



ISSN 2037-6618



Società Italiana di Medicina Generale

Volume **quattordici** Numero **due** Giugno **duemilaquattordici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



www.pacinimedicina.it

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici

Carlo Bruno Giorda, Gerardo Medea

Comitato di Redazione

Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD

Antonio Ceriello

Presidente SIMG

Claudio Cricelli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. • Pisa

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
E-mail: info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Customer Relationship Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

In copertina: Amsterdam.

Proporre Articoli alla Rivista Media

La Rivista Media è dedicata all'aggiornamento sulla gestione diagnostica, terapeutica e di assistenza integrata del diabete e delle malattie metaboliche.

Il Comitato Scientifico della Rivista programma annualmente i contenuti per finalizzarli a questo scopo. I Sig.ri Medici interessati a proporre articoli dovranno prima inviare una SINTETICA DESCRIZIONE degli argomenti e delle finalità dell'articolo. Recapito: mmori@pacinieditore.it

Il Comitato scientifico vaglierà tali proposte e comunicherà al richiedente la decisione di procedere o meno all'invio dell'articolo. Gli articoli così pervenuti saranno vagliati ulteriormente dal Comitato scientifico per approvare o meno la pubblicazione.

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Giugno 2014. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Editoriale

C'era realmente bisogno delle incretine?

Carlo B. Giorda 59

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Analoghi del glucagon-like peptide-1: cosa ci riserva il futuro

E.L. Romeo, U. Alecci, A. Giandalia, R. Zingale, G. Perdichizzi, G.T. Russo 62

Governo clinico

Soglia di percezione vibratoria nello screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale: necessità di nuovi valori di riferimento specifici per età

L. Maffei, V. Premrou, P. Roldan, M. Copetti, F. Pellegrini, M.C. Rossi, G. Vespasiani..... 67

Pratica professionale

Standard di cura del paziente con diabete mellito tipo 2. Primo step: la metformina

M. Passamonti 72

Caso clinico

Casistica di terapia con metformina

C.F. Marulli..... 76

Report congressi e convegni

Un Convegno sui costi del diabete

E. Torre 78

Perle di pratica professionale

Incretine e insufficienza renale cronica

R. Manti 79

Una pagina per il paziente

Perché cambiare l'ago a ogni iniezione

A. Giancaterini 80

Tutto diabete

Neuropatia diabetica: l'approccio critico e clinico al problema

G. Bax..... 81

La metformina nell'obesità associata alla sindrome metabolica

Razionale per l'uso della formulazione slow release

A. Mammarella 88

Caso clinico: un autista alla ricerca "indolore" del compenso metabolico

B. Cretella 96

Caso clinico: efficacia e sicurezza di saxagliptin in un paziente anziano con comorbidità

D. Martelli 99

Notizie dal mondo del farmaco

Acarbose: un farmaco non solo per il diabete

A. Ceriello 102

Diabete mellito: dall'inerzia terapeutica al trattamento con DPP-4

S. Frontoni, A. Consoli 105

Notizie dal mondo della diagnostica

Evidenze dallo studio SKUP

I. Kosteria, A. Cafarotti 116

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari anno 2014, volume 14, numero 1 118

CONCORSO FOTOGRAFICO

organizzato dalla rivista MEDIA



“Fotografiamo il Diabete”



PACINI
EDITORE
MEDICINA

L'esperienza di un medico che cura il diabete, attraverso l'obiettivo di una fotocamera.

In questa prima edizione siete voi medici i protagonisti e ci aspettiamo che il concorso possa dare spazio a tutte le emozioni, le suggestioni e le sfaccettature della vostra vita professionale.

**Siete pronti a
SCATTARE?**

iscrizione

www.pacinimedicina.it



pagina facebook: Rivista Media

info

concorsomedia@pacinieditore.it

La tua foto sulla copertina di MEDIA

La RIVISTA MEDIA organizza il concorso fotografico “Fotografiamo il Diabete”. L'iscrizione e la partecipazione sono gratuite. I luoghi di cura e di prevenzione, le persone (pazienti, famiglie, team di cura, ecc.), stili e esperienze di vita o qualunque immagine che per l'autore possa essere rappresentativa dell'universo diabete.



PACINI
EDITORE
MEDICINA

C'era realmente bisogno delle incretine?

Carlo B. Giorda

Direttore della Struttura Complessa
Malattie Metaboliche e Diabetologia,
ASL Torino 5

Anche se può sorprendere, la domanda è assolutamente fondata. Le classi terapeutiche in uso in diabetologia sono passate in circa 10 anni da 4 a 9, e fra poco, con l'arrivo dei SGLT-2 (*sodium-glucose cotransporter-2*) inibitori, saliranno a 10. Già nel 2008, anno di comparsa delle incretine in Italia, con metformina, sulfaniluree, insulina, glitazoni e acarbose, nel bagaglio terapeutico del diabetologo vi era una serie di molecole che permettevano, se usate correttamente, di portare l'HbA_{1c} a target. L'arrivo delle incretine non ha apportato vantaggi in termini grezzi di riduzione della glicemia media. Il problema è che non si può vedere il controllo metabolico solo come modifica degli indici glicemici, ma vanno considerati anche gli effetti indesiderati o quelli collaterali sulle comorbidità e tutti i fattori che possono influire sull'aderenza del paziente alla terapia. Per meglio comprendere questo concetto, immaginiamo di esporre a un soggetto che necessita di un farmaco aggiuntivo alla metformina tutti gli effetti collaterali degli ipoglicemizzanti orali (rischi di ipoglicemia, aumento di peso, ritenzione idrosalina, flatulenze), precisandogli che l'azione sull'HbA_{1c} è sovrapponibile e, quindi, di chiedere che sia lui stesso a scegliere quello che preferirebbe: certamente opterebbe per un'incrètina, in particolare un DPP-4 inibitore. Di fronte a farmaci di efficacia sovrapponibile la scelta cadrebbe sul farmaco che crea meno problemi di altro genere.

Questo semplice esempio dimostra come le incretine abbiano portato grandi vantaggi in termini di sicurezza d'uso e di grado di favore da parte del paziente. Siamo passati dall'epoca del "treat to target" dei primi anni 2000, periodo in cui ci è sforzati di trovare il modo più efficace di arrivare a un target di HbA_{1c} inferiore a 7, all'epoca del "treat to benefit", in cui il target personalizzato del paziente deve essere raggiunto senza concessioni a effetti collaterali, in primis ipoglicemie e aumento di peso.

L'effetto di riduzione (o di neutralità) sul peso corporeo, tipica delle incretine, confrontato con il tipico aumento ponderale della terapia insulinica o con sulfaniluree, è un punto di forza a favore di questa classe di farmaci. Studi con DPP-4 inibitori hanno dimostrato che questo effetto si realizza anche nella terapia combinata con insulina. Il problema non è marginale in quanto le alterazioni del peso corporeo nel tempo possono incidere sul decorso della patologia diabetica: il progressivo aumento ponderale e il deterioramento beta-cellulare vanno di pari passo nella storia naturale del diabete tipo 2. Per contro, molti studi hanno chiaramente dimostrato i benefici di riduzioni anche minime del peso corporeo, soprattutto nel diabete tipo 2, cui corrispondono miglior trattamento della malattia stessa e prevenzione delle complicanze. L'effetto positivo a lungo termine non si manifesta solo sulla sensibilità insulinica e sul compenso glicemico, ma anche sulla dislipidemia (prevalentemente sui trigliceridi), l'ipertensione arteriosa, la fibrinolisi e, di conseguenza, sulla prevenzione della malattia cardiovascolare. Per questi motivi, tutte le linee guida delle società scientifiche pongono molta attenzione a questo fattore interferente, al fine di porre come primario nella strategia di prevenzione l'obiettivo del mantenimento del peso corporeo.

La dimensione del fenomeno ipoglicemia iatrogena nel diabete è a tutt'oggi un settore ancora in divenire in cui dati certi e attendibili stanno emergendo solo recentemente. Tutti i farmaci ipoglicemizzanti sono in qualche modo stati messi in rapporto con episodi ipoglicemici, ma è unanimemente riconosciuto che l'insulina e i secretagoghi o attivatori del recettore SUR (sulfaniluree e glinidi) sono di gran lunga i principali imputati della frequenza di eventi ipoglicemici.

CORRISPONDENZA

CARLO B. GIORDA
giordaca@tin.it

Tabella I. Trattamento dei fattori limitanti. Possibile ruolo dell'ipoglicemia: metanalisi di Kelly (da Kelly et al., 2009, mod.).

| EVENTI | RISCHIO RELATIVO (95% IC) | DR* (95% IC) | NNT/NNH |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------|
| Malattie cardiovascolari | 0,90 (0,83 a 0,98) | -15 (-24 to -5) | 66,6 |
| Malattia coronarica | 0,89 (0,81 a 0,96) | -20 (-38 a -1) | 50 |
| Infarto del miocardio non fatale | 0,80 (0,65 a 0,98) | -9 (-13 a -5) | 111,1 |
| Morte per malattie cardiovascolari | 0,97 (0,76 a 1,24) | -3 (-14 a 7] | |
| Morte per qualsiasi causa | 0,98 (0,84 a 1,15) | -4 (-17 a 10) | |
| Grave ipoglicemia | 2,03 (1,46 a 2,81) | 39 (7 a 71) | 25,6 |

* Differenza di rischio assoluto 1.000 pazienti - 5 anni.

Vi è il sospetto che l'impatto sulle ipoglicemie sia stato sottovalutato e sono in corso nel mondo studi mirati per chiarirne la reale dimensione. Anche l'Italia fa la sua parte con lo studio HYPOS-1 di AMD, il quale sta contribuendo a dare una risposta al quesito sia nel diabete tipo 2 sia nel tipo 1. I primi dati di questo studio retrospettivo di coorte, pubblicati di recente sul *Journal of Diabetes & Metabolism*, hanno evidenziato che il 28% dei pazienti con diabete tipo 2 ha sperimentato un'ipoglicemia nelle 4 settimane antecedenti la survey, di cui un quinto definibili come ipoglicemie severe. Nel tipo 2 la frequenza correla con la durata di malattia e con il trattamento insulinico o con sulfaniluree.

Nel 2011 Kelly ha pubblicato una metanalisi di studi di intervento compiuti sul diabete in era pre-incretinica, dove è risultato che l'NNT (*Number Needed to Treat*) per evitare un evento cardiovascolare varia tra 60 e 110, mentre l'NNH (*Number Needed to Harm*) per avere un'ipoglicemia è di circa 25. Il messaggio è chiaro: con le terapie basate prevalentemente su secretagoghi e insulina il rischio di provocare un'ipoglicemia è maggiore rispetto alla probabilità di evitare un evento coronarico. Ma questo limite è destinato ad attenuarsi progressivamente con la diffusione di terapie basate su DPP-4 inibitori e agonisti del recettore per il GLP-1, i quali, in virtù del meccanismo che permette di funzionare in modo glucosio-dipendente, aumentando la secrezione di insulina delle beta-cellule e riducendo il glucagone prodotto dalle alfa-cellule solo quando i livelli di glucosio sono elevati. Questa

proprietà assume le caratteristiche di un sistema di sicurezza insito nel meccanismo fisiopatologico ("*built-in*" *safety mechanism*) che riduce il rischio di episodi ipoglicemici derivanti dal trattamento con questi farmaci.

Nessuno misconosce l'impatto sulla sostenibilità economica che potrebbe avere un rapido passaggio da terapie di basso costo come le sulfaniluree a farmaci innovativi dal costo più elevato ed è comprensibile che questo passaggio si verifichi in maniera graduale. Ma l'aspetto economico non deve fuorviare dalla considerazione che i vantaggi per il paziente offerti dalle incretine sono reali, concreti e misurabili.

Bibliografia di riferimento

- Frier BM. *How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:87-92.
- Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al.; on behalf the HYPOS-1 Study Group. *Incidence and correlates of hypoglycaemia in type 2 diabetes. The HYPOS-1 Study*. *J Diabetes Metab* 2014;5:344. doi: 10.4172/2155-6156.1000344.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. *Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
- Position Statement AMD – SID sulla terapia incretinica 2012*. http://www.aemmedi.it/files/Linee-guida_Raccomandazioni/2011/Position%20statement%20AMDSID%20su%20incretine.pdf

Metformina e acarbose: un refuso ... e una necessaria precisazione

a cura di Gerardo Medea

Responsabile Area Metabolica, SIMG Brescia

Nel precedente numero di Media (2014, vol. 14, n. 1, pp. 44-6) è stato pubblicato, nella sezione indipendente dedicata alle comunicazioni delle aziende farmaceutiche "Notizie dal mondo del farmaco", un articolo firmato dal prof. Antonio Ceriello il cui titolo ("Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2") conteneva un refuso che poteva confondere e condurre il lettore a conclusioni non appropriate.

Vale a dire che l'acarbose possa di fatto essere utilizzato nei pazienti italiani come terapia iniziale di prima scelta alla pari con la metformina.

Il titolo corretto dell'articolo era invece: "Nuove evidenze: acarbose è equivalente alla metformina come monoterapia iniziale nel diabete tipo 2 nelle popolazioni asiatiche con dieta ad alto contenuto di carboidrati").

Il prof. Ceriello nell'articolo discuteva dei risultati di un recentissimo studio randomizzato controllato, pubblicato su "The Lancet Diabetes and Endocrinology", nel quale è stato effettuato un confronto testa a testa tra un trattamento iniziale con acarbose o metformina, in un gruppo di 788 pazienti cinesi con diagnosi recente di diabete tipo 2. Alla fine dello studio (48 settimane) i risultati sono stati equivalenti in termini di riduzione dell'emoglobina glicata e a favore dell'acarbose per quanto riguarda la perdita di peso, il miglioramento del profilo lipidico e il picco di iperinsulinemia postprandiale.

Gli Autori dello studio (come rimarcato anche dal prof. Ceriello) concludevano che l'acarbose, nei soggetti con le stesse caratteristiche di quelle dei pazienti coinvolti nello trial, può essere una valida alternativa alla metformina come terapia iniziale del diabete tipo 2.

Tutto ciò premesso bisogna quindi ribadire che:

- le raccomandazioni nazionali e internazionali considerano sempre la metformina quale farmaco di 1° scelta nella terapia iniziale del diabete tipo 2, con l'unica eccezione di una dimostrata intolleranza/allergia (e solo in questo caso gli standard di cura Italiani consigliano come valida alternativa l'acarbose);
- le conclusioni degli Autori del trial sono da riferire esclusivamente alla specifica popolazione coinvolta nel trial (cinesi) con una dieta il cui apporto medio di carboidrati (riso) è superiore al 65% rispetto a quello raccomandato dalle linee guida internazionali;
- anche l'acarbose ha dimostrato in molti studi benefici sugli outcome cardiovascolari, ma essi sono stati ottenuti su endpoint secondari e infatti sono in corso studi che li possano confermare in modo più solido. I benefici cardiovascolari della metformina sono invece solidi e ben documentati.

In conclusione, nulla deve cambiare nel comportamento dei medici di medicina generale: la metformina rimane sempre la 1^a scelta terapeutica nella terapia iniziale del diabete tipo 2 (tranne i casi di dimostrata intolleranza/allergia), mentre l'acarbose può essere considerato e aggiunto in un qualsiasi momento dell'iter terapeutico successivo, soprattutto nei pazienti con prevalente alterazione della glicemia postprandiale.

Analoghi del *glucagon-like peptide-1*: cosa ci riserva il futuro

Riassunto

Gli analoghi del GLP-1 rappresentano una valida opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2, soprattutto per i vantaggi in termini di efficacia sul controllo glicemico, ridotto rischio di ipoglicemia e per gli effetti sul peso corporeo.

Questa classe di farmaci si sta arricchendo di un numero sempre maggiore di molecole, alcune in fase di prossima introduzione sul mercato e altre in corso di sperimentazione clinica. Il vantaggio di alcune delle nuove formulazioni risiede soprattutto nella lunga emivita rispetto ai primi analoghi introdotti in commercio, caratteristica che rende questa classe di farmaci ancora più flessibile grazie alla possibilità di una somministrazione settimanale.

Oltre agli evidenti benefici sul controllo metabolico e sul raggiungimento dei target glicemici senza aumentare il rischio di ipoglicemia, di notevole interesse sarà inoltre lo studio dei potenziali effetti protettivi di questa classe di farmaci sull'apparato cardiovascolare e sulla funzione beta-cellulare.

