia intensiva con statine ha aumentato il rischio di sviluppare il diabete del 12%. All'interno del gruppo di pazienti analizzato, il team ha stimato che ci fosse un caso di diabete in più per ogni tre eventi CV maggiori trattati con terapia intensiva. Relativamente ai meccanismi patogenetici alcuni studi su modelli animali hanno suggerito che la terapia con statine possa interferire con i segnali recettoriali dell'insulina. Vi sono, inoltre, alcune evidenze che suggeriscono come la probabilità che soggetti in terapia con statine sviluppino il diabete sia correlata con la presenza di altri fattori di rischio per il diabete. Questo potrebbe indicare che si debba utilizzare cautela nella prescrizione di statine ad alto dosaggio nei pazienti ad alto rischio di diabete di tipo 2. È in programma una ricerca più avanzata per chiarire il legame tra diabete di nuova insorgenza e terapia con statine, attraverso una combinazione di nuovi studi e una rivalutazione di dati esistenti.

Trattamento anti-ipertensivo e diabete: cosa c'è di nuovo

Neil Poulter, Imperial College London (UK)

Da anni è nota una possibile influenza dei farmaci ipotensivi sul rischio di diabete. In particolare si riteneva che beta-bloccanti e diuretici influenzassero negativamente i livelli di glucosio nel sangue e, quindi, il rischio di diabete di nuova insorgenza. La rilevanza di questi effetti è influenzata dalla dose di farmaco e varia all'interno di una classe di farmaci a seconda della molecola. I farmaci ipotensivi più recenti, come i bloccanti dei canali del calcio, non influenzano il rischio di diabete, mentre gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina sembrano avere una modesta azione protettiva^(5,6). In passato si era sostenuto che il diabete indotto da beta bloccanti e tiazidici non fosse così dannoso per il sistema CV come il "tradizionale" diabete di tipo 2. I risultati dalla Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)⁽⁷⁾ e di altri studi hanno smentito questa ipotesi e hanno dimostrato che i pazienti con diabete indotto da beta-bloccanti o da diuretici sono esposti a un rischio cardiovascolare maggiore rispetto ai non diabetici, analogamente alle persone con diabete di tipo 2. Un ulteriore follow-up dei pazienti che hanno sviluppato il diabete durante lo studio ASCOT è attualmente in corso al fine di valutare più accuratamente la frequenza di eventi cardiovascolari. Poulter ha osservato che, nonostante siano disponibili molti farmaci antipertensivi senza rischio di indurre il diabete, ci sono dati che indicano che circa il 15% delle persone in trattamento con due o più farmaci ipotensivi in Inghilterra stia prendendo una combinazione di diuretici e beta-bloccanti. Peraltro le ultime linee guida NICE/BHS per la gestione dell'ipertensione, pubblicate nell'agosto del 2011,

sembrano aver tenuto in considerazione il rischio di diabete di nuova insorgenza associato ai diversi agenti antipertensivi in base ai risultati di morbilità e mortalità dei principali trial, consigliando l'uso dei diuretici in terza linea e dei beta-bloccanti in quinta o sesta linea di intervento.

BIBLIOGRAFIA

1. Freeman DJ et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-362
2. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207
3. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742
4. Preiss D et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-2564
5. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
6. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207
7. Gupta AK et al. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care* 2008; 31:982-31988.

Controversie sul diabete gestazionale

I nuovi criteri per la diagnosi di diabete gestazionale sono giustificati?

