

DIABETE MELLITO TIPO 2 E DETERIORAMENTO COGNITIVO: RUOLO DELLA METFORMINA?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il **diabete** (DMT2) sarebbe associato a un **maggior rischio di decadimento cognitivo** (1) che, allorchè si verifici, avrebbe un **andamento accelerato** (2). L'aumento della prevalenza del DMT2, il suo esordio in età sempre più giovane, il prolungamento dell'aspettativa di vita e la maggior esposizione nel tempo alla patologia diabetica, contribuiscono, verosimilmente, a un incremento della prevalenza del decadimento cognitivo. Adulti affetti da DMT2 mostrano un rischio circa doppio di sviluppare demenza in età avanzata, rispetto ai non diabetici. Sono stati individuati alcuni **possibili elementi di collegamento** tra DMT2, demenza e deterioramento cognitivo: iperglicemia cronica, iperinsulinemia, insulino-resistenza, citochine infiammatorie, stress ossidativo e deposizione di β -amiloide nel cervello (3).

Recentemente su *Diabetes Care* sono stati pubblicati tre diversi studi che forniscono alcuni importanti elementi per una corretta interpretazione di questa associazione.

In un primo lavoro (4) è stata valutata l'associazione tra DMT2 e l'incidenza di demenza e di compromissione cognitiva senza demenza (CIND) in un periodo di osservazione di 10 anni in una coorte di ispano-americani anziani, popolazione con elevata prevalenza di DMT2 e alto tasso di complicanze. Dato che il DMT2 è associato a maggior tasso di mortalità, e lo stesso declino cognitivo è associato ad aumentato rischio di morte, la mortalità correlata al DMT2 può influenzare i casi osservati di demenze o CIND. I risultati ottenuti, pur corretti per il rischio competitivo di morte, hanno mostrato il raddoppio del rischio di demenza o CIND nei pazienti con DMT2 trattati farmacologicamente rispetto ai non diabetici. Il rischio di demenza si conferma aumentato anche dopo la correzione dei dati per numerosi fattori di confondimento (età, sesso, obesità centrale, anni di istruzione, pregresso *ictus*, ipertensione, depressione, consumo di alcol, tabagismo attivo, attività fisica). Sulla base di questo risultato, è raccomandato uno *screening* cognitivo nei diabetici per la preponderanza di evidenze a supporto di un robusto legame tra DMT2 e demenza.

Il secondo lavoro (5) ha indagato il potenziale valore predittivo per un decadimento cognitivo di differenti tipologie di eventi cardiovascolari e di alcuni marcatori subclinici di patologia cardiaca o aterosclerosi, in pazienti anziani con DMT2 (*The Edinburgh Type 2 Diabetes Study*). L'*outcome* cognitivo è stato indagato mediante sette diversi test neuropsicologici, sia all'inizio dello studio che a distanza di 4 anni. Sono risultati statisticamente associati al decadimento cognitivo sia l'*ictus* che indici quali l'ispessimento medio-intimale, l'indice caviglia-braccio o valori aumentati di NT-proBNP. Tale associazione si confermava anche correggendo i dati per altri riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare.

Il terzo lavoro (6) ha analizzato nei pazienti diabetici l'associazione tra il trattamento ipoglicemizzante orale con metformina, i livelli sierici di vitamina B12 e il decadimento cognitivo. Uno degli effetti collaterali della metformina è l'inibizione dell'assorbimento di vitamina B12 a livello dell'ileo distale, con riduzione del 20% dei livelli circolanti di B12 rispetto ai diabetici non trattati con metformina. Dopo aver aggiustato i dati per età, sesso, livello di educazione e depressione, la *performance* cognitiva dei diabetici è risultata significativamente inferiore a quella dei non diabetici e tra i diabetici quella di chi assumeva metformina era inferiore a quella di chi non la assumeva. L'associazione veniva in parte indebolita dalla correzione dei dati per i livelli di vitamina B12, facendo ipotizzare che un eventuale effetto della metformina sul deterioramento cognitivo sia almeno in parte mediato dalla riduzione di vitamina B12.

In **conclusione**, anche se non dirimenti, questi studi forniscono un'ulteriore **conferma sull'associazione tra DMT2 e deterioramento cognitivo**. Potrebbe essere **raccomandabile un monitoraggio delle capacità cognitive nel paziente diabetico**. La possibilità di utilizzare marcatori di patologia cardiovascolare subclinica quali predittori potrebbe aiutare a individuare precocemente il paziente più a rischio di sviluppare demenza, in particolare per i diabetici in trattamento con metformina da diversi anni.

Bibliografia

1. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry* [2010, 67: 505-12](#).
2. Ravona-Springer R, Luo X, Schmeidler J, et al. Diabetes is associated with increased rate of cognitive decline in questionably demented elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* [2010, 29: 68-74](#).
3. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis* [2012, 30: S185-98](#).
4. Mayeda ER, Haan MN, Kanaya AM, et al. Type 2 diabetes and 10-year risk of dementia and cognitive impairment among older mexican americans. *Diabetes Care* [2013, 36: 2600-6](#).
5. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* [2013, 36: 2779-86](#).
6. Moore EM, Mander AG, Ames D, et al; AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* [2013, 36: 2981-7](#).