Diabete e farmaci incretino-mimetici

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una malattia progressiva gravata da un'elevata incidenza di complicanze micro- e macroangiopatiche, la cui prevalenza nella popolazione generale è in continuo aumento ¹.

L'arma più efficace nella prevenzione delle complicanze croniche del diabete è rappresentata dal raggiungimento e dal mantenimento di un buon controllo glicemico, obiettivo che giustifica la necessità di un intervento precoce e aggressivo che però presenta, come altra faccia della medaglia, l'aumento di effetti indesiderati quali l'ipoglicemia e l'incremento ponderale. Nel corso degli ultimi anni, il trattamento farmacologico del DMT2 si è arricchito grazie all'introduzione di una nuova classe di farmaci che modula l'asse delle incretine.

I due principali ormoni incretinici, il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e il *glucose-dependent insulinotropic polipeptide* (GIP), secreti a livello intestinale, svolgono infatti un ruolo di grande rilievo nell'omeostasi glicemica, stimolando fino al 50-70% la secrezione insulinica dopo un pasto e, nel caso del GLP-1, sopprimendo nel contempo la secrezione di glucagone ². L'effetto del GLP-1 sulla secrezione insulinica è inoltre glucosio-dipendente, e si osserva solo quando i livelli di glucosio sono normali o elevati ³.

Esistono attualmente due classi di farmaci basati su questo sistema: gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RAs) e gli inibitori dell'enzima DPP-4 (DPP-4Is) che, fisiologicamente, degrada il GLP-1 nativo ⁴.

L'utilizzo delle incretine ha subito dimostrato un grande potenziale terapeutico nel DMT2.

Questi farmaci presentano infatti un meccanismo d'azione "sicuro", dal momento che stimolano la secrezione insulinica solo in caso di incremento dei livelli plasmatici di glucosio, riducendo di fatto al minimo il rischio di ipoglicemia.

Inoltre, i GLP-1 RAs stanno suscitando negli ultimi anni grande interesse poiché, oltre a garantire un buon controllo glicemico potenziando la secrezione insulinica e inibendo la secrezione di glucagone, ritardano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito, favorendo pertanto anche una riduzione del peso corporeo ⁵, caratteristica che conferisce a questa classe di molecole un ruolo di primo piano nella terapia del DMT2.

Elisabetta L. Romeo
Umberto Alecci
Annalisa Giandalia
Rosalia Zingale
Giuseppa Perdichizzi
Giuseppina T. Russo

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Università
di Messina

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 •
Analoghi del GLP-1 • Peso corporeo

CORRISPONDENZA

GIUSEPPINA T. RUSSO
Giuseppina.russo@unime.it

Analoghi del GLP-1 attualmente disponibili e in fase di sperimentazione clinica

Al momento, quattro agonisti del recettore del GLP-1 sono disponibili per il trattamento del DMT2 in Italia (Tab. I).

Queste molecole, prodotte mediante modifiche del peptide GLP-1 nativo attraverso tecniche di bioingegneria, sono oggi utilizzate sia in monoterapia che in "add-on" ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali e, secondo le indicazioni più recenti, all'insulina basale^{6,7}.

Exenatide è il primo analogo a essere stato introdotto sul mercato (2005 negli USA e 2006 in Europa) ed è una forma sintetica di exendin-4, un peptide estratto dalla saliva di un rettile, che mostra un'analogia del 53% con la sequenza del GLP-1 umano e che viene utilizzata in doppia somministrazione giornaliera (*bis in die*, BID)⁸.

Una nuova formulazione a rilascio prolungato di exenatide (exenatide ER, *extended-released*), a somministrazione settimanale, è stata inoltre recentemente approvata sia in Europa sia negli USA ed è oggi disponibile anche in Italia⁹.

Liraglutide è disponibile in commercio a partire dal 2009 in Europa e dal 2010 in USA e Giappone. È un analogo del GLP-1 che mostra una sequenza per il 97% identica a quella del GLP-1 umano e che, per la lunga emivita, viene utilizzato in mono-somministrazione giornaliera¹⁰.

Oltre all'efficacia sul controllo glicemico e sulla perdita di peso, gli studi su queste molecole hanno dimostrato una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica, indipendente dalla perdita di peso^{11,12} e un miglioramento significativo della funzione beta-cellulare, valutata mediante i valori di HOMA-B e del rapporto proinsulina/insulina^{13,14}.

Gli GLP-1 RAs sono una classe di farmaci ben tollerata, con una bassa incidenza di ipoglicemie o eventi avversi maggiori¹⁵.

I vantaggiosi risultati che la terapia basata sui farmaci incretinici ha mostrato a partire dalla sua introduzione sul mercato, hanno portato allo sviluppo di un numero sempre maggiore di molecole appartenenti a questa classe (Tab. I). In particolare, numerose strategie sono state messe in atto per prolungare l'emivita degli analoghi del GLP-1, principalmente riducendone la velocità di assorbimento e/o la clearance plasmatica.

Tra i farmaci di prossima introduzione in commercio vi è lixisenatide, un analogo del GLP-1 a somministrazione unica giornaliera^{16,17}.

Lixisenatide è una forma sintetica di exendin-4 che risulta resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4 grazie a una modifica all'estremità C-terminale con sei residui di lisina e la delezione di un residuo di prolina¹⁸.

L'efficacia e la sicurezza di lixisenatide al dosaggio di 20 µg in monosomministrazione giornaliera nel trattamento dei pazienti con DMT2 è stata ampiamente valutata nel programma di studi clinici di fase 3 GetGoal, iniziato nel 2008, che ha arruolato più di 5.000 pazienti¹⁹⁻²⁵.

In questa serie di studi clinici, lixisenatide è stata valutata sia in monoterapia che in *add-on* ai comuni farmaci antidiabetici orali, con una riduzione dei valori di HbA_{1c} che era paragonabile a quella ottenuta con exenatide ER e, in particolare, con una maggiore efficacia soprattutto nella riduzione delle escursioni della glicemia post-prandiale²⁵. Rispetto a exenatide ER, inoltre, lixisenatide mostrava una migliore tollerabilità gastrointestinale e un minor rischio di ipoglicemia²⁵.

L'effetto predominante di lixisenatide sui livelli di glicemia post-prandiale e sulle escursioni glicemiche¹⁹ sembra legato soprattutto al marcato effetto sul rallentamento dello svuotamento gastrico¹⁷.

Questo meccanismo, mediante una riduzione della quota di glucosio che giunge a livello delle beta-cellule in seguito al pasto, potrebbe infatti avere un impatto maggiore rispetto alla stimolazione della secrezione insulinica nel controllo dei livelli di glicemia post-prandiale²⁶.

Lixisenatide è stata inoltre valutata in associazione a insulina basale in tre studi clinici in pazienti non adeguatamente controllati dalla sola insulina^{21,22}, o in trattamento standard con antidiabetici orali²³, con una riduzione significativa dei valori di HbA_{1c} e un effetto positivo sul peso corporeo rispetto al placebo.

In particolare, l'utilizzo di lixisenatide in associazione a insulina basale fornisce il vantaggio di poter associare l'efficacia dell'analogo sul controllo dei valori di glicemia post-prandiale all'effetto primario dell'insulina basale sulla glicemia a digiuno, con un migliore risultato sul raggiungimento dei target glicemici. In base a questi risultati, l'utilizzo di lixisenatide in associazione a insulina basale rappresenta al momento la più interessante "collocazione" nello spettro di possibili schemi terapeutici per il DMT2.

Tabella I. Analoghi del GLP-1 attualmente disponibili e in fase di sperimentazione clinica.

| DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE EMIVITA PLASMATICA | | |
|--|------------------------------------|---------------------|
| Exenatide (Eli Lilly 2011) | 5-10 mcg/bid sc | 2,4 ore |
| Liraglutide (NovoNordisk 2012) | 0,6-1,2-1,8 mg/die sc | 13 ore |
| Exenatide ER (Eli Lilly 2011) | 2 mg/settimana sc | 95,4 ore (4 giorni) |
| Lixisenatide (Sanofi Aventis) | 20 mcg/die sc | 2-3 ore |
| Taspoglutide (Roche) | Sperimentazione clinica interrotta | |
| Albiglutide (GlaxoSmithKline) | Settimanale | 6-8 giorni |
| Dulaglutide (Eli Lilly) | Settimanale | 90 ore |

L'interesse dell'ambiente scientifico è tuttavia oggi sempre maggiormente rivolto agli effetti del GLP-1 e dei farmaci incretinici su tessuti extrapancreatici quali il cuore e il sistema cardiovascolare oltre a quelli sul controllo dell'omeostasi glicemica²⁷. In tale ottica, un ampio studio multicentrico in fase di svolgimento sta valutando i potenziali effetti protettivi di lixisenatide sugli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da DMT2 con un recente episodio di sindrome coronarica acuta. In tale ottica, ampi studi multicentrici in fase di svolgimento stanno valutando i potenziali effetti protettivi degli analoghi del GLP-1 sugli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da DMT2²⁸.

Taspoglutide è un agonista del recettore del GLP-1 che presenta il 93% di analogia con l'ormone nativo. La sua molecola contiene due molecole di acido α -aminoisobutirrico in sostituzione di un'alana in posizione 8 e una glicina in posizione 35, ed è resistente alla degradazione da parte dell'enzima DPP-4²⁹. Dopo una singola dose di 30 mg, il suo effetto ipoglicemizzante è stato registrato fino a 2 settimane²⁹, con un effetto di "ripristino" sia sulla prima che sulla seconda fase della secrezione insulinica³⁰. Per tale motivo, questo farmaco è stato il primo analogo del GLP-1 a somministrazione settimanale. Inoltre, taspoglutide ha dimostrato di proteggere le beta-cellule dai fenomeni di apoptosi in studi su modelli animali di DMT2³¹.

Gli studi di fase 3 su taspoglutide sono inclusi nel programma internazionale multicentrico T-EMERGE (*Effect of human weekly GLP-1 for glycaemic control*), che ha coinvolto oltre 6.000 pazienti con DMT2, nei quali la molecola è stata valutata sia in monoterapia rispetto al placebo che messa a confronto con exenatide BID in pazienti non adeguatamente controllati con metformina e/o glitazoni³²⁻³⁸. Tuttavia, nonostante i risultati positivi in termini di controllo glicemico e riduzione del peso corporeo, gli studi del programma T-emerge hanno messo in evidenza la comparsa di reazioni severe di ipersensibilità e di effetti avversi gastrointestinali che hanno portato a interrompere la somministrazione del farmaco, per la necessità di ulteriori approfondimenti³³.

Albiglutide è un altro agonista del recettore del GLP-1 a somministrazione settimanale in atto in fase di studio 3. È un dimero del GLP-1 legato all'albumina umana, resistente all'azione dell'enzima DPP-4 per una sostituzione aminoacidica (alanina-glicina) nel sito di clivaggio, con un'emivita dai 4 ai 7 giorni, considerevolmente maggiore rispetto agli agonisti al momento in commercio³⁹.

In uno studio di fase 2, in oltre 300 pazienti con DMT2 non trattati o trattati con metformina, sono stati somministrati albiglutide a differente dosaggio e tempi di somministrazione (settimanale, bisettimanale o mensile) vs. placebo o exenatide⁴⁰. Dopo 16 settimane, i pazienti in trattamento con albiglutide mostravano una significativa riduzione, dose-dipendente, dei livelli di HbA_{1c} e glicemia plasmatica a digiuno. La riduzione del peso corporeo era simile in tutti i pazienti trattati con albiglutide, compresa tra -1,1 e -1,7 kg, rispetto a quelli con placebo (-0,7 kg) ed exenatide (-2,4 kg)⁴⁰. Come gli altri agonisti del recettore del GLP-1, si evidenziava anche un miglioramento della funzione beta-cellulare valutata mediante indice HOMA-B e una riduzione dei livelli di pressione arteriosa sistolica. Anche gli eventi avversi erano simili a quelli registrati con gli altri analoghi, ed erano dose-dipendenti⁴⁰.

Il programma di studi di fase 3 su albiglutide è noto come *HARMONY Clinical Research Program* e comprende 8 studi in fase di completamento che coinvolgono circa 5.000 pazienti, con lo scopo di valutare l'efficacia, la tollerabilità e sicurezza, inclusa la sicurezza cardiovascolare, di albiglutide in monoterapia o in combinazione con altri ipoglicemizzanti orali o insulina nei pazienti con DMT2⁴¹. In particolare, lo studio Harmony 8 ha messo a confronto albiglutide al dosaggio di 30 mg settimanali (titolato a 50 mg settimanali in base alla risposta glicemica) con sitagliptin in circa 500 pazienti con insufficienza renale di differente entità, mostrando una maggiore efficacia sia in termini di riduzione dei valori di HbA_{1c}, che di perdita di peso, con una buona tollerabilità⁴¹.

Dulaglutide è un nuovo agonista del recettore del GLP-1 a somministrazione settimanale in fase di studio, ricavato da un analogo del GLP-1 legato al frammento Fc dell'immunoglobulina umana IgG4⁴². In uno studio randomizzato in doppio-cieco verso placebo su oltre 200 pazienti obesi con DMT2 in fallimento con altri ipoglicemizzanti orali (studio EGO), dopo 12 settimane di trattamento con dulaglutide al differente dosaggio di 0,5, 1 o 2 mg, si registrava una riduzione significativa dei livelli di HbA_{1c} rispetto al placebo (fino a -1,59% nei pazienti trattati al dosaggio massimo)⁴³. Anche i livelli plasmatici di glicemia a digiuno e post-prandiale si riducevano significativamente ($p < 0,001$ e $p < 0,05$, rispettivamente) con dulaglutide somministrata a tutti i diversi dosaggi, rispetto al placebo. La perdita di peso era dose-dipendente e variava da -1,34 a -2,55 kg (per tutti i gruppi $p < 0,05$ vs. placebo). L'analogo era ben tollerato, e gli eventi avversi più comuni, alle dosi più elevate del farmaco, erano nausea, diarrea e distensione addominale (13,8%)⁴³. Anche somministrato in monoterapia insieme alle norme relative allo stile di vita in pazienti con DMT2 non trattati o trattati in precedenza con metformina, dulaglutide al dosaggio di 0,1; 0,5; 1,0 o 1,5 mg ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione significativa, dose-dipendente, dei valori di HbA_{1c} (da -0,43 a -1,87%). La perdita del peso corporeo variava in maniera significativa tra i gruppi in maniera dose-dipendente ($p = 0,009$), anche se non significativamente rispetto al placebo⁴⁴.

Mettendo a confronto i vari analoghi, sia albiglutide che dulaglutide sembrano avere, rispetto a lixisenatide, un'azione più efficace sui livelli di glicemia a digiuno rispetto ai valori post-prandiali, principalmente attraverso l'effetto predominante sulla secrezione di insulina e sull'inibizione della secrezione di glucagone⁶.

Conclusioni

Gli studi clinici hanno dimostrato che le terapie basate sul sistema incretinico rappresentano un'efficace opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con DMT2, offrendo un buon controllo glicemico con un basso rischio di ipoglicemia.

In particolare, i punti di forza a favore degli agonisti del recettore del GLP-1 sono: una riduzione considerevole dei livelli di HbA_{1c} associata a una significativa perdita di peso, con potenziali effetti benefici sul profilo cardiovascolare e sulla funzione beta-cellulare^{45,46}.

Nella maggior parte dei pazienti, questi benefici superano i potenziali svantaggi degli effetti avversi gastrointestinali e della necessità di una somministrazione sottocutanea.

Per questo motivo, mentre si consolida l'esperienza con le formulazioni già in commercio, diversi nuovi analoghi sono in fase di sperimentazione o in procinto di essere introdotti sul mercato, facendo emergere anche le differenze tra formulazioni a breve e lunga durata d'azione e fornendo la possibilità di gestire in maniera ancora più flessibile la terapia del paziente con DMT2.