Peter Damm, University of Copenhagen (Denmark)

Per diabete gestazionale si intende qualsiasi grado di intolleranza glucidica insorto durante la gravidanza compreso il diabete manifesto. L'iperglicemia durante la gravidanza può causare gravi danni al feto (macrosomia, rischio di distocia della spalla, ipoglicemia neonatale, prematurità, mortalità perinatale, rischio malformativo) ed inoltre il diabete gestazionale determina un aumento del rischio materno di diabete, di sindrome metabolica e del rischio cardiovascolare. Il diabete gestazionale è stato oggetto di numerose controversie relative alle modalità di screening e ai criteri diagnostici. I criteri diagnostici erano basati sul rischio materno di sviluppare il diabete e non sul rischio di complicanze perinatali. Per fare chiarezza è stato disegnato lo STUDIO HAPO (Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome Study) condotto su oltre 23.000 donne in 9 paesi⁽¹⁾. Lo studio ha mostrato come l'aumento della glicemia sia a digiuno che alla prima e seconda ora del carico di glucosio correlasse con la probabilità di un feto LGA (large for gestational age) e con le concentrazioni di c-peptide nel cordone ombelicale. Inoltre i valori glicemici correlavano con il rischio di pre-eclampsia, parto pre-termine, parto cesareo, macrosomia, distocia di spalla, ipoglicemia neonatale, necessità di terapia intensiva e ittero. Sulla scia di questi dati nel

2008 si è svolta a Pasadena una Conferenza dalla quale sono emersi alcuni nuovi elementi relativi al diabete gestazionale: separazione del diabete gestazionale dal diabete manifesto, diagnosi con un solo valore anormale e con un unico test, screening universale alla 24-28 settimana. Rimaneva aperta la discussione sui valori glicemici e il Panel di Esperti ritenne che essi dovessero essere stabiliti sulla base del rischio di macrosomia, di obesità neonatale (% di grasso oltre il 90° percentile) e di iperinsulinemia neonatale (c-peptide del cordone oltre 90° percentile). Il 22% votò per un OR di 1.5, il 38% di 1.75 e il 36% di 2.0. Una Odds Ratio di 1.75 corrisponde ad una glicemia a digiuno di 92 mg, a 1 ora di 180 mg e a 2 ore di 153 mg. Questi valori glicemici si associano ad un aumento di tutti gli outcomes fetali sfavorevoli. Relativamente al trattamento due trials randomizzati controllati hanno dimostrato come il trattamento riducesse il rischio di outcomes fetali avversi (ad esempio il rischio di macrosomia del 50%)⁽³⁾. In conclusione i punti critici con i nuovi criteri sono: aumento della prevalenza di diabete gestazionale (da 1.5 a 3 volte a seconda degli studi); dati basati su studi epidemiologici e non su trials randomizzati con conseguente necessità di effettuare studi prospettici e studi di follow-up su madre e discendenti; la popolazione del HAPO è differente da quella dei RCTs (vero, ma con molte somiglianze). Il Prof. Damm ritiene comunque che i nuovi criteri diagnostici siano giustificati ed auspica la loro ampia accettazione.

Dobbiamo trattare il diabete gestazionale lieve?

Robert Fraser, Center For Pregnancy Nutrition, Università di Sheffield (UK)

Esistono due trials clinici randomizzati relativi al trattamento del diabete gestazionale⁽⁴⁻⁵⁾. Una metanalisi non pubblicata dei due studi ha evidenziato un effetto favorevole del trattamento sulla maggior parte degli outcomes materno-fetali (pre-eclampsia, probabilità di parto cesareo, peso neonatale, probabilità di neonato LGA, rischio di distocia della spalla) con lieve aumento della frequenza di ipoglicemia neonatale. Relativamente alle diverse opzioni terapeutiche il relatore ha mostrato un interessante studio sul ruolo della dieta a basso indice glicemico nel ridurre la necessità di insulina-terapia. Circa l'impiego di ipoglicemizzanti orali è stata mostrata una metanalisi, che non ha documentato una significativa superiorità dell'insulina sul controllo glicemico e sugli outcomes fetali. Un altro lavoro sull'impiego della metformina versus glibenclamide ha evidenziato una percentuale di donne che necessitavano di passaggio all'insulina del 34,7% con metformina e del 16,2% con glibenclamide. Si conclude che metformina e glibenclamide sono alternative concrete all'impiego dell'insulina nel diabete gestazionale.