Bibliografia

- 1 Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- 2 Baggio LL, Drucker DJ. *Biology of incretins: GLP-1 and GIP*. Gastroenterology 2007;132:2131-57.
- 3 Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. *Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1(7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients*. Diabetologia 1993;36:741-4.
- 4 Holst JJ. *The physiology of glucagon-like peptide 1*. Physiol Rev 2007;87:1409-39.
- 5 Blonde L, Russell-Jones D. *The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies*. Diabetes Obes Metab 2009;11(Suppl 3):26-34.
- 6 Meier JJ. *GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol 2012;8:728-42.
- 7 Holst JJ, Vilsboll T. *Combining GLP-1 receptor agonists with insulin: therapeutic rationales and clinical findings*. Diabetes Obes Metab 2013;15:3-14.
- 8 Bray GM. *Exenatide*. Am J Health Syst Pharm 2006;63:411-8.
- 9 Malone J, Trautmann M, Wilhelm K, et al. *Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes*. Expert Opin Investig Drugs 2009;18:359-67.
- 10 Bode B. *An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide*. Diabetes Res Clin Pract 2012;97:27-42.
- 11 Okerson T, Yan P, Stonehouse A, et al. *Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes*. Am J Hypertens 2010;23:334-9.
- 12 Gallwitz B, Vaag A, Falahati A, et al. *Adding liraglutide to oral anti-diabetic drug therapy: onset of treatment effects over time*. Int J Clin Pract 2010;64:267-76.
- 13 Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al; LEAD-4 Study Investigators. *Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)*. Diabetes Care 2009;32:1224-30.
- 14 Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. *One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial*. Diabetes Care 2009;32:762-8.
- 15 Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, et al. *Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. BMC Endocr Disord 2010;10:20.
- 16 Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T, et al. *Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus*. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:549-57.
- 17 Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. *Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes*. Adv Ther 2013;30:81-101.
- 18 Barnett A. *Lixisenatide: evidence for its potential use in the treatment of type 2 diabetes*. Core Evidence 2011;6:67-79.
- 19 Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al; EFC6018 GetGoal-Mono Study Investigators. *Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono)*. Diabetes Care 2012;35:1225-31.
- 20 Ahrén B, Leguizamo Dimas A, et al. *efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M)*. Diabetes Care 2013;36:2543-50.
- 21 Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia)*. Diabetes Obes Metab 2012;14:910-7.
- 22 Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L)*. Diabetes Care 2013;36:2489-96.
- 23 Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. *Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo1)*. Diabetes Care 2013;36:2497-503.
- 24 Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. *Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P)*. Diabetes Obes Metab 2013;15:1000-7.
- 25 Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, et al. *Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X)*. Diabetes Care 2013;36:2945-51.
- 26 Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, et al. *Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans*. Am J Physiol 1997;273:E981-8.
- 27 Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, et al. *The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk*. Nat Rev Cardiol 2012;9:209-22.
- 28 <http://clinicaltrials.gov>
- 29 Sebokova E, Christ AD, Wang H, et al. *Taspoglutide, an analog of human glucagon-like peptide-1 with enhanced stability and in vivo potency*. Endocrinology 2010;151:2474-82.
- 30 Pellanda C, Mangold B, Schulte M, et al. *Effect of taspoglutide, a human GLP-1 analog, on insulin secretion in patients with type 2 diabetes (T2D)*. Diabetes 2010;59:A160-1.
- 31 Uhles S, Brecheisen M, Benardeau A et al. *Taspoglutide, a novel human once-weekly GLP-1 analogue, improves beta-cell survival in ZDF rats*. Diabetes 2010;59:A148.
- 32 Raz I, Fonseca V, Kipnes M, et al. *Efficacy and safety of taspoglutide monotherapy in drug-naive type 2 diabetic patients after 24 weeks of treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (T-emerge 1)*. Diabetes Care 2012;35:485-7.
- 33 Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, et al; T-emerge 2 Study Group. *The fate of taspoglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial*. Diabetes Care 2013;36:498-504.

- 34 Henry RR, Mudaliar S, Kanitra L, et al; T-Emerge 3 Study Group. *Efficacy and safety of taspoglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus pioglitazone over 24 weeks: T-Emerge 3 trial*. Clin Endocrinol Metab 2012;97:2370-9.
- 35 Bergenstal RM, Forti A, Chiasson JL, et al. *Efficacy and safety of taspoglutide versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus (T-emerge 4 trial)*. Diabetes Ther 2012;3:13.
- 36 Nauck M, Horton E, Andjelkovic M, et al; T-emerge 5 Study Group. *Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide 1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type 2 diabetes: an open-label randomized trial*. Diabet Med 2013;30:109-13.
- 37 Pratley RE, Urosevic D, Boldrin M, et al; T-emerge 6 Study Group. *Efficacy and tolerability of taspoglutide versus pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: a randomized, double-blind study (T-emerge 6)*. Diabetes Obes Metab 2013;15:234-40.
- 38 Hollander P, Lasko B, Barnett AH, et al. *Effects of taspoglutide on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (T-emerge 7 study)*. Obesity 2013;21:238-47.
- 39 Bush MA, Matthews JE, De Boever EH et al. *Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-1 mimetic, in healthy subjects*. Diabetes Obes Metab 2009;11:498-505.
- 40 Rosenstock J, Reusch J, Bush M, et al. *Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing*. Diabetes Care 2009;32:1880-6.
- 41 GlaxoSmithKline. About the HARMONY type 2 diabetes Medical Research Study. Available from URL: <http://www.harmonyclinicaltrials.com/studyinfo.htm>. Accessed 14 May 2010.
- 42 Glaesner W, Vick AM, Millican R et al. *Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein*. Diabetes Metab Res Rev 2010;26:287-96.
- 43 Umpierrez GE, Blevins T, Rosenstock J, et al.; EGO Study Group. *The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study*. Diabetes Obes Metab 2011;13:418-25.
- 44 Grunberger G, Chang A, Garcia Soria G, et al. *Monotherapy with the once-weekly GLP-1 analogue dulaglutide for 12 weeks in patients with Type 2 diabetes: dose-dependent effects on glycaemic control in a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Diabet Med 2012;29:1260-7.
- 45 Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. *An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists—available efficacy and safety data and perspectives for the future*. Diabetes Obes Metab 2011;13:394-407.
- 46 Russell-Jones D, Gough S. *Recent advances in incretin-based therapies*. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:489-99.

Sezione di autovalutazione

1. Gli agonisti recettoriali del GLP-1 sono efficaci nel ridurre:

- HbA_{1c}
- Glicemia a digiuno
- Glicemia post-prandiale
- Tutte le risposte precedenti

2. L'effetto degli analoghi del GLP-1 sulla glicemia post-prandiale dipende principalmente:

- Dall'effetto sul rallentamento dello svuotamento gastrico
- Dall'effetto sulla secrezione di insulina e sull'inibizione della secrezione di glucagone
- Dall'effetto sulla riduzione del peso corporeo

3. L'effetto degli analoghi del GLP-1 sulla glicemia a digiuno dipende principalmente:

- Dal ritardo dello svuotamento gastrico
- Dall'azione di soppressione sulla secrezione di glucagone
- Da un incremento delle concentrazioni di insulina

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line
www.pacinimedicina.it
nuova sezione dedicata al DIABETE



CONCORSO FOTOGRAFICO

organizzato dalla rivista MEDIA



L'esperienza di un medico che cura il diabete, attraverso l'obiettivo di una fotocamera.

In questa prima edizione siete voi medici i protagonisti e ci aspettiamo che il concorso possa dare spazio a tutte le emozioni, le suggestioni e le sfaccettature della vostra vita professionale.

Siete pronti a SCATTARE?

“Fotografiamo il Diabete”

REGOLAMENTO

La RIVISTA MEDIA organizza il concorso fotografico “Fotografiamo il Diabete” regolato dalle seguenti norme.

L'iscrizione e la partecipazione sono gratuite.

Tema del concorso “Fotografiamo il Diabete”:

il luoghi di cura e di prevenzione, le persone (pazienti, famiglie, team di cura, ecc.), stili e esperienze di vita o qualunque immagine che per l'autore possa essere rappresentativa dell'universo diabete.

Criteri di partecipazione

La partecipazione è aperta a tutti i medici e si effettua on line o via email.

Le immagini possono essere candidate solo da parte del loro autore. Non sono ammesse elaborazioni di fotografie realizzate da terzi.

È consentito partecipare con un massimo di tre immagini.

Le immagini possono essere realizzate con qualsiasi fotocamera analogica e digitale, ma devono essere fornite in file digitale.

Sono ammesse correzioni digitali in post produzione (quali tagli, aggiustamento colori, contrasto, rimozione macchie, ecc.) ma non manipolazioni (fotomontaggi, uso timbro clone e quant'altro

tenda ad alterare la realtà ripresa).

Diritti e responsabilità

Ogni partecipante è l'unico e il solo responsabile del contenuto delle immagini presentate.

Partecipando al concorso, egli implicitamente:

- dichiara e garantisce, in relazione alle opere presentate, di esserne autore e di detenerne tutti i diritti e, inoltre, che le stesse non violano alcuna legge vigente;
- dichiara sotto propria responsabilità di avere tutti i diritti di immagine delle persone eventualmente ritratte in modo riconoscibile, tranne nei casi* previsti dall'art. 97 della Legge 22 aprile 1941 n. 633

* “Non occorre il consenso della persona ritratta quando la riproduzione dell'immagine è giustificata dalla notorietà o dall'ufficio pubblico coperto, da necessità di giustizia o di polizia, da scopi scientifici, didattici o culturali, o quando la riproduzione è collegata a fatti, avvenimenti, cerimonie di interesse pubblico o svoltisi in pubblico.”

- autorizza gli organizzatori alla riproduzione di tali immagini, con citazione del nome dell'autore, nell'ambito di iniziative senza scopo

il Diabete”

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Soglia di percezione vibratoria nello screening della polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale: necessità di nuovi valori di riferimento specifici per età

Laura Maffei¹
 Valeria Premrou¹
 Patricia Roldan¹
 Massimiliano Copetti²
 Fabio Pellegrini^{2,3}
 Maria Chiara Rossi³
 Giacomo Vespasiani⁴

¹ Consultorios Asociados de endocrinología, Buenos Aires, Argentina; ² Unità Biostatistica, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italia; ³ Dipartimento di Farmacologia Clinica e Epidemiologia, Fondazione Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH), Italia; ⁴ U.O. Diabetologia, Ospedale "Madonna del Soccorso", San Benedetto del Tronto (AP), Italia

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito • Neuropatia diabetica
 • Biotesiometro • Soglia di percezione vibratoria

CORRISPONDENZA

GIACOMO VESPASIANI
 giacvesp@tiscali.it

Riassunto

Razionale. L'analisi della soglia di percezione vibratoria permette di rilevare le alterazioni delle fibre nervose larghe e di identificare i soggetti con diabete ad alto rischio di ulcerazione. Tuttavia, la scarsa standardizzazione del metodo di misurazione ne limita l'utilizzo nella pratica clinica. Inoltre il valore di riferimento di 25 V è stato criticato a causa del noto aumento fisiologico della soglia di percezione vibratoria al crescere dell'età. Alla luce di queste premesse, lo scopo di questo studio era utilizzare un nuovo biotesiometro tecnologicamente avanzato per valutare i trend di variazione della soglia di percezione vibratoria in soggetti senza diabete e senza polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale per identificare soglie di normalità specifiche per le diverse classi di età.

Metodi. Nello studio è stato coinvolto un campione casuale di pazienti afferenti a un centro di endocrinologia in Argentina. Erano considerati eleggibili i soggetti senza diagnosi di diabete, senza neuropatia e senza ernia del disco. Il reclutamento è stato stratificato in base a tre classi di età: < 45, 45-60 e > 60 anni. La soglia di percezione vibratoria è stata misurata utilizzando un biotesiometro tecnologicamente avanzato (Ultrabiotesiometro Meteda). I valori di normalità della VPT sono stati calcolati usando l'"approssimazione normale". Il limite superiore di questo intervallo è stato riportato con il relativo intervallo di confidenza al 95% (95% CI). I soggetti con valori al di sopra del limite superiore stimato sono considerati come "non normali".

Risultati. Complessivamente, sono stati coinvolti 150 soggetti. Il limite superiore della soglia di percezione vibratoria (intervallo di confidenza al 95%) per l'intera popolazione era di 20,9 (18,6-23,5). I limiti superiori identificati nelle tre classi di età erano di 16,6 (13,7-20,1), 19,4 (16,0-23,4) e 24,3 (20,0-29,7), rispettivamente.

Conclusioni. La soglia di normalità nella popolazione generale è inferiore (20 V) rispetto a quella attualmente suggerita dalle linee guida (25 V); inoltre esistono differenze rilevanti nei limiti superiori della norma nelle diverse fasce di età. Sono necessari nuovi studi longitudinali che, adottando strumenti tecnologicamente avanzati, possano valutare l'associazione tra le soglie di normalità età-specifiche e incidenza di complicanze agli arti inferiori.

Introduzione

La polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (*diabetic peripheral neuropathy*, DPN) è la forma più comune di neuropatia nel diabete. La DPN insorge come conseguenza di prolungati stati di iperglicemia, accumulo di prodotti avanzati di glicazione, stress ossidativo e presenza concomitante di fattori di rischio cardiovascolare ^{1,2}. Alterazioni dei microvasi, simili a quelli osservati nella retinopatia diabetica e nella nefropatia, sembrano essere associati anche alle alterazioni patologiche dei nervi ².

La DPN è un disturbo comune. Anche se le stime variano, sembra che almeno il 20% dei pazienti diabetici adulti soffra di questa condizione ¹. Meno del 50% dei pazienti con DPN presenta sintomi, i più frequenti dei quali sono bruciore, sensazione elettrica o lancinante, parestesie e dolore profondo. In più della metà dei pazienti la DPN può essere asintomatica e la diagnosi viene fatta solo con l'esame specifico o, in alcuni casi, quando il paziente presenta un'ulcera del piede indolore ¹. Spesso sono associati alla DPN anche segni di disfunzione au-

tonomica periferica, quali ad esempio piede caldo o freddo, pelle secca e callosità nelle zone sottopressione¹.

La DPN nei pazienti con diabete mellito è associato a un rischio 7 volte maggiore di ulcere e infezioni del piede³. Queste, a loro volta, contribuiscono a una notevole morbilità e sono causa di oltre il 60% delle amputazioni degli arti inferiori^{3,4}. Il tasso di mortalità entro i 5 anni successivi a tale amputazione varia secondo diverse stime dal 39 all'80%^{3,5}.

Le linee guida dell'*American Diabetes Association* raccomandano che tutti i pazienti con diabete siano sottoposti a screening per la DPN al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 e 5 anni dopo la diagnosi di diabete di tipo 1 e poi almeno una volta all'anno, misurando la sensibilità dei piedi e i riflessi della caviglia¹. Oltre all'esame obiettivo del piede, per l'esecuzione dello screening viene raccomandato uno o più dei seguenti metodi: puntura di spillo, misurazione della temperatura, percezione vibratoria o percezione della pressione¹. Altre linee guida (<http://guidelines.gov>; parole chiave "diabetic foot neuropathy") raccomandano il monofilamento e solo alcune linee guida suggeriscono di utilizzare il test della sensibilità vibratoria. In generale, le linee guida sono piuttosto eterogenee sia per quanto riguarda i metodi di screening raccomandati, sia sui siti corporei sui quali eseguire il test, sia sul numero di risposte fuori soglia necessarie per confermare la diagnosi di DPN³. La conseguenza è che, sebbene la diagnosi precoce di DPN sia considerata parte integrante di una adeguata cura del piede diabetico, in associazione con l'educazione del paziente e la terapia farmacologica, lo screening è generalmente sub-ottimale e molti specialisti continuano ad avere scarsa familiarità con diversi metodi di screening, anche se non invasivi⁶.

In questo contesto, l'uso della soglia di percezione vibratoria (*vibration perception threshold*, VPT) può essere considerato un metodo semplice per l'individuazione della disfunzione delle fibre larghe e quindi per l'identificazione dei pazienti a rischio di ulcere, amputazione degli arti inferiori e mortalità⁷. Il test della VPT ha il vantaggio di essere semplice, veloce da eseguire, indolore e generalmente ben tollerato; inoltre i risultati del test non sono significativamente influenzati dalla presenza di callosità o dalla temperatura degli arti^{7,8}. Tuttavia, sono state mosse anche numerose critiche a questo test, in quanto non sufficientemente specifico per le fibre larghe o per i nervi periferici e con risultati influenzabili dall'attenzione, motivazione e affaticamento del paziente^{8,9} e dal dispositivo utilizzato¹⁰. Altre perplessità per questo esame sono legate ai valori normali di riferimento⁸. Attualmente, un valore di VPT superiore a 25 Volts (V) è considerato patologico. La rilevanza di questo cut-off è confermata da diversi studi, dove valori di VPT superiori a 25 V sono stati associati a un aumentato rischio di ulcera rispetto a valori inferiori a 15 V^{11,12}. Quindi questa soglia è fondamentalmente solo in grado di dicotomizzare i pazienti, identificando quelli che hanno un rischio particolarmente elevato di ulcerazione, ma d'altra parte i limiti intrinseci nei metodi di misurazione della VPT non hanno consentito di adottare valori di riferimento meno stringenti. A oggi il valore normale di riferimento è unico per tutti i pazienti, sebbene sia noto che la VPT aumenta con l'età, indipendentemente dalla presenza di diabete¹³.