Come possiamo identificare i soggetti a rischio di outcome fetale negativo causato dal diabete gestazionale

David Simmons, University of Cambridge (UK)

Gli outcomes fetali sono influenzati da fattori genetici materni, dalla presenza di obesità materna e da un'anamnesi

positiva per precedente gravidanza con neonato LGA. Grande peso ha il timing di diagnosi del diabete gestazionale e la sua corretta gestione così come l'identificazione precoce (mediante indagine ultrasonografica) della macrosomia e il management ostetrico del parto.

BIBLIOGRAFIA

1. Hapo Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes NEJM 2008;358(19):1991-2002
2. Crowther CA et al. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. NEJM 2005;352(24):2477-2486
3. Landon MB et al. A Multicenter Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes NEJM 2009;361(2):111-120.
4. Moses RG. et al. Gestational Diabetes: can a low glycemic index diet reduce the need for insulin ? A randomized trial. Diabetes care 2009;32(6):996-1000
5. Dhulkotia JS et al. Oral hypoglycaemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis - Am J Obstet and Gynecol 2010; 203(5):457
6. Moore LE et al. Metformin compared with glyburide in Gestational Diabetes. A randomized controlled trial. Obstet and Gynecol 2010;115(1):55-59

Insufficienza cardiaca e complicanze cardiovascolari nel diabete

Uno scarso controllo glicemico aumenta i ricoveri per scompenso cardiaco

Marcus Lind, University di Göteborg, Uddevalla, (Svezia)

La prevalenza di scompenso cardiaco è in aumento in molti paesi e, come è noto, colpisce i diabetici 2,5 volte in più rispetto ai pazienti non diabetici⁽¹⁾. È stato dimostrato che un controllo glicemico intensivo non ha alcun effetto di prevenzione verso lo scompenso cardiaco nei pazienti con diabete⁽²⁾, ma studi osservazionali hanno avuto risultati contrastanti. Vengono analizzati i dati dello Swedish National Diabetes Register. In totale sono stati inclusi 83.021 pazienti con diabete di tipo 2, arruolati nel registro tra il 1998 e il 2003, di età media 65,8 anni, BMI medio di 28,9 kg/m² ed emoglobina glicata media di 7,4%. All'inizio nessuno dei pazienti aveva sofferto di scompenso cardiaco (HF), anche se il 16,2% aveva avuto un precedente infarto miocardico (IMA). Sono stati seguiti fino al 2009 con attenzione all'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca primaria o secondaria. Nel corso del follow-up di 7,2 anni, 10.969 (13,2%) pazienti con diabete di tipo 2 sono stati ospedalizzati per scompenso cardiaco. In particolare, dopo aggiustamento per età, sesso, durata del diabete, indice di massa corporea e pressione sanguigna, è risultato che i pazienti con un livello di HbA1c superiore al 10% hanno avuto un rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca di 2,01 volte maggiore rispetto ai pazienti che avevano un valore di HbA1c al di sotto del 6,0%. Ogni aumento di un'unità percentuale di HbA1c accresce il rischio di ospedalizzazione per HF, di un significativo 16%. Il sesso maschile, l'età avanzata e la durata del diabete aumentano il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Lind ha detto "Non è possibile concludere che un buon controllo glicemico impedisca o riduca il

rischio di insufficienza cardiaca, a causa della natura non randomizzata di questo studio". Tuttavia, ha aggiunto "i risultati suggeriscono che uno scarso controllo glicemico rappresenti un fattore di rischio significativo per insufficienza cardiaca nei pazienti con diabete di tipo 2".