Lo sviluppo di dispositivi che riducano la variabilità intra- e inter-operatore durante l'esecuzione del test può essere di ausilio alla ricerca e alla pratica clinica per l'individuazione di nuove soglie di riferimento più accurate. In questo contesto, Ultrabiotestometro Meteda (UBM) contiene funzioni specifiche che riducono notevolmente la variabilità intra- e inter-operatore delle misurazioni. In questo studio, UBM è stato utilizzato per valutare i trend della VPT in soggetti senza DPN per identificare in maniera più accurata i potenziali valori normali di riferimento nelle diverse classi di età.

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Un campione casuale di 150 individui è stato individuato tra i pazienti che afferivano per una visita di routine in un centro di endocrinologia in Argentina. I pazienti erano eleggibili se senza diagnosi di diabete, senza neuropatia e senza ernia del disco. Il reclutamento è stato stratificato in base a tre classi di età: < 45, 45-60, > 60 anni.

Durante la visita sono state raccolte le seguenti informazioni: età, sesso, indice di massa corporea (BMI), pressione arteriosa, profilo lipidico, glicemia a digiuno, funzionalità β -cellulare (*homeostatic model assessment-insulin resistance*, HOMA - IR)¹⁴ e VPT. La VPT è stata misurata tramite UBM. Lo studio è stato attivato dopo approvazione del protocollo da parte del comitato etico locale.

Ultrabiotestometro Meteda

UBM viene posto sul piede e trasmette una vibrazione di intensità variabile. Se il soggetto non avverte la vibrazione o la avverte solo a soglie elevate, è presente un deficit sensoriale. La sensibilità vibratoria è normalmente influenzata dalla pressione con cui la sonda vibrante è posta sulla pelle. Per eliminare questa importante variabile, UBM attiva la vibrazione solo a pressione controllata, ovvero quando la sonda vibrante è collocata sul piede in posizione verticale e avverte la sola pressione del peso del dispositivo (678 g). Inoltre, i biotestometri hanno generalmente la vibrazione controllata elettricamente in una sola direzione, mentre il ritorno è assicurato dalla elasticità. UBM è controllato elettricamente in entrambe le direzioni, garantendo così una vibrazione omogenea e costante. Queste due funzioni sono essenziali per garantire l'esecuzione corretta del test e la riproducibilità dei risultati.

UBM contiene anche una barra di controllo con cinque spie (4 gialle e una verde centrale) che permettono il monitoraggio della pressione esercitata. La luce verde si accende solo quando la pressione di esecuzione è corretta, mentre le altre spie indicano quando la pressione è troppo alta o troppo debole. Lo strumento attiva la vibrazione del pistone solo quando è accesa la luce verde.

UBM può essere utilizzato in due modi:

- serie incrementale: UBM parte da una tensione impostata dal medico e aumenta il voltaggio progressivamente e automaticamente per raggiungere il valore al quale il paziente dice di percepire la vibrazione. Questa procedura viene ripetuta 3

volte e la media dei 3 risultati è calcolata automaticamente e mostrata sul display del dispositivo;

- serie manuale: la tensione della vibrazione viene definita manualmente, scegliendo in una gamma tra 0 a 35 volt.

UBM ha la stessa dimensione della tasca di un camice da laboratorio ed è alimentato da 4 batterie AA NiMH ricaricabili.

Metodi statistici

Le caratteristiche dei soggetti sono riportate come media e deviazione standard per le variabili continue e come frequenze per le variabili categoriali. I confronti tra i gruppi sono basati sul test non parametrico di Kruskal-Wallis per le variabili continue e test del chi-quadrato di Pearson per le variabili categoriche.

I valori di normalità della VPT sono stati calcolati usando l'“approssimazione normale”. Il limite superiore di questo intervallo è stato riportato con il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). I valori al di sopra del limite superiore dell'IC 95% stimato sono considerati come “non normali”. Sono state poi eseguite le stesse analisi stratificate per classi di età. I valori di VPT sono stati trasformati in scala logaritmica prima dell'analisi per via della loro distribuzione asimmetrica. P-value < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software R.

Risultati

Le caratteristiche della popolazione sono riportate in Tabella I. Complessivamente sono stati coinvolti 150 soggetti equamente distribuiti nelle tre classi di età. L'età media del campione era pari a $50,5 \pm 16,3$ anni e la quasi totalità dei pazienti se-

lezionati erano di sesso femminile. I sottogruppi identificati in accordo alle tre classi di età differivano significativamente in termini di BMI, profilo lipidico, pressione arteriosa, glicemia a digiuno e HOMA-IR.

La distribuzione della densità dei valori log-trasformati di VPT è in Figura 1. I limiti superiori degli intervalli normali individuati per l'intera popolazione e in relazione alle tre classi di età sono riportati in Tabella II. In tutta la popolazione è stato identificato un cut-off pari a 20 V, mentre nelle tre classi di età i limiti superiori aumentano progressivamente in funzione dell'età.

Discussione

La prevenzione e il trattamento della DPN richiedono percorsi clinici articolati¹. A causa di questa complessità, le linee guida e le raccomandazioni cliniche sono eterogenee e spesso disattese nella pratica clinica a causa della mancanza di risorse organizzative, educative e strumentali^{3,6}. La VPT è riconosciuta come un test facile e poco costoso per lo screening della DPN, anche se non è raccomandato e sistematicamente attuato nella pratica clinica⁶. I principali limiti sono soprattutto la scarsa accuratezza e riproducibilità degli strumenti disponibili, che si riflettono non solo sull'interpretazione dei dati raccolti nella pratica clinica ma anche sulla attendibilità dei valori normali di riferimento^{7,8}. Attualmente viene adottato un valore di soglia di 25 V che consente l'identificazione dei soggetti ad alto rischio di ulcerazione, lasciando in una “zona d'ombra” tutti quei soggetti con alterazioni nervose meno severe. Il cut-off di 25 V è stato inoltre mantenuto come valore di riferimento unico per l'intera popolazione, sebbene sia riconosciuto come le soglie di sensibilità vibratoria siano influenzate dall'età¹³.

Tabella I. Caratteristiche della popolazione totale e in accordo a 3 classi di età.

| VARIABILE | POPOLAZIONE TOTALE | CLASSI DI ETÀ (ANNI) | | | p* |
|---------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------------|----------|
| | | < 45 | 45-60 | > 60 | |
| N | 150 | 49 | 50 | 51 | |
| Età (anni) | $50,5 \pm 16,3$ | $30,5 \pm 7,5$ | $53,0 \pm 4,4$ | $67,4 \pm 4,9$ | < 0,0001 |
| Sesso (%): | | | | | |
| Femmine | 96,7 | 91,8 | 98,0 | 100 | 0,02 |
| Maschi | 3,3 | 8,1 | 2,0 | 0 | |
| BMI (kg/m ²) | $24,2 \pm 4,1$ | $22,3 \pm 2,9$ | $24,7 \pm 5,3$ | $25,6 \pm 2,9$ | < 0,0001 |
| Colesterolo totale (mg/dl) | $198,5 \pm 31,1$ | $179,5 \pm 24,7$ | $212,7 \pm 32,2$ | $202,9 \pm 26,6$ | < 0,0001 |
| Trigliceridi (mg/dl) | $91,6 \pm 26,8$ | $87,2 \pm 23,9$ | $87,7 \pm 24,7$ | $99,7 \pm 30,0$ | 0,03 |
| Colesterolo HDL (mg/dl) | $62,6 \pm 12,4$ | $62,4 \pm 10,1$ | $63,3 \pm 15,3$ | $62,1 \pm 11,3$ | 0,79 |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg) | $113,6 \pm 11,1$ | $104,2 \pm 10,0$ | $117,4 \pm 7,4$ | $119,0 \pm 9,1$ | < 0,0001 |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | $72,5 \pm 7,9$ | $66,2 \pm 7,5$ | $75,0 \pm 5,4$ | $76,0 \pm 6,9$ | < 0,0001 |
| Glicemia a digiuno (mg/dl) | $91,2 \pm 19,9$ | $83,1 \pm 10,3$ | $91,8 \pm 20,6$ | $98,1 \pm 23,5$ | < 0,0001 |
| HOMA-IR | $2,1 \pm 0,6$ | $1,8 \pm 0,5$ | $2,1 \pm 0,6$ | $2,5 \pm 0,6$ | < 0,0001 |
| VPT | $11,3 \pm 4,0$ | $9,4 \pm 3,2$ | $11,1 \pm 3,4$ | $13,2 \pm 4,3$ | < 0,0001 |

* Kruskal-Wallis non-parametric 1-way analysis-of-variance (ANOVA) e Pearson chi-square test.

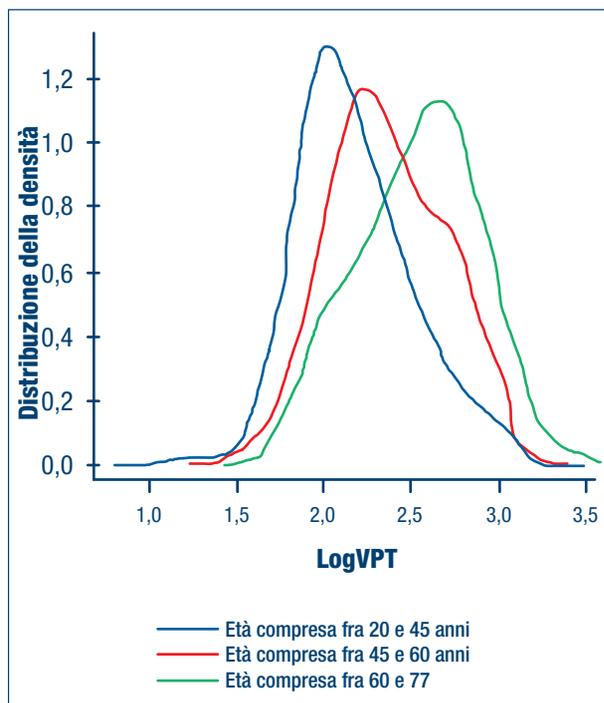


Figura 1. Densità della distribuzione dei valori log-trasformati della VPT.

In questo quadro, questo studio si propone di riaprire il dibattito sulla necessità di promuovere il monitoraggio delle VPT, grazie allo sviluppo di strumenti tecnologicamente avanzati che hanno il potenziale di ridurre, almeno in parte, i problemi metodologici relativi ai dispositivi finora disponibili. Tra l'altro, in studi precedenti il biotesiometro è stato dimostrato di essere più accurato rispetto al monofilamento nell'identificare i soggetti ad alto rischio di ulcerazione¹⁵.

L'esame di una popolazione di soggetti sani, senza segno di DPN mostra che: 1. il cut-off di normalità nella popolazione generale è inferiore (20 V) a quello utilizzato nelle linee guida (25 V); 2. esistono differenze rilevanti nei valori normali di VPT in base all'età, sottolineando quindi la necessità di nuovi studi longitudinali per valutare in maniera più accurata l'associazione tra cut-off età-specifici e l'incidenza di complicanze agli arti inferiori.

Tabella II. Limiti superiori del range di normalità sopra i quali i soggetti possono essere considerati "non-normali".

| POPOLAZIONE | LIMITE SUPERIORE | INTERVALLI DI CONFIDENZA AL 95% |
|-------------|------------------|---------------------------------|
| Tutti | 20,9 | 18,6-23,5 |
| 20-45 anni | 16,6 | 13,7-20,1 |
| 45-60 anni | 19,4 | 16,0-23,4 |
| 60-77 anni | 24,3 | 20,0-29,7 |

Lo studio ha dei limiti: le caratteristiche della popolazione di studio sollevano domande circa la generalizzabilità dei risultati, dato il setting assistenziale in cui sono stati identificati e le ridotte dimensioni campionarie. La predominanza del sesso femminile dovrebbe invece rappresentare solo in parte un problema perché i dati esistenti non evidenziano che la VPT sia influenzata dal sesso, ma solo dall'età. Inoltre, le soglie di normalità individuate in questo studio non possono fornire indicazioni sufficientemente robuste per cambiare la pratica clinica, ma la forza principale dello studio è la chiara tendenza e la marcata differenza tra i limiti superiori della norma nelle tre classi di età che non possono essere ignorate. Alla luce di questi risultati, è importante che altre popolazioni siano analizzate per confermare l'esistenza di tali discrepanze.

Conclusioni

La prevenzione e il trattamento della DPN può essere migliorata attraverso un uso più sistematico del test della VPT, utilizzando dispositivi con maggiori livelli di standardizzazione e individuando soglie di normalità specifici per le diverse fasce di età, per differenziare il rischio di complicanze agli arti inferiori.

Conflitto di interessi

G.V. è consulente medico per Meteda srl e l'inventore di Ultrabiotesiometro, San Benedetto del Tronto (AP), Italia.

Altri autori: nessun conflitto di interessi.

Bibliografia

- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. *Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- Kanji JN, Anglin RE, Hunt DL, et al. *Does this patient with diabetes have large-fiber peripheral neuropathy?* *JAMA* 2010;303:1526-32.
- Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. *Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:382-7.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. *Pathways to diabetic limb amputation: basis for prevention*. *Diabetes Care* 1990;13:513-21.
- Garrow AP, Boulton AJ. *Vibration perception threshold--a valuable assessment of neural dysfunction in people with diabetes*. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:411-9.
- Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. *EURODIAB Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors*. *Diabetes Care* 2009;32:1896-900.
- Martin CL, Waberski BH, Pop-Busui R, et al. *DCCT/EDIC Research Group. Vibration perception threshold as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the DCCT/EDIC study*. *Diabetes Care* 2010;33:2635-41.
- Gelber DA, Pfeifer MA, Broadstone VL, et al. *Components of variance for vibratory and thermal threshold testing in normal and diabetic subjects*. *J Diabetes Complications* 1995;9:170-6.

- ¹⁰ van Deursen RW, Sanchez MM, Derr JA, et al. *Vibration perception threshold testing in patients with diabetic neuropathy: ceiling effects and reliability.* Diabet Med 2001;18:469-75.
- ¹¹ Young MJ, Breddy JL, Veves A, et al. *The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds: a prospective study.* Diabetes Care 1994;17:557-60.
- ¹² Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, et al. *Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration.* Diabetes Care 1998;21:1071-5.
- ¹³ Stuart M, Turman AB, Shaw J, et al. *Effects of aging on vibration detection thresholds at various body regions.* BMC Geriatr 2003;3:1.
- ¹⁴ Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia 1985;28:412-9.
- ¹⁵ Miranda-Palma B, Sosenko JM, Bowker JH, et al. *A comparison of the monofilament with other testing modalities for foot ulcer susceptibility.* Diabetes Res Clin Pract 2005;70:8-12.