I ricoveri per CVD sono migliorati, ma c'è ancora spazio per un cambiamento

Eszter Vamos, Imperial College London (UK)

Le CVD sono diminuite in modo significativo nella popolazione generale negli ultimi 50 anni, in particolare nei paesi sviluppati come l'Inghilterra. Alcuni studi hanno suggerito che i tassi di CVD siano diminuiti ad un ritmo simile anche nei pazienti con diabete⁽³⁾. Tuttavia altri studi hanno dato risultati contrastanti⁽⁴⁾. Per studiare i cambiamenti delle tendenze nei ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari maggiori in Inghilterra, durante il periodo 2004-2009, sono stati identificati tutti i pazienti di età superiore ai 17 anni, ricoverati negli ospedali del Servizio Sanitario Nazionale per angina, infarto miocardico acuto o ictus, o per essere sottoposti ad angioplastica (PCI) o a bypass aorto coronarico (CABG). Sono stati utilizzati i dati delle statistiche ospedaliere raccolte dal Dipartimento della Salute del Regno Unito. Per raccogliere dati su pazienti e per calcolare i tassi specifici/anno in diabetici e non diabetici è stato utilizzato il Quality Management and Analysis System (QMAS). I pazienti con diabete hanno un tasso di eventi cardiovascolari tra 3,5 e 5,0 volte superiore a quello delle persone non diabetiche, ma tra il 2004 e il 2009 si sono verificati cambiamenti simili dei tassi di eventi cardiovascolari tra soggetti con e senza diabete. Il tasso di ricovero tra i pazienti con diabete è diminuito notevolmente nel periodo di studio: rispettivamente del 5% per i ricoveri/anno dovuti ad angina, del 5% per infarto miocardico acuto e del 3% per CABG, con tassi simili per i non diabetici. Altresì l'incidenza di ictus non è cambiata significativamente e il tasso di PCI è aumentato rispettivamente del 2% nelle persone con e del 3% nelle persone senza diabete. Da notare che la durata media di degenza è diminuita significativamente sia per i diabetici sia per i non diabetici. La mortalità ospedaliera per infarto miocardico acuto e ictus è diminuita significativamente in entrambe le categorie di pazienti, ma è rimasta invariata per i pazienti sottoposti CABG ed aumentata nei pazienti sottoposti PCI. Questi risultati sottolineano la necessità di sempre maggiori interventi finalizzati alla riduzione del rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. Nichols GA et al. The incidence of congestive heart failure in Type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004;27: 1879-1884.
2. Turnbull FM et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:2288-2298.
3. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. Diabetes Care 2006;29:32-37.
4. Thomas RJ et al. Trends in the mortality burden associated with diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minn, 1970-1994. Arch Intern Med 2003 24;163:445-451.

Previsione di diabete di tipo 2: InterAct e DMVHI

L'attività fisica predice il diabete nello studio InterAct

Ulf Ekelund, Epidemiology Unit, Cambridge (UK)

È noto che sedentarietà e obesità aumentano il rischio di diabete di tipo 2. Alcuni studi hanno dimostrato un'associazione tra attività fisica e diabete incidente indipendente dall'obesità^(1,2). Lo studio InterAct è uno studio caso coorte nidificato all'interno dello European Prospective Investigation into Cancer (EPIC), che ha coinvolto 11.102 persone seguite per diabete incidente per 12,3 anni. I partecipanti provenivano da diversi paesi europei, tra cui il Regno Unito, Italia, Spagna, Danimarca e Germania. I ricercatori hanno classificato i partecipanti in base a livello di attività fisica e adiposità, misurata sia con indice di massa corporea (BMI) sia con circonferenza vita. L'attività fisica è stata classificata in base alle dichiarazioni dei pazienti e si è basata su quella effettuata a lavoro e nel tempo libero. Nel complesso 2584 partecipanti erano attivi (7,0 ore/settimana o più), 2616 moderatamente attivi (3,6-6,9 ore/settimana), 3571 moderatamente inattivi (meno di 3,5 ore/settimana), e 2331 inattivi (0 ore/settimana). È stata utilizzata la classificazione standard di obesità: BMI inferiore a 24,9 kg/m² per indicare normopeso, 25,0-29,9 kg/m² per sovrappeso, e 30,0 kg/m² o superiore per l'obesità. I valori di circonferenza vita superiore a 80 cm nelle donne e 94 cm negli uomini sono state utilizzate per definire l'obesità addominale. Il 6,3% degli uomini e il 3,9% delle donne nella coorte hanno sviluppato il diabete nel follow-up. Utilizzando individui attivi come gruppo di confronto, quelli che sono rimasti inattivi avevano un aumento significativo del rischio di diabete incidente in tutte le categorie BMI. Allo stesso modo, quando la circonferenza vita è stata utilizzata come misura dell'obesità addominale, c'è stata una tendenza significativa all'aumento del rischio di diabete associata a bassi livelli di attività, a prescindere dai livelli di adiposità. Si può concludere dicendo che le strategie sanitarie volte a ridurre il rischio di diabete devono essere rivolte ad incrementare la attività fisica e a ridurre il peso corporeo.