Sezione di autovalutazione

1. La polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (DNP) nei diabetici:

- Esposo a un rischio di ulcere e infezioni al piede 7 volte maggiore
- Produce sintomi in meno del 50% dei casi
- Quando sintomatica i sintomi sono bruciori, parestesie, dolore profondo, sensazione elettrica
- Tutte le precedenti

2. Per lo screening del DPN, oltre all'esame obiettivo del piede viene raccomandato uno o più dei seguenti metodi:

- Puntura di spillo
- Percezione vibratoria (biotesiometria)
- Percezione della pressione (monofilamento)
- Tutte le precedenti

3. Lo strumento di screening che si è dimostrato più accurato nell'identificare precocemente i soggetti con maggior rischio di ulcerazione al piede è:

- Puntura di spillo
- Percezione vibratoria (biotesiometria)
- Percezione della pressione (monofilamento)
- Tutte le precedenti

4. La sensibilità vibratoria:

- Varia tra i sessi
- Varia, riducendosi con l'età
- Non è operatore-dipendente
- Può sostituire la velocità di conduzione nervosa alla diagnosi

5. Le linee guida dell'American Diabetes Association raccomandano che:

- A tutte le persone con diabete sia fatto uno screening
- A tutte le persone con diabete sia fatta una elettromiografia
- Sia fatto un primo screening a tutti i DM2 alla diagnosi, ai DM1 dopo 5 anni e successivamente a tutti ogni anno
- Tutte le precedenti

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Verifica subito le risposte on line
www.pacinimedicina.it
nuova sezione dedicata al DIABETE



Standard di cura del paziente con diabete mellito tipo 2

Primo step: la metformina

Informazioni pratiche

Riassunto

C'è un sostanziale consenso, nel mondo scientifico, nel raccomandare la metformina come il primo agente farmacologico da utilizzare, sempre in associazione allo stile di vita e dieta, nel paziente con diabete mellito tipo 2.

La metformina è generalmente ben tollerata e si caratterizza con un favorevole rapporto rischio/beneficio. Non aumenta l'incidenza di ipoglicemia, né è responsabile di aumento di peso, anzi, mostra un trend di sua riduzione in particolare nei soggetti obesi.

Nella pratica clinica, la molecola, in monoterapia, ridurrà l'A1c di circa 1,0-1,5%.

Nell'articolo si rimarcano i meccanismi d'azione più recentemente suggeriti, si sottolinea, inoltre, la certezza che la metformina svolge un prezioso effetto cardioprotettivo.

Nella pratica quotidiana, gli eventi avversi, seppur rari, sono più frequentemente a carico dell'apparato gastrointestinale. L'evento avverso più temibile, comunque, è l'acidosi lattica che compare solo quando la metformina viene usata in soggetti con aumentato rischio di acidosi lattica, quali i pazienti con concomitanti patologie acute e croniche che possono causare ipossia tissutale. Si chiarisce la relazione metformina/filtratoglobulinare, metformina/vitamina B12, metformina/indagini strumentali che richiedono il mezzo di contrasto e metformina/associazione con gli altri agenti anti-iperlipemici.

L'articolo puntualizza, infine, la corretta modalità di titolazione della metformina con il pratico obiettivo di ridurre la probabilità di comparsa degli effetti collaterali gastroenterici della molecola e conseguentemente aumentare la compliance al trattamento.

Introduzione

Il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT2) rappresenta una delle più frequenti "sfide" che il medico di medicina generale (MMG), coadiuvato dal medico diabetologo/endocrinologo, deve affrontare nella pratica quotidiana¹.

La disponibilità di molteplici nuove classi di agenti anti-iperlipemizzanti ha sensibilmente aumentato le opzioni di trattamento per il paziente con DMT2 e, conseguentemente, migliorato la potenzialità di raggiungimento e mantenimento, nel tempo, dei target glico-metabolici provati essere determinanti per prevenire le complicanze micro-macroangiopatiche. Questo aspetto ha, di contro, reso necessario la pubblicazione di review di linee guida o algoritmi, da offrire al medico, in particolare MMG, per aiutarlo a intraprendere un corretto e validato management di trattamento con caratteristiche di semplicità ed estrema praticità.

Gli algoritmi che le varie società scientifiche internazionali hanno presentato, come rimarcato dagli stessi autori, sono il frutto dell'analisi sia dei risultati dei molteplici trial clinici aventi come obiettivo l'efficacia e la sicurezza di differenti modalità terapeutiche nella gestione del DMT2, sia del giudizio clinico e dell'esperienza specifica degli stessi, non trascurando aspetti salienti quali il rapporto rischio/beneficio e i costi dei trattamenti.

C'è un sostanziale consenso, nel mondo scientifico, nel giudicare la metformina il primo agente farmacologico da utilizzare, sempre in associazione al trattamento non-farmacologico (stile di vita e dieta)^{3,4}.

Nella pratica, le Consensus internazionali, nel DMT2 alla diagnosi, danno questo suggerimento: se il soggetto è altamente motivato e presenta una emoglobina glicata (A1c) già "vicina",

Marco Passamonti

Medico di Medicina Generale,
Collaboratore Area Metabolica SIMG

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 • Metformina •
Medicina Generale

CORRISPONDENZA

MARCO PASSAMONTI
mpassam@alice.it

ad esempio 7,5%, al target da raggiungere, è consono un periodo di 3-6 mesi di trattamento non-farmacologico prima di associare la metformina. Per gli altri DMT2, alla diagnosi, con A1c più elevata o con scarsa possibilità di compliance circa lo stile di vita, raccomandare subito il trattamento con metformina ⁴.

Meccanismo d'azione e tollerabilità

La metformina, molecola di consolidato uso, è comunemente ben tollerata e si caratterizza con un favorevole rapporto rischio/beneficio ^{3,5}. Come ben noto, non aumenta l'incidenza dell'evento ipoglicemia, quando, ovviamente singolarmente usata, né è responsabile di aumento di peso, ma mostra un trend di riduzione dello stesso, specie nei soggetti obesi.

Nella pratica clinica, l'attesa è che la metformina, in monoterapia, ridurrà l'A1c di circa 1,0-1,5% ².

Il meccanismo d'azione, seppur non pienamente noto, ha la capacità di indurre una riduzione dei valori glicemici agendo su più vie ⁶. Contrasta, infatti, l'insulino-resistenza, particolarmente a livello epatico, inducendo una soppressione della gluconeogenesi e a livello del tessuto muscolare e adiposo, incrementando l'utilizzo del glucosio. Una recentissima pubblicazione sulla prestigiosa rivista *Nature Reviews Endocrinology* suggerisce che la metformina agisce sopprimendo l'azione molecolare intracellulare del glucagone che è responsabile dell'attivazione dell'output epatico di glucosio ⁷. La metformina, inoltre, ha una provata azione di incrementare il *glucagon-like-peptide* (GLP-1) in risposta al cibo ⁸.

Di estrema rilevanza è la certezza che la metformina svolge un prezioso effetto cardioprotettivo, principalmente nel DMT2 obeso, grazie a un'azione non completamente spiegata, mediata da effetti benefici sui marker endoteliali, sulla fibrinolisi (*plasminogen activator inhibitor-1*) e sulla flogosi cronica (C-reactive protein). Sono stati postulati altri potenziali meccanismi per spiegare i favorevoli effetti cardiovascolari della molecola ⁶ tra i quali si da rilevanza all'attivazione dell'enzima *adenosine monophosphate(AMP)-activated Kinasi* (AMPK) coinvolto nei processi chimici mitocondriali che regolano il bilancio energetico.

Gli eventi avversi, con l'uso della metformina, sono rari e, come ben noto dalla pratica clinica, i più frequenti sono a carico dell'apparato gastrointestinale con diarrea, nausea, vomito e algia addominale. Questi, tipicamente, insorgono precocemente, in genere entro le prime sei settimane di trattamento ⁵ e hanno una maggiore incidenza con gli alti dosaggi del farmaco.

L'evento avverso più temibile, comunque, è l'acidosi lattica. La sua incidenza è limitata a 3-9 casi per 100.000 paziente/anno. In verità, la metformina non si associa a un aumentato rischio di acidosi lattica, a meno che non venga usata in condizioni di rischio ⁵. Infatti, l'incidenza può aumentare di 5-16 volte quando viene usata in soggetti con aumentato rischio di acidosi lattica, quali i pazienti con concomitanti patologie acute e croniche che possono causare ipossia tissutale (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco acuto, infarto del miocardio in fase acuta, shock) oppure, in caso di digiuno prolungato o malnutrizione, insufficienza epatica, intossicazione acuta da alcol e alcolismo ⁵. Circa l'impiego della metformina in DMT2 con insufficienza renale

Tabella I. Impiego della metformina in pazienti con diabete e ridotta funzione renale.

Evitare l'uso di metformina in caso di grave insufficienza renale o disfunzione renale cronica (con FG < 60 mL/min/1,7 m²; controindicazione assoluta per FG stimato < 30 mL/min/1,7 m²) (100):

- se possibile, sospendere temporaneamente il trattamento in corso di condizioni cliniche acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale, quali ipotensione grave, disidratazione o infezioni gravi
- sospendere il trattamento per un breve periodo (2 giorni prima fino a 1 giorno dopo) in caso di interventi chirurgici, utilizzo di mezzi di contrasto iodati o di altra procedura che comporti rischio di insufficienza renale acuta
- Una recente pubblicazione ha invece proposto un approccio meno conservativo al trattamento con metformina nei pazienti con insufficienza renale (103):
- FG ≥ 60 mL/min: no vi sono particolari controindicazioni e si consiglia di monitorare annualmente la funzione renale
- FG 60-45 mL/min: continuare l'uso di metformina, aumentando il monitoraggio della funzione renale ogni 3-6 mesi
- FG 45-30 mL/min: si consiglia di evitare di intraprendere terapia con metformina. Nei soggetti già in trattamento impiegare dosaggi più bassi (riduzione del 50% o metà del dosaggio massimo) e monitoraggio attento della funzione renale ogni tre mesi
- FG < 30 mL/min: la metformina non deve essere somministrata

cronica (IRC) ⁹, la linea guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) ¹⁰ suggerisce di non farne uso in DMT2 con un filtrato glomerulare stimato (GRF) < 30 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 45-30 ml/min. La Tabella I ⁵ è particolarmente esplicativa in merito e di pratico uso.

Un, non infrequentemente, scordato svantaggio della metformina è il suo effetto sull'assorbimento della vitamina B12 (VitB12). Un deficit di VitB12 è stimato essere presente fino al 30% nei pazienti con DMT2 in trattamento con metformina e il rischio aumenta con l'aumentare dell'età del paziente, con l'incremento della dose e con la durata d'uso della molecola ¹¹. È bene rimarcare che alcune condizioni concomitanti ne aumentano il rischio: alimentazioni subottimale, che potrebbe essere più comune nei soggetti vegetariani e in chi abusa in sostanze alcoliche, ancora, nei soggetti con malassorbimento dovuto a gastrite atrofica, pancreatite cronica, malattia celiaca. L'associazione metformina e inibitori della pompa protonica può incrementare il rischio ¹¹. Sebbene la riduzione della VitB12 non sembra clinicamente rilevante, in alcuni rari casi, può essere responsabile di anemia macrocítica e conseguenze neurologiche quali una polineuropatia, che può mimare una neuropatia diabetica, e declino cognitivo. Non esistono, in merito, raccomandazioni ufficiali circa la necessità di un monitoraggio dei livelli di VitB12 in corso di terapia cronica con metformina. Tuttavia, una certa cautela potrebbe essere raccomandabile in DMT2 anziani nei quali la carenza vitaminica potrebbe essere precipitata dalla ipo/malnutrizione ⁵.

Aspetto, questo ultimo, spesso trascurato, particolarmente dal medico pratico, a prescindere dal ruolo, è che alcuni studi hanno dimostrato un effetto protettivo della metformina per alcune neoplasie⁵. Questa azione prescinde dall'azione ipoglicemizzante, ma potrebbe essere mediata da una azione sull'insulino-sensibilità e/o da un'azione diretta a livello cellulare grazie all'attivazione dell'AMP-chinasi^{5,13}.

Titolazione del dosaggio

Di estrema importanza pratica, per il medico coinvolto nel management del DMT2, particolarmente il MMG, è la conoscenza e regolare applicazione della corretta modalità di titolazione della metformina con l'obiettivo di ridurre la probabilità di comparsa degli effetti collaterali gastroenterici della molecola e conseguentemente aumentare la compliance al trattamento. Questo aspetto non è, a tutt'oggi, entrato nella consueta abitudine di pratica clinica. La Tabella II mostra gli step di titolazione².

È bene sapere che, in riferimento al rapporto rischio/beneficio, la dose con massima efficacia di metformina è, in una buona percentuale dei casi, 850 mg due volte al die, ma si può raggiungere anche i 1000 mg, due volte al die. Con dosi superiori a 2500 mg/die, l'incremento dei benefici metabolici sono assai modesti, mentre aumenta il rischio di comparsa degli effetti avversi gastroenterici.

Aspetto pratico ben noto ai MMG, ma utile sempre ricordare, la raccomandazione della sospensione della metformina in occasione di indagini strumentali che richiedono il mezzo di contrasto iodato o in caso di angiografia coronarica o interventi coronarici percutanei. In questi casi è indicato una sospensione della metformina 24 ore prima e la sua riassunzione dopo 48 ore dall'indagine dopo aver eseguito una valutazione della funzionalità renale mediante dosaggio della creatinina e stima del GRF^{5,6}.

Associazione con altri agenti anti-iperglicemici

La *Position Statement* dell'*American Diabetes Association* (ADA) e l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD)⁴ è eloquente, dando la possibilità al medico di associare, alla metformina, se il target dell'A1c non fosse raggiunto dalla monoterapia, le seguenti classi di agenti anti-iperglicemici: sulfonilurea, tiazolidinedioni, inibitori del DPP-4, agonisti del GLP-1 o insulina analogo basale.

Leggermente differente è la raccomandazione tratta dell'algoritmo di trattamento dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) e dell'*American College of Endocrinology* (ACE) che, recentemente¹⁴, indica come particolarmente indicato un approccio iniziale, nel DMT2 con A1c $\geq 7,5\%$ al momento della diagnosi, con una terapia caratterizzata da metformina e agonisti del GLP-1 o Inibitori del DPP-4, rilegando il pioglitazone e l'insulina analogo basale come di possibile uso, ma richiedente una maggiore cautela.

Tabella II. Titolazione del dosaggio della metformina nella pratica clinica.

| | |
|---|---|
| 1 | Comincia con una bassa dose di metformina (500 mg) assunta 1 o 2 volte/die con i pasti. Oppure 850 mg/die |
| 2 | Dopo 5-7 giorni, se nessun effetto collaterale gastroenteriale è presente, aumenta il dosaggio a 850 mg, o 2 compresse da 500 mg 2/die (sempre prima dei pasti) |
| 3 | Se gli effetti collaterali, all'aumentare della dose, si presentassero, riduci la dose precedente e riprova a salire con la dose successivamente |
| 4 | La dose massima efficace può essere fino a 1000 mg, 2/die, ma è spesso di 850 mg 2/die. Con dosaggi superiori a 2500 mg/die, i benefici metabolici sono modesti |

Conclusioni

Numerosi sono gli studi clinici che mostrano come l'effetto benefico, nel DMT2, della metformina vada oltre la semplice riduzione dell'A1c, ma includa in modo significativo il rischio degli endpoint cardiovascolari. La metformina è internazionalmente e unanimemente considerato l'agente di scelta come primo farmaco nel trattamento del DMT2, particolarmente se sovrappeso. Le evidenze mostrano che, in assenza di condizioni di ipossia e/o insufficienza renale cronica, la molecola non sarà responsabile di acidosi lattica. Importante rimarcare, come la metformina non ha alcuna controindicazione d'uso nel soggetto con scompenso cardiaco stabile, e svolga un prezioso effetto cardioprotettivo di estrema utilità nel DMT2 che, per il solo semplice fatto di avere la malattia deve essere considerata come soggetto a elevato rischio cardiovascolare. Rilevante e, di semplice applicazione nella pratica clinica la modalità circa la corretta esecuzione della titolazione del dosaggio (Tab. II) con l'obiettivo sia di ridurre i potenziali effetti avversi della molecola che di trarre, con il suo uso, l'innegabile beneficio glico-metabolico.

Bibliografia

- 1 Terpening C. *Do we avoid metformin unnecessarily?* J Am Board Fam Med 2014;27:136-41.
- 2 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initial and adjustment of therapy.* Diabetes Care 2009;32:193-203.
- 3 American Diabetes Association - Position Statement. *Standards of medical care in diabetes - 2014.* Diabetes Care 2014; 37:S14-S80.
- 4 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and The European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 5 Del Prato S, Sesti G, Bonadonna RC, et al. *La sicurezza dei farmaci per la cura del diabete mellito.* Il Diabete 2013;25:88-113.
- 6 Boyle JG. *Drugs for Diabetes: Part 1 Metformin.* Br J Cardiol 2010;17:231-4.
- 7 Pernicova I, Korbonits M. *Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer.* Nat Rev Endocrinol 2014;10:143-56.

- ⁸ Kappe C, Patrone C, Holst JJ, et al. *Metformin protects against lipoptosis and enhances GLP-1 secretion from GLP-1-producing cells*. J Gastroenterol 2013;48:322-32.
- ⁹ Passamonti M, Mainetti E. *Nella pratica clinica, qual è il valore di creatinina clearance per cui è raccomandata la sospensione del trattamento con metformina?* MeDia 2012;12;66.
- ¹⁰ NICE. *Type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87*. National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
- ¹¹ Moore EM, Mander AG, Ames D, et al.; and the AIBL Investigators. *Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin*. Diabetes Care 2013;36:2981-87.
- ¹² Long AN, Atwell CL, Yoo W, et al. *Vitamin B(12) deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use*. Diabetes Care 2012;35:e84.
- ¹³ Kumar S, Meuter A, Thapa P, et al. *Metformin intake is associated with better survival in ovaria cancer*. Cancer 2013;119:555-62.
- ¹⁴ Garber AJ. *AACE Comprehensive diabetes management algorithm - 2013*. Endocr Pract 2013;19:327-35.

Sezione di autovalutazione

1. Le linee guida suggeriscono di intraprendere limitazioni circa l'uso della metformina in soggetti con riduzione del filtrato glomerulare (GRF). Quale affermazione è corretta:

- Non farne uso in soggetti con un GRF <30 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 45-30 ml/min
- Non farne uso in soggetti con un GRF <45 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 60-45 ml/min
- Non farne uso in soggetti con un GRF <20 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 30-20 ml/min
- Non farne uso in soggetti con un GRF <60 ml/min e di intraprendere una riduzione della dose nel caso di GRF tra 90-60 ml/min

2. Il deficit di vitamina B12 è possibile, durante il trattamento con metformina. Il rischio è maggiore all'aumentare dell'età del paziente, con l'incremento della dose e con la durata d'uso. Quale si stima possa essere la percentuale di questo rischio?

- 65%
- 45%
- 30%
- 15%

3. Qual è la dose di metformina che presenta il miglior rapporto efficacia/effetti collaterali ?:

- 2500 mg/die
- 850-1000 mg 2/die
- 1000 mg 3/die
- La dose va personalizzata al paziente

4. Indica, tra le sotto riportate, la corretta modalità di titolazione della metformina al fine di ridurre la probabilità di comparsa degli effetti collaterali gastroenterici:

- Comincia con una bassa dose di metformina (500 mg), assunta 1 o 2/die, ai pasti. Oppure, 850 mg/die. Dopo 5-7 giorni, se ben tollerata, aumenta il dosaggio a 850 mg o 2 compresse da 500 mg 2/die
- Comincia con una dose di metformina 1000 mg, assunta 1 o 2/die, ai pasti. Dopo 5-7 giorni, se ben tollerata, aumenta il dosaggio a 1000 mg 3/die
- La titolazione della metformina è assolutamente da non attuare
- Nessuna delle precedenti è corretta

5. Qual è l'affermazione corretta, in merito alle possibilità di associazione della metformina, secondo la *Position Statement dell' American Diabetes Association e l' European Association for the Study of Diabetes?*

- Non usare la metformina con le incretine
- Possibile uso con gli inibitori del DPP-4, ma non con gli agonisti del GLP-1
- Non validata l'associazione con i tiazolidinedioni
- Possibilità di associare alla metformina le seguenti classi di agenti anti-iperlipemicici: sulfonilurea, tiazolidinedioni, inibitori del DPP-4, agonisti del GLP-1 o insulina analogo basale



Casistica di terapia con metformina

L.S. è una signora di 54 anni con familiarità positiva sia da parte materna che paterna per diabete di tipo 2. Si presenta con gli ultimi esami tra cui una glicemia 115 (precedente 12 mesi prima 112). Decido di prescrivere una curva da carico orale di glucosio raccomandandomi di non modificare in alcun modo né abitudini alimentari né stile di vita. Il test mostra una glicemia basale di 100 e di 158 a 2 ore dal carico con 75 g di glucosio.

Altri dati utili:

- BMI 29;
- circonferenza vita 96 cm;
- attività fisica assente;
- gozzo multinodulare non tossico sottoposto a tiroidectomia;
- depressione in trattamento farmacologico;
- steatosi epatica non alcolica.

La signora è sedentaria, non svolge alcuna attività fisica tranne il breve tragitto dalla propria abitazione al supermarket sotto casa e anche per raggiungere la propria abitazione al primo piano usa l'ascensore e mai le scale; i tentativi più volte espletati di aumentare l'attività fisica e di controllare l'alimentazione sono sempre falliti così decido di prescrivere metformina 500 mg x 2. Condividete questa decisione?

Step 1. Problema

Cambiamento dello stile di vita + attività fisica o/e farmaci e quali? La domanda è retorica perché la migliore prevenzione si ottiene sfruttando tutte le opzioni disponibili. Le evidenze a sostegno di quanto sopra sono sicuramente consistenti in particolare a favore del cambiamento di stile di vita (58% di riduzione del rischio) e della somministrazione della metformina (31%). La metformina risultava particolarmente efficace nei pazienti con glicemia a digiuno < 110 mg/dl, nei pazienti con meno di 60 anni di età e in quelli con BMI > 35 kg/m² ¹. La scelta di ricorrere al trattamento farmacologico discende dalla certezza che cambiamenti di stile di vita e di regime alimentare siano obiettivi più difficilmente raggiungibili rispetto alla somministrazione del farmaco e dato che è prioritario impedire la progressione a diabete franco la mia scelta si è orientata sul farmaco.

Indicazioni metformina: l'unica indicazione registrata è il diabete tipo 2 sia nei pazienti normopeso che in quelli in sovrappeso o francamente obesi, per cui nella nostra paziente il farmaco potrebbe essere prescrivibile, in off label quindi previo consenso informato, ma non rimborsabile. È comunque prassi comune usare il farmaco anche in altre indicazioni come:

- sindrome dell'ovaio policistico ²;
- pazienti obesi non diabetici;
- pazienti diabetici con tumore polmonare;
- pazienti non diabetici con trapianto di organi solidi;
- pazienti diabetici ipotiroidei;
- riduzione del rischio di tumore ³⁻⁵.

Tutte queste indicazioni discendono dal meccanismo di azione, peraltro non ancora completamente chiarito e comunque basato su:

- inibizione della produzione epatica di glucosio;

Carlo Fedele Marulli

Società Italiana di Medicina Generale

OBIETTIVI

- Fornire al lettore una panoramica sulla terapia con metformina

CORRISPONDENZA

CARLO FEDELE MARULLI
marulli.carlo.fedele@gmail.com

- stimolazione della captazione periferica (muscolare) del glucosio;
- riduzione degli acidi grassi circolanti e riduzione del fenomeno di competizione con il glucosio a livello muscolare;
- riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio;
- non modifica il rilascio di Insulina e quindi non provoca ipoglicemia.

Step 2. Si inizia la terapia

Dopo aver spiegato alla paziente i motivi della scelta terapeutica e aver ribadito con ancora maggiore determinazione il ruolo fondamentale delle misure non farmacologiche consigliando sia regime alimentare con riduzione di carboidrati semplici e di grassi saturi sia camminare 30' al giorno per 5 giorni alla settimana si inizia la terapia con metformina 500 mg x 2 dopo i pasti. Dopo qualche giorno la paziente ritorna lamentando nausea e diarrea; le assicuro che i disturbi lamentati sono frequenti e legati al farmaco e le anticipo che potrebbe avere anche qualche scarica diarroica di cui non preoccuparsi perché proseguendo la terapia e frazionando le dosi dovrebbero scomparire.

Proporreste il dosaggio dell'acido lattico? Io non ci penso nemmeno in quanto l'acidosi lattica ha una frequenza di 0-0,09 per 1.000 paz/anno⁶ e il rischio di questa condizione è largamente sovrastimato essendo il diabete in sé e non l'uso della metformina il principale fattore di rischio per la sua insorgenza.

Diverso sarebbe il mio atteggiamento se la paziente avesse una creatinina di 1,3, il suo filtrato glomerulare stimato con MDRD (*Modification Diet In Renal Disease*) sarebbe 42,59 e il Cockcroft 50,24 e quindi ci sarebbe una controindicazione relativa all'uso del farmaco.

- Insufficienza renale acuta e cronica (eVFG < 60 ml/min/1,73 m² controindicazione relativa eVFG < 30 ml/min/1,73 m² controindicazione assoluta). Controllare quindi filtrato glomerulare all'inizio, ogni anno (funzione renale nella norma) e ogni 6 mesi nei pazienti anziani o con funzione renale alterata.
- Condizioni cliniche acute e croniche che possono causare ipossia (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco acuto, infarto miocardico acuto recente, shock).
- Digiuno, malnutrizione.
- Insufficienza epatica.
- Intossicazione acuta alcolica.
- Allattamento.

Step 3. Cosa vi attendereste in termini di risultati dall'uso del farmaco?

- Riduzione della glicemia di 50-70 mg;
- riduzione emoglobina glicata di 1-2 punti %;
- riduzione del rischio assoluto di complicanze rispetto alla sola dieta (29,8 vs. 43,3 eventi/1.000 anni/paziente);
- riduzione del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete rispetto alla dieta (7,5 vs. 12,7 eventi/1.000 anni/paziente);
- riduzione del rischio assoluto di mortalità complessiva rispetto alla dieta (13,5 vs. 20,6 eventi/1.000 anni paziente);
- riduzione del rischio assoluto di infarto del miocardio rispetto alla dieta 11 vs. 18 eventi/1.000 anni paziente),

Dopo la breve ma non innocua esperienza farmacologica vissuta, la paziente saggiamente e con tutto il mio appoggio e disponibilità decide di provare un regime di cura basato su modificazioni dello stile di vita e aumento dell'attività fisica anche in relazione all'effetto protettivo più generale e completo che queste opzioni terapeutiche sono in grado di offrire rispetto alla terapia farmacologica.

Bibliografia

- 1 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al., *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.* N Engl J Med 2002;346:393-403.
- 2 Radosh L. *Drug treatments for polycystic ovary syndrome.* Am Fam Physician 2009;79:671-676.
- 3 Evans JM, Donnelly LA. *Metformin and reduced risk cancer in diabetic patients.* BMJ 2005;330:1304-5.
- 4 Bowker SL, Majumdar SR. *Increased cancer-related mortality for patient with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.* Diabetes Care 2006;29:254-8.
- 5 Bodmer M, Meier C. *Long term use of metformin is associated with decreased risk of breast cancer.* Diabetes Care 2010;33:1304-8.
- 6 Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. *Risk of fatal and non-fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.* Arch Intern Med 2003;163:2594-602.

Un Convegno sui costi del diabete

Il 21 marzo scorso si è tenuto a Villa Corsini (Impruneta, Firenze) un Convegno sul tema: "Il Diabete. Farmacoeconomia e programmazione della gestione", da me organizzato con la collaborazione di tre brillanti farmaco-economisti e di alcuni colleghi diabetologi che da anni si interessano del problema dei costi della malattia diabetica. La giornata era strutturata su due blocchi di relazioni e discussioni: il primo dedicato al tema del costo dei farmaci e il secondo alle problematiche economiche e gestionali della malattia. Nella prima parte, dopo una esauriente introduzione alla novità in tema di inquadramento e trattamento della malattia diabetica, tenuta dal dott. Stefano Genovese, il dott. Edoardo Mannucci ha analizzato gli endpoint terapeutici dal punto di vista del rapporto tra efficacia e sicurezza. Dalle prime due relazioni è emerso che le sulfaniluree non sono più l'unica scelta clinica alla failure della metformina: il trattamento farmacologico del diabete ha guadagnato in varietà e complessità. Ma cosa dire dei costi? Importante il contributo della relazione del prof. Giorgio Colombo, il primo dei farmaco-economisti a prendere la parola, che ha presentato all'uditorio la prospettiva dell'analisi dei costi delle scelte sanitarie, partendo dal presupposto che la allocazione delle sempre più scarse risorse economiche destinate alla salute pubblica dovrebbe essere orientata non tanto dall'emotività, quanto da un attento calcolo dei benefici attesi in termini di qualità di vita nonché di impatto economico sui costi globali della gestione della patologia. È quindi seguita la mia presentazione che, tramite un modello di analisi di minimizzazione dei costi, ha evidenziato come i farmaci più moderni non costino molto di più dei generici se consideriamo tutte le variabili associate al trattamento (automonitoraggio, ipoglicemie, durabilità, complicanze cardiovascolari). Feroce, ma costruttiva, l'accesa discussione con i farmacisti ospedalieri che ha concluso i lavori della mattinata. Il pomeriggio è ripartito con la presentazione del dott. Carlo Giorda, che ha rimarcato come dei tre milioni di persone affette da diabete nel nostro Paese, una su cinque abbia avuto un evento cardiovascolare, che i costi del diabete assorbono il 9% del budget della sanità, ma che ha anche dimostrato che i pazienti seguiti nei CAD vivono meglio, più a lungo, con minori complicanze e, non ultimo, costano di meno. La successiva presentazione, tenuta dal dott. Fabio Baccetti è andata oltre, illustrando alcuni modelli di gestione integrata del diabete attuati in diverse regioni, con riduzione delle ospedalizzazioni, aumento della percentuale dei soggetti a target e, ovviamente, minori costi. Nei dettagli delle problematiche inerenti la gestione del paziente diabetico tra ospedale e territorio è infine sceso il dott. Paolo Di Bartolo. Ha chiuso il pomeriggio di relazioni frontali un altro economista, il dott. Luca Degli Esposti, che ha analizzato i costi della gestione sanitaria del paziente diabetico partendo da dati reali. I lavori sono terminati con la tavola rotonda presieduta dal prof. Giuseppe Turchetti (Ord. Economia Sanitaria - Pisa) cui hanno preso parte la dott.ssa Paola Pisanti (Presidente Commissione Diabete), la dott.ssa Maria Rivetti (ARS Liguria), il dott. Paolo Cavagnaro (D.G. ASL 4 Liguria), i dott. Baccetti, Degli Esposti e lo scrivente. Da questa ultima fatica è emerso che, seppur con le note difficoltà dovute ai differenti punti di vista (culturali, economici e temporali) il dialogo tra i diversi attori che ruotano alla gestione del diabete è senz'altro possibile.

Enrico Torre

Dirigente Medico
U.O. Endocrinologia e Malattie
Metaboliche, ASL 3 Genovese

CORRISPONDENZA

ENRICO TORRE
torre.enrico@gmail.com

Incretine e insufficienza renale cronica

Roberta Manti

S.C. Malattie Metaboliche
e Diabetologia
ASL T05 Moncalieri (TO)

L'insufficienza renale (IR) è una condizione clinica presente nel 10-16% della popolazione adulta, spesso secondaria al diabete che rappresenta una delle principali cause di ingresso in dialisi. Le opzioni terapeutiche nel paziente diabetico affetto da IR sono limitate dalla riduzione del filtrato glomerulare (GFR) che determina l'accumulo dei farmaci stessi o dei metaboliti; è noto, infatti, che molti ipoglicemizzanti orali richiedono l'aggiustamento della dose in caso di IR lieve e sono controindicati in caso di IR grave. Inoltre, con la progressiva perdita di tessuto renale funzionante, la clearance dell'insulina si riduce, con conseguente aumento della vita media dell'insulina circolante, per cui è necessario adeguare in base al GFR anche la dose di insulina somministrata s.c. Tra i nuovi antidiabetici ad azione sull'asse delle incretine, gli inibitori della dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i o gliptine), ipoglicemizzanti orali che incrementano i livelli circolanti delle incretine tramite l'inibizione dell'enzima di degradazione DPP-4, rappresentano un'opzione terapeutica importante nell'IR anche di grado avanzato; infatti, gli algoritmi AMD, che delineano percorsi terapeutici personalizzati in base alle caratteristiche cliniche del paziente diabetico, propongono l'utilizzo dei DPP-4i nell'IR lieve-moderata¹, indipendentemente dalla connotazione dell'iperglicemia (pre- o postprandiale); inoltre questi farmaci sono indicati come unica opzione terapeutica alternativa all'insulina anche in caso di IR di grado avanzato/dialisi². Tali raccomandazioni si basano sui risultati di numerosi studi, compresa un'interessante metanalisi³ di 4 lavori, in cui si sono testati sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin in vari stadi dell'IR fino alla dialisi (sitagliptin e vildagliptin), che hanno dimostrato l'efficacia di questa categoria di farmaci nei pazienti con IR o in dialisi e, soprattutto, la loro sicurezza in termini di insorgenza di ipoglicemie, in una tipologia di paziente già di per sé a maggior rischio ipoglicemico. Anche le linee guida nefrologiche KDOQI⁴ propongono l'utilizzo di questi farmaci nel diabetico con riduzione del GFR e indicano, come le RCP dei singoli farmaci, l'aggiustamento della dose da applicare sulla base del grado di IR: richiedono adeguamento della dose sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin, mentre il linagliptin, eliminato principalmente per via biliare a differenza degli altri DPP-4i, non richiede aggiustamento anche in caso di peggioramento dell'IR fino allo stadio terminale. Studi clinici recenti inoltre collocherebbero la terapia con DPP-4i anche già nelle fasi precoci della nefropatia diabetica, quando il quadro clinico è caratterizzato dalla presenza di microalbuminuria senza ancora alterazione del filtrato. Esistono infatti dati a favore di un miglioramento della microalbuminuria (e conseguente verosimile prevenzione della progressione del danno renale) con l'utilizzo dei DPP-4i sia su modelli animali sia nell'uomo⁵.