Predizione del diabete con punteggio FINDRISC e glicemia a digiuno nello studio DMVHI

Margaret Sinnott, Vhi HealthCare, Dublino (Irlanda)

Le modifiche dello stile di vita sono note essere una modalità efficace per ridurre il rischio individuale di sviluppare il diabete. Identificare coloro che potrebbero beneficiare maggiormente di questi interventi può essere costoso e richiedere tempo. Lo studio DMVHI, attualmente in corso, cerca di sviluppare una strategia "time and cost effective" per la predizione del diabete. In una coorte di 11.500 titolari di assicurazione sanitaria, di età compresa tra 45-75 anni, abitanti nella zona di Dublino, è stata utilizzata una combinazione tra punteggio FINDRISC precedentemente sviluppato e misurazione della glicemia a digiuno per valutare il rischio per il diabete. I partecipanti con glicemia a digiuno nel range 100-125

mg/dl sono stati sottoposti a carico orale di glucosio (OGTT). Ad oggi, il 2,2%, 6,9% e 3,4% di quelli selezionati sono stati diagnosticati, rispettivamente, con diabete di tipo 2, alterata glicemia a digiuno e ridotta tolleranza al glucosio. I ricercatori hanno inoltre sviluppato un modello in cui è stata inclusa la glicemia a digiuno come un fattore di rischio aggiuntivo per il calcolo del punteggio FINDRISC. Più specificamente 2 punti sono stati aggiunti per ogni ulteriori 18 mg/dl di glicemia a digiuno al sopra di un valore soglia di 99 mg/dl. Lo standard di valutazione validato FINDRISC calcola il rischio per il diabete, combinando una varietà di fattori, che includono: età, BMI, circonferenza vita, attività fisica, dieta, pressione sanguigna e storia familiare di diabete. Nella coorte dello studio l'area sottesa alla curva ROC per la predizione del rischio di diabete per la FINDRISC combinata con la glicemia a digiuno aveva un punteggio di 0,82, contro 0,68 per il punteggio FINDRISC da solo. Utilizzando un cutoff di 15 il nuovo strumento di valutazione avrebbe una sensibilità del 91% per la predizione del diabete di tipo 2. Secondo questi dati, il punteggio combinato dovrebbe essere in grado di identificare il 91% delle persone affette da diabete di tipo 2 non diagnosticato e il 74% delle persone con alterazioni della tolleranza glucidica a rischio di diabete. Ciò comporterebbe una riduzione del numero di OGTT dal 21% al 12%. La conclusione finale è stata "Consideriamo questa nuova scala uno strumento di screening della popolazione pratico, efficace e meno costoso".

BIBLIOGRAFIA

1. Manson JE et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-778.
2. Hu FB et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of Type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-1439.