Bibliografia

¹ http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/algoritmo-ea1-bis.html

² http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/algoritmo-ec1.html

³ Mikhail N. *Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease*. Postgrad Med 2012;124:138-44.

⁴ National Kidney Foundation. *KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update*. Am J Kidney Dis 2012;60:850-86.

⁵ Haluzik M. *Renal effects of DPP-4 inhibitors: a focus on microalbuminuria*. Int J Endocrinol 2013;2013:895102.

CORRISPONDENZA

ROBERTA MANTI
manti.roberta@aslo5.piemonte.it

Perché cambiare l'ago a ogni iniezione

Per la cura del diabete sono da anni disponibili, oltre all'insulina, numerosi altri farmaci che devono essere somministrati attraverso iniezione sottocutanea

Le siringhe, ormai usate raramente, sono state sostituite da penne pre-riempite: più pratiche, discrete, sicure e confortevoli

Per le penne si utilizzano aghi monouso che, rispetto al passato, sono *lubrificati, più affilati, più lisci, più sottili e più corti*, per ridurre la sensazione di dolore durante l'iniezione

Per una efficace iniezione di farmaco è importante:

- **scegliere l'ago più adatto** al paziente in base alle sue caratteristiche fisiche
- utilizzare una **corretta tecnica** iniettiva

ma soprattutto

- utilizzare l'ago **una sola volta**

L'AGO DEVE ESSERE SOSTITUITO SUBITO DOPO OGNI INIEZIONE

Dopo il primo utilizzo:

- il lubrificante si esaurisce
- l'affilatura diminuisce
- la punta si piega (rischio che si spezzi rimanendo nel sottocute)
- la punta diventa a "uncino"
- la sterilità non è più garantita (rischio di infezioni)
- l'ago montato sulla penna e poi riutilizzato aumenta il rischio del passaggio di bolle d'aria
- il farmaco rimasto dentro l'ago utilizzato più di una volta può cristallizzare e impedire il passaggio del farmaco nella iniezione successiva
- inoltre, l'iniezione **NON** deve essere fatta attraverso i vestiti: la quantità di farmaco iniettato è minore e l'ago si può deformare o spezzare

LE INIEZIONI DIVENTANO QUINDI PIÙ DOLOROSE E SPESSO NON EFFICACI

RICORDA!

- L'ago è monouso e va utilizzato **una sola volta**
- L'ago deve essere rimosso ogni volta subito dopo l'iniezione
- **Non** effettuare l'iniezione attraverso i vestiti

Annalisa Giancaterini

copia per il tuo paziente

Neuropatia diabetica: l'approccio critico e clinico al problema

Giuseppe Bax

UOC Diabetologia USL 16 Padova;
DIMED, Università di Padova;
Coordinatore nazionale Gruppo
di Studio Neuropatia Diabetica, SID

PAROLE CHIAVE

Diabete • Neuropatia •
Diagnosi clinico strumentali • Terapia

CORRISPONDENZA

GIUSEPPE BAX
pino.bax@unipd.it

Riassunto

Scopo di questa revisione è puntualizzare i motivi per cui è necessario fare diagnosi di neuropatia periferica diabetica (NPD) e autonoma (NAD) nei pazienti che afferiscono ai centri italiani di diabetologia, e sulle criticità che ne ostacolano la diagnosi, nonché di eseguire una breve revisione sulle novità sull'eziopatogenesi, la clinica e la terapia della NDP e NAD.

Perché è necessario valutare la neuropatia nel paziente diabetico?

La neuropatia periferica diabetica (NPD) sensitivo motoria è una complicanza presente in circa il 36% di tutta la popolazione diabetica italiana. Il 50% di questi pazienti non presenta sintomi clinici importanti.

Come per le altre complicanze del diabete (renali, oculari e vascolari), anche quella neuropatica ha una fase iniziale, e un'evoluzione che può generare quadri clinici pericolosi per il paziente: NPD dolorosa, NPD anestetica, e autonoma (NAD), che colpisce invece il sistema simpatico e parasimpatico^{1,2}.

La NPD è indicatore predittivo indipendente di tutte le cause di morte con Hazard Ratio di 4,4 e della mortalità correlata al diabete (HR = 11,82)³. La NPD è sintomatica nel 30-50% dei casi; è consigliabile dunque prestare molta attenzione ai sintomi lamentati dai pazienti quali formicolii, bruciori e intorpidimento agli arti inferiori. Questi sintomi, non solo spesso disturbano il sonno del paziente e riducono la sua qualità di vita, ma permettono e facilitano la diagnosi. È stato infatti dimostrato che i sintomi segnalati dai pazienti sono strettamente correlati, nella maggioranza dei casi, ad alterazioni delle diagnostiche strumentali come lo studio elettrofisiologico, e hanno quindi una valenza diagnostica importante^{4,5}.

La NPD dolorosa colpisce, secondo i dati aggiornati al 2012, il 12% di tutta la popolazione diabetica italiana, mentre l'anestetica è la causa più comune di ulcera trofica e della possibile successiva amputazione minore e maggiore⁶. La NAD espone il paziente a severe ipoglicemie incoscienti, infarti indolori e a pericolose alterazioni della regolazione del ritmo cardiaco, oltre a disfunzione erettile, ipotensione ortostatica e a un rischio di mortalità operatoria 3 volte superiore rispetto ai pazienti diabetici che non ne sono affetti.

Nonostante quanto riportato nelle Linee Guida e negli Standard di Cura nazionali e internazionali, nella pratica quotidiana ambulatoriale gli esami e i controlli necessari per poter elaborare una diagnosi di NPD non sono ancora inseriti come pratica routinaria. Ciò comporta indubbiamente ritardi nelle diagnosi.

La valutazione della neuropatia dovrebbe rientrare nella buona pratica clinica dello specialista diabetologo: le criticità cliniche a cui viene esposto il paziente vanno esplicitate e segnalate anche agli altri specialisti e al medico di medicina generale.

Esiste un problema medico legale per la compilazione del certificato di guida nel quale bisogna dichiarare se il paziente è affetto o meno da neuropatia, come segnalato anche dai nuovi standard di cura SID-AMD 2014 dove sono riportati i livelli minimi (Tab. I) per la diagnosi di NPD e NAD. Diventa rischioso non riportare, insieme al certificato per la patente che rimane in memoria nella cartella informatizzata, anche la visita per la neuropatia effettuata, o valutazione neuro-

logica specialistica effettuata da altro sanitario, soprattutto in caso di sinistro importante del paziente. La valutazione della neuropatia autonoma è obbligatoria per l'attività fisica agonistica nei diabetici tipo 1 e tipo 2. Ma anche per l'attività non agonistica dovremo identificare i pazienti più a rischio con i Test Autonomici.

Tabella I.

Criteria minimi di neuropatia diabetica⁸.

| | |
|-----------------------|---|
| NDP clinica possibile | Presenza di sintomi o segni di NDP |
| NDP clinica probabile | Combinazione di sintomi e segni di NDP |
| NDP confermata | Combinazione di anomalie EMG/QST e sintomi e/o segni di NDP |
| NDP subclinica | Ricerca alterazione EMG e QST senza sintomi e segni |

Quali sono le cause per cui raramente viene valutata la neuropatia nel paziente diabetico?

La differente percentuale di valutazione della neuropatia rispetto alle altre complicanze del diabete invita a cercare di comprenderne le ragioni. I dati di una recente ricerca eseguita su un campione di 100 centri diabetologici (questionario SID sulla Neuropatia Diabetica) sulla valutazione della NDP e NAD segnalano tra i principali motivi di non-diagnosi la mancanza di tempo (73%), e la carenza di spazi e personale (67%).

Nella stessa indagine è stato evidenziato come la diagnostica è attualmente eseguita nel 36% dei casi dal personale infermieristico. Questo dato è significativo per suggerire di elevare le competenze del personale infermieristico su questo argomento, cercando di omologarsi più possibile ad altre realtà diabetologiche europee.

La differente sensibilità, a macchia di leopardo, delle Regioni italiane e delle singole Usl nel riconoscere dignità di prestazione alla valutazione della neuropatia diabetica periferica e/o autonoma è un problema che limita la valutazione routinaria di questa complicanza rispetto alle altre. Alcune Regioni, in cui da anni esiste un interesse sia scientifico che assistenziale per la neuropatia diabetica, hanno individuato specifiche prestazioni rimborsabili (test cardiovascolari, test della sensibilità, valutazione clinica della neuropatia, follow-up delle forme di neuropatia dolorosa). In altre ciò non accade. È legittimo sospettare che i tempi per uniformare i comportamenti diversi delle Regioni potrebbero essere piuttosto lunghi. Nel Piano Sanitario Nazionale 2011-2013 (G.U. del 7 febbraio 2013), non è previsto un esplicito percorso per la neuropatia, come invece c'è per il piede diabetico e la gravidanza. Lo sviluppo di un percorso diagnostico per la NDP è demandato ad ogni singola Regione. Esiste un problema formativo: va rivalutata la formazione nelle metodologie di valutazione clinica per le neuropatie periferiche che non sono sufficientemente enfatizzate durante gli studi accademici degli operatori sanitari⁶. Il sondaggio effettuato durante il corso ECM "Il diabetologo del futuro" (Roma 2013) ha rilevato che dei 50 prossimi specialisti in endocrinologia e malattie metaboliche, solamente una piccola percentuale

(circa il 10%) ha esperienza clinica diretta nella diagnosi di NDP e NAD. Ma l'implementazione delle competenze diagnostiche va rivolta anche al personale infermieristico attraverso un processo di formazione permanente sul problema, come anche al personale medico che opera nei servizi di diabetologia (ad esempio attraverso ECM, FAD).

Un'ulteriore difficoltà per la diagnosi di NDP e NAD era finora rappresentata dalla mancanza di uno strumento diagnostico informatizzato e comune per la neuropatia, in linea con le semplificazioni che da 4 anni⁷⁻⁸ sono state proposte a livello internazionale ed esplicitate in sede nazionale, in modo da omologare la diagnosi in tutte le strutture di diabetologia italiane e per definire di secondo e terzo livello le strutture che si interessano di gestione del diabete. Dopo un lungo lavoro la cartella per la valutazione della neuropatia è stata inserita nella cartella computerizzata che viene normalmente utilizzata nelle strutture diabetologiche.

Cenni di eziopatogenesi

La patogenesi delle complicazioni neurologiche del diabete è incredibilmente "complicata" e quindi non sorprende che questi disturbi, direttamente correlati al diabete, siano denominati complicazioni: etimologicamente la parola "complicata" è "qualcosa che è difficile da analizzare o capire"⁹.

La NDP si sviluppa simmetricamente, coinvolge sia il versante motorio che sensitivo, con modalità lunghezza-dipendente, ed è attribuibile ad alterazioni metaboliche e microvascolari conseguenti all'esposizione a iperglicemia cronica (diabete tipo 1) e a cofattori di rischio cardiovascolare (diabete tipo 2)^{2-5,9}.

I fattori causali della NDP sono:

- l'iperglicemia persistente che danneggia i neuroni e le cellule di Schwann e le cellule endoteliali dei vasa nervorum;
- lo stress reticolo endoteliale;
- gli AGE, e tra questi il glucosilato possibile mediatore di questa come di altre complicanze¹⁰;
- l'infiammazione;
- la dislipidemia;
- il neurotropismo alterato dei fattori di crescita;
- la distruzione autoimmune mediata dei nervi^{2-5,9}.

Recenti lavori evidenziano il ruolo del tessuto emopoietico nella genesi della neuropatia periferica e autonoma¹¹⁻¹² con la presenza di macrofagi proinfiammatori (Fig. 1)¹². Vi è inoltre un effetto simmetrico sulla fisiologica funzione midollare da parte del sistema autonomo, che contribuisce, tra le altre cose, alla suggestiva ipotesi della triade cervello-ossa-sangue¹³⁻¹⁴. Il ruolo dell'infiammazione, soprattutto nella neuropatia del diabete tipo 2 (che è rappresentato da fenotipi molti diversi tra di loro) è stato dimostrato sia nel BARI 2 (utilizzo protettivo di tiazolidinedioni sulla neuropatia) sia nei pazienti sottoposti a by-pass gastrico (caso in cui si riducono tutti i fattori di rischio, compresi quelli infiammatori).

Nella neuropatia dolorosa le citochine infiammatorie come l'interleuchina (IL9)⁹ sono aumentate, mentre l'interleuchina (IL10)¹⁰, che ha un effetto antinfiammatorio, è ridotta. Recenti dati di ricerca evidenziano anche un ruolo dei iRNA modulatori dell'espres-

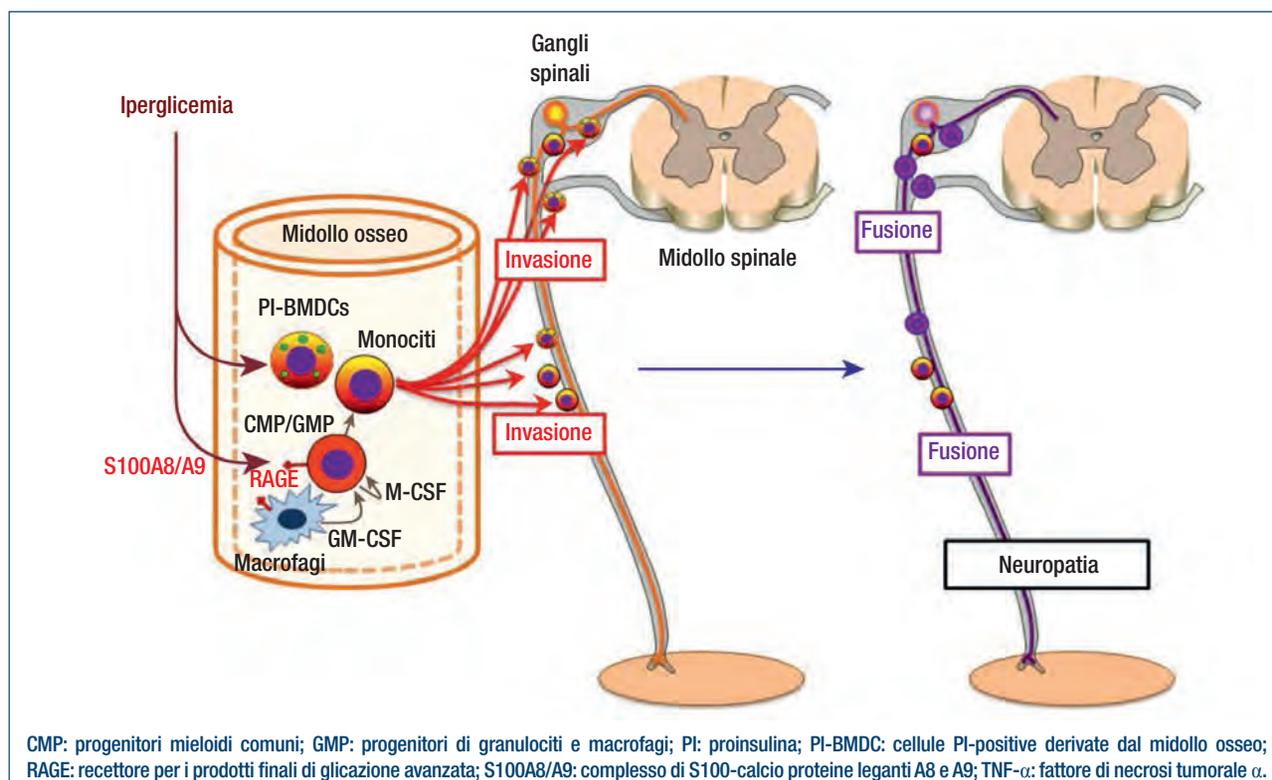


Figura 1.

Possibile ruolo del midollo nella genesi della neuropatia (da Kojima et al., 2014, mod) ¹².

sione genica nei vari fenotipi di neuropatia, come anche quello protettivo della vitamina D.

Il controllo metabolico sembra avere un ruolo protettivo nel diabete tipo 1 (DCTT, EDIC, EURODIAB, Oslo e Stockholm Study) nell'evoluzione della neuropatia; l'analisi complessiva su 3 trial ¹⁵, eseguita su 1.203 pazienti, conferma la riduzione dei casi di neuropatia 29/586 (4,9%) vs. 86/617 (13,9%); RR 0,35 (95% IC 0,23 to 0,53); $p < 0,00001$. Nel diabete tipo 2 invece il controllo metabolico può avere effetti differenti: indifferenti (VADT, ADVANCE, STENO 2), o protettivi (UKPDS, ACCORD, Kumamoto), anche se la metanalisi che valuta tutti gli studi riguardanti il diabete tipo 2, non confermerebbe i dati positivi evidenziati nei singoli studi (RD 0,58 % IC 0,01-1,17) ¹⁶.

Classificazione della neuropatia

Le neuropatie periferiche possono principalmente interessare la mielina (vengono definite mielino-patie) oppure l'assone (assono-patie). Esistono numerosi metodi di classificazione delle neuropatie. Sinteticamente si possono distinguere in:

- neuropatie focali (mononeuropatie e neuropatie da intrappolamento);
- neuropatie diffuse (neuropatie motorie prossimali);
- polineuropatie croniche sensitivo-motorie distali.

La NPD si differenzia in:

- tipica: simmetrica, sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente ad andamento cronico;

- atipica: focale, radicolare, ad andamento fluttuante (da porre in relazione anche ad altro agente causale verso cui il diabete può essere concausa).

La diagnosi è complessa e presenta bias legati a comorbidità del paziente diabetico che possono mimarne i sintomi e i segni. In diagnosi differenziale oltre alle neuropatie presenti nelle connettivopatie (neuriti multiple) e quelle neurologiche pure (neuropatie infiammatorie acute e croniche), esistono altri possibili quadri diagnostici come: claudicatio vascolare e spinale, neurinoma di Morton, osteoartrite, radiculopatia, neuroartropatia di Charcot, fascite plantare, sindrome del tunnel tarsale/carpale, neuropatia idiopatica distale delle piccole fibre, eritemelalgia, e deficit di vitamina B-12 (che nel diabetico è anche iatrogeno per l'uso di metformina). In modo molto pragmatico, alla luce delle Linee Guida delle associazioni neurologiche europee e americane, confermate molto recentemente ¹⁷, si può considerare standard la Consensus di Toronto ^{7,8}, che ha puntualizzato le varie problematiche diagnostiche identificando diverse tipologie di presentazione della NDP.

È stato stabilito un grading di probabilità diagnostica:

- possibile: presenza di sintomi o segni;
- probabile: presenza di una combinazione di sintomi e segni;
- confermata: anomalia di conduzione nervosa (o indagine sulle piccole fibre) associata a sintomi o segni (uno o più);
- subclinica: assenza di sintomi e segni con presenza di anomalia di conduzione nervosa (o indagine sulle piccole fibre, analisi quantitativa delle sensibilità termiche e dolorifiche) (Tab. I).

È stato inoltre stabilito un grading di Gravità, secondo questo schema:

- Grado 0: assenza di anomalità di conduzione nervosa di sintomi, di segni;
- Grado 1a: anomalità di conduzione nervosa, in assenza di sintomi e segni;
- Grado 1b: anomalità di conduzione nervosa, presenza di segni (tipici di NPD) ma assenza di sintomi;
- Grado 2a: anomalità di conduzione nervosa, assenza o presenza di segni ma presenza di sintomi;
- Grado 2b: anomalità di conduzione nervosa con segni di debolezza motoria (ad esempio, riduzione del 50% di dorsoflessione della caviglia) indifferentemente dalla presenza di sintomi.

I protocolli messi a punto negli anni (Michigan, Toronto modificato) puntualizzano una serie di aspetti da determinare in anamnesi, nel dettaglio:

- perdita della sensibilità (intorpidimento);
- alterata sensazione (formicolio).

Il dolore neuropatico causato da una lesione o una patologia del sistema nervoso somato-sensitivo, secondo le indicazioni della IASP, nel diabetico può essere:

- protopatico (sensazione di bruciore, noioso, non ben localizzato), viene trasmesso presumibilmente da fibre C nocicettive polimodali;
- epicritico (tagliante e lancinante, trasmesso da fibre A), viene identificato con il DN4 (*"Douleur Neuropathique en 4 Questions"* - strumento diagnostico in 4 domande) e seguito in follow-up con il *Brief Pain Inventory* (BPI). La nocicezione viene trasferita tramite i processi di trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione tramite complesse vie periferiche e centrali ascendenti e discendenti.

L'esame obiettivo comprende l'esecuzione dei riflessi osteotendinei e della sensibilità vibratoria con diapason graduato, monofilamento di 10 g, neurotips o stuzzicadenti per la sensibilità dolorosa. Questi test vanno ad esplorare tipi di recettori e di fibre nervose differenti, sintetizzati da un punteggio finale (Tab. II). Per la neuropatia bisogna quindi ritornare a visitare il paziente. La diagnosi viene fatta dal team diabetologico, e non da altre figure di specialisti; la sua sistematica valutazione è un obiettivo clinico da raggiungere.

La NAD

Nonostante le molte nuove opzioni terapeutiche, l'aspettativa di vita dei pazienti con diabete mellito è chiaramente ridotta rispetto alla media della popolazione. Oltre alla malattia coronarica e cardiomiopatia diabetica, la neuropatia autonoma cardiaca (CAN) è un fattore ulteriore che causa alta morbilità e mortalità¹⁸. Essa produce una compromissione del controllo cardiovascolare, una ridotta variabilità della frequenza cardiaca fino alla frequenza fissa ipotensione sintomatica, un QTc > 440 m/sec, frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, aritmia cardiaca e morte cardiaca improvvisa. Le percentuali di prevalenza possono aumentare con l'età; nei pazienti con diabete mellito tipo 1, con età compresa tra i 40 e i 70 anni, è di circa il 38%, anche se il SEARCH¹⁹ ha messo in luce un aumento anche nella popolazione più giovane e meno ben trattata.

La presenza di anticorpi circolanti contro le strutture nervose autonome è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della NAD²⁰. Nel diabete tipo 2, i dati di una nuova analisi dell'ACCORD evidenziano come i pazienti diabetici più giovani abbiano più rischio di NAD e di mortalità²¹: questi dati sono di conferma a osservazioni di uno studio canadese²² e dell'ADDITION²³. Il rischio operatorio nei pazienti diabetici affetti da neuropatia autonoma è di circa 3 volte superiore a quello dei pazienti diabetici senza questa complicanza. È opportuno che il diabetologo esegua i test cardiovascolari e informi l'anestesista e il chirurgo del rischio operatorio. L'uso di diversi tipi di anestesia riduce il rischio¹⁸. La diagnosi di NAD viene eseguita con i test che valutano la risposta cardiovascolare all'attivazione di un arco riflesso:

- test della frequenza cardiaca (all'ortostatismo, al *lying to standing*, alla respirazione profonda *deep breathing*, e eseguendo la manovra di Valsalva);
- test dell'ipotensione ortostatica²⁴.

Essendo l'innervazione autonoma ubiquitaria, spesso l'alterazione è correlata alla disfunzione erettile, all'alterato svuotamento gastrico e intestinale, a deficit della sudorazione, alla progressione della nefropatia, all'ipoglicemia incosciente.

Il meccanismo esatto che comporta la risposta simpato-adrenergica del SNC attenuata all'ipoglicemia non è noto. Sebbene

Tabella II.

Esame obiettivo per la diagnosi di neuropatia: tipo di sensazione, fibre nervose coinvolte e calibro, strumenti clinici utilizzati nella valutazione, recettori deputati alla trasmissione dello stimolo e utilizzo delle singole tecniche nei protocolli clinici.

| SENSIBILITÀ | FIBRE E CALIBRO | STRUMENTI | TIPI DI RECETTORE | USO IN PROTOCOLLI CLINICI |
|---------------|-----------------|---------------------------|--|--|
| Vibrazione | Aβ 12-20 μ | 128 Hz Tuning fork | Corpuscoli di Ruffini meccanorecettori | Michigan, DNI, Toronto |
| Dolore | C 2-5 μ | Neurotips o stuzzicadenti | Nocicettori dolore e calore | Michigan, MDNS, Toronto Test quantitativi sensibilità |
| Pressione | Aβ Aα 5-12 μ | Monofilamento da 1 a 10 g | Corpuscoli di Pacini | Michigan, Toronto |
| Tocco leggero | Aβ Aα 5-12 μ | Ovatta | Corpuscoli di Meissner | Toronto |
| Freddo | Aδ 2-5 μ | Tuning fork freddo | Termorecettori al freddo | Test quantitativi sensibilità |

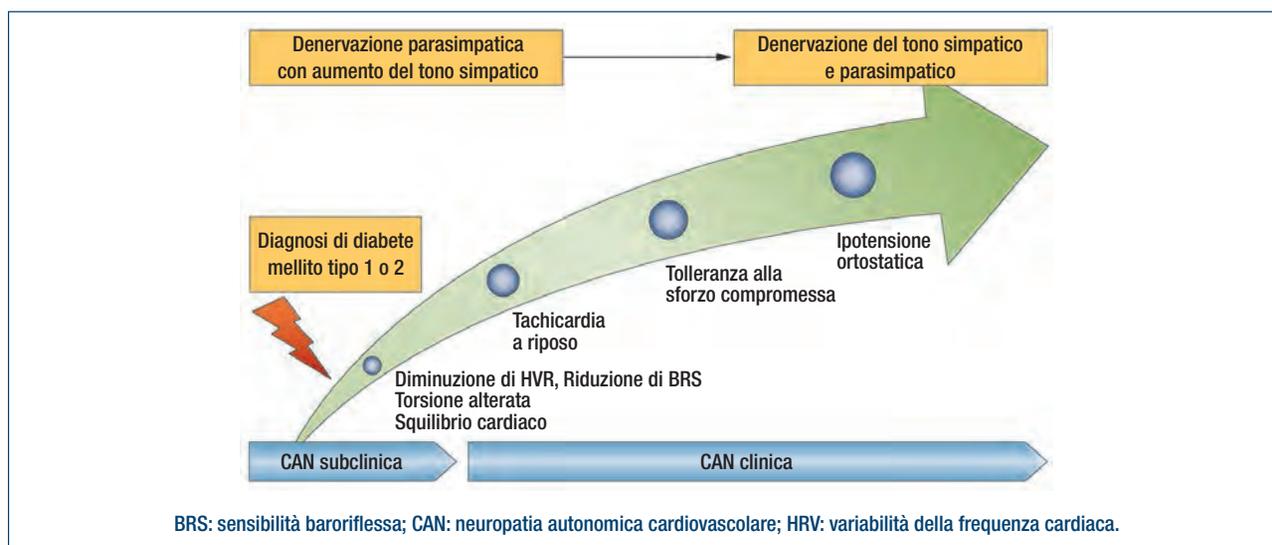


Figura 2.

La progressione della neuropatia autonoma cardiaca. Analisi spettrali alterate della HRV e BRS sono i primi riscontri subclinici rilevabili di CAN, che può essere presente al momento della diagnosi di diabete mellito. Anche la compromissione della torsione ventricolare sinistra può essere vista in fase subclinica. La denervazione parasimpatica iniziale consente l'aumento del tono simpatico nelle prime fasi della CAN. Nel corso del tempo, la denervazione simpatica segue ed è clinicamente correlata con lo sviluppo di tachicardia a riposo e tolleranza allo sforzo compromessa. La presenza di ipotensione ortostatica spesso indica la presenza di CAN avanzata o grave (da Kuehl et al., 2012, mod.)¹⁸.

i meccanismi precisi siano tutt'altro che chiari si ipotizza che il lattato cerebrale, funzione della concentrazione di lattato arterioso²⁵ presente durante le ipoglicemie, abbia un ruolo di neurotrasmettitore sul nucleo ventro-mediale tramite l'aumento di GABA che inibisce il nucleo stesso. L'inibizione del GABA potrebbe avere un ruolo nella cura delle ipoglicemie incoscienti, situazione clinica che non permette di avere uno stretto controllo del diabete e delle sue complicanze nel diabete tipo 1.

La terapia della NAD è quella di un buon controllo metabolico che non deve sfociare nell'ipoglicemia; la riduzione della frequenza cardiaca con beta-bloccanti; ipotizzabile, ma non ancora provato l'uso di ivabradina; la prevenzione degli effetti collaterali dell'ipotensione ortostatica; non dare farmaci che possano allungare il QT; controllare meglio la pressione notturna: i pazienti con NAD sono *non dipping* o *reversal dipping*. Infine bisogna ricordarsi che un instabile controllo metabolico può derivare anche dalla coesistente neuropatia autonoma²⁶.

La terapia della neuropatia diabetica

Il diabete è una malattia che dimostra una sempre maggiore eterogeneità²⁷. Vi sono molti meccanismi diversi che portano all'iperglicemia e queste manifestazioni e meccanismi possono essere modificati dalla genetica e da fattori ambientali. Questi differenti fenotipi di diabete (una recente review ne riporta 15 tipi diversi²⁷) possono procurare quadri clinici differenti di neuropatia sia nella causa patogenetica, che nell'insorgenza e danno a fibre diverse e in un'evoluzione più o meno rapida verso quadri clinici più severi.

Rispetto agli attuali strumenti di diagnosi, clinici (sintomi e segni) e strumentali (elettrofisiologia), è evidente la necessità di una diagnosi di neuropatia precoce e più riproducibile. Questa necessità ha fatto sviluppare metodologie innovative, come lo studio dell'innervazione della cornea, sede dell'organismo tra le più innervate, con metodica confocale che permette la valutazione delle piccole fibre con una diagnosi precoce del danno, ma soprattutto permette lo studio più oggettivo dell'efficacia di nuovi prodotti *disease modifying* in queste fasi²⁸.

L'insuccesso di molti nuovi farmaci sperimentali per la neuropatia non è proponibile sia per gli attuali endpoint clinici (ulcere trofiche del piede), ma anche per l'ampia variabilità degli strumenti diagnostici utilizzati (sintomi e valutazione sensibilità). I risultati non sono facilmente interpretabili: sembrano peggiorare più lentamente i gruppi che assumono il placebo, forse anche in funzione sia di un più adeguato controllo metabolico che di terapie ancillari all'iperglicemia (ACE-inibitori, sartanici, statine, fibrati), che hanno un effetto pleiotrofico antinfiammatorio. Sarebbe necessario stabilire altri endpoint surrogati (come la ricrescita delle fibre nervose corneali), ma su questo punto non esiste al momento un accordo internazionale^{6 28}.

In caso di neuropatia, come prima terapia non è consigliabile abbassare bruscamente i valori glicemici²⁹. Infatti un approccio "troppo intensivo" può comportare una neuropatia dolorosa causata da un danno importante delle piccole fibre che passano da un metabolismo ossidativo aerobio a uno anaerobio (il nervo è un tessuto insulino-indipendente). Numerosi sono i farmaci usati con indicazioni off label per la neuropatia che cercano di aggredire le molteplici cause patogenetiche, ma la maggior parte di essi non sono stati approvati da FDA e EMA: antiossidanti (aci-

do tiotropico), utilizzati per le forme iniziali irritative, acetilcarnitina, inibitori dell'aldoso reduttasi (esiste in commercio, ma solo in Giappone, l'elparestat), actovegina, c peptide, mix di vitamine del gruppo B