Diabete e cancro

Diabete e carcinoma pancreatico

Edwin Gale, School of Clinical Science, Bristol (UK)

Nel diabete si registra un incremento del rischio per diverse neoplasie (mammella, vescica, colon-retto, endometrio e pancreas). Per il tumore del pancreas il rischio è pari a 1.82. Nel diabete si è osservato anche un trend in aumento della mortalità per tumore. Il tumore del pancreas presenta un'incidenza di 8-10/100K/anno ed è al quarto posto come letalità dopo polmone, colon e mammella. A 5 anni la sopravvivenza è del 5-10%. Il principale fattore di rischio per questo tumore è la pancreatite cronica seguita da fumo, obesità, diabete e abuso etilico. La diagnosi viene spesso effettuata in fasi avanzate e il diabete costituisce il sintomo d'esordio del 40-50% dei casi. Relativamente alla patogenesi recentemente è stato sviluppato il concetto di neoplasia intraepiteliale pancreaticata (panIN) come alterazione istologica iniziale verosimilmente determinata da fattori genetici e che evolve in neoplasia manifesta per interazione con fattori ambientali⁽¹⁾. Nella relazione diabete- k pancreatico non è chiaro quale delle due condizioni insorga per prima. Sono state formulate 3 ipotesi. La prima sostiene che le due patologie abbiano un'origine comune. In particolare l'interazione tra fattori genetici e fattori ambientali conduce all'obesità, che di associa ad un aumentata proliferazione dei dotti pancreatici⁽²⁾. La seconda teoria sostiene che possano essere coinvolti fattori specifici del diabete (iperigli-

cemia, farmaci). In realtà l'esposizione glicemica non sembra essere implicata, mentre vi sono dati in letteratura che documentano un rischio aumentato per K pancreas nei soggetti che assumono solfaniluree o insulina⁽³⁾. La terza ipotesi suggerisce la responsabilità di fattori correlati al tumore ovvero fattori iperglicemizzanti prodotti dalle cellule neoplastiche. In contrasto con questa ipotesi sta il fatto che il diabete si manifesta molto precocemente nella storia naturale della malattia quando il tumore non ha ancora compromesso l'architettura delle isole di Langerhans. Il tumore pancreatico provoca insulino-resistenza e questo potrebbe essere responsabile dell'insorgenza del diabete⁽⁴⁾. Alla luce dei dati sopra riportati sarebbe indicato ricercare il tumore pancreatico nei pazienti di nuova diagnosi con inspiegabile calo ponderale o con rapido deterioramento del compenso glicemico.

Aggiornamento 2011 su diabete e cancro

Michael Pollock, Cancer Prevention Center, Montreal (Canada)

Le prime segnalazioni di una relazione tra diabete e cancro risalgono al 1914. Il primo punto affrontato è se gli ormoni possano influenzare altri tumori oltre a quelli già noti (es. estrogeni/tumore mammario). Recettori per insulina e per IGF1 sono presenti nei tumori umani. È verosimile che in queste cellule l'insulina non eserciti le sue abituali azioni metaboliche, ma manifesti soprattutto un'azione anti-apoptotica e pro-proliferativa. Un ruolo importante è svolto dal bilancio energetico cellulare, che influenza la proliferazione cellulare. La restrizione calorica, in effetti, riduce la crescita tumorale nei topi⁽⁵⁾. È interessante ricordare che nel tumore del colon è stata osservata una correlazione tra rischio neoplastico e concentrazioni di c-peptide a suggerire un possibile ruolo dell'insulino-resistenza⁽⁶⁾. Relativamente alle terapie impiegate nel diabete gli studi hanno evidenziato un ruolo protettivo della metformina⁽⁷⁾. È stato osservato che la metformina è un inibitore della crescita nel tumore mammario. È possibile che la metformina non agisca su fattori del tumore, ma su fattori dell'ospite. Ad esempio il farmaco riduce la captazione del glucosio marcato da parte delle cellule tumorali. Riguardo all'insulina un recente lavoro su glargine e K mammella non ha documentato nessun aumento di rischio per esposizioni inferiori ai 5 anni, ma un rischio di 1.8 per esposizioni superiori in pazienti già in terapia insulinica⁽⁸⁾. Le conclusioni sono state che è possibile che il diabete e il suo trattamento abbiano un'influenza sulla biologia dei tumori, sono, comunque, necessari ulteriori studi.

Le moltelici azioni biologiche della metformina sulle cellule tumorali

Frederic Bost, INSERM, Nizza (Francia)

I siti di azione della metformina sono: fegato (riduzione della gluconeogenesi), tessuto adiposo (aumento del trasporto di glucosio e riduzione della lipolisi) e muscolo (aumento del trasporto di glucosio e aumento dell'ossidazione degli acidi grassi liberi): Questi effetti si traducono in una riduzione della glicemia e dell'insulinemia. A partire dal 2005 si sono accumulate evidenze su un possibile ruolo favorevole della metformina nei confronti del rischio tumorale⁽⁹⁻⁷⁾.

Sono stati condotti studi pre-clinici sul topo studiando sia tumori xenografi (ovvero ottenuti attraverso l'impianto di cellule tumorali) sia tumori spontanei in topi geneticamente modificati. La metformina inibisce la crescita delle cellule di tumori xenografi⁽¹⁰⁾ e la fenformina ritarda la comparsa di tumori spontanei⁽¹¹⁾. Inoltre, sempre nei topi, la metformina migliora la risposta ad agenti chemioterapici⁽¹²⁾. Attualmente sono in corso nell'uomo oltre 20 trials. Il meccanismo attraverso il quale la metformina agisce sul tumore potrebbe essere mediato dalla riduzione dell'insulinemia (l'insulina è un fattore di crescita e la sua riduzione potrebbe rallentare la proliferazione cellulare). Nel topo la metformina blocca l'effetto pro-tumorale di una dieta ad alto contenuto energetico. Il farmaco potrebbe agire modificando il microambiente tumorale (azione sull'infiammazione e sul sistema immunitario). Sono state dimostrate azioni dirette sulle cellule tumorali. La metformina in grado di arrestare il ciclo cellulare in cellule prostatiche e di indurre apoptosi in cellule di carcinoma mammario⁽¹⁰⁻¹³⁾. Nelle cellule esistono due vie principali per produrre ATP: fosforilazione ossidativa e glicolisi. La metformina inibisce la fosforilazione ossidativa con conseguente aumento della glicolisi. Metformina e 2 desossiglucosio inducono apoptosi. Il farmaco attiva, inoltre, la AMPK riducendo la crescita cellulare. Ricapitolando la metformina potrebbe agire sul tumore attraverso la riduzione dell'insulinemia, attraverso modifiche del micro-ambiente tumorale o per azione diretta sulle cellule tumorali.

BIBLIOGRAFIA

1. Vincent A. et al. Pancreatic Cancer. *Lancet* 2011; 378(9791);607-620.
2. Butler AE et al. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* 2010;53(1); 21-26
3. Li D, Yeung et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137(2); 482-488.
4. Wang F et al. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003; 6; 2-4
5. Pollock M. Do cancer cells care if their host is hungry? *Cel Metab* 2009; 9(5); 401-402.
6. Ma J, Giovannucci E, Pollack M. A prospective study of plasma c-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (7); 546-553
7. Libby G et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 32(9); 1620-1625
8. Suissa S et al. Long term effect of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011; 54(9); 2254-2262
9. Evans JMM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330; 1304-1305
10. Ben Sahra I et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D 1 level. *Oncogene* 2008; 27(25); 3576-3586
11. Huang X et al. Important role of the LKB1-AMPK pathway in suppressing tumorigenesis in p-TEN deficient mice. *Biochem J* 2008; 421(2); 211-221
12. Iliopoulos D, Hirsh H A, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell type. *Cancer Res* 2011; 71(9); 196-201
- 13) Zhuang Y, Miskimins W K. Metformin induces both caspase-dependent and poly(ADP ribose)polymerase -dependent cell death in breast cancer cells *Mol Cancer Res* 2011; 9(5); 603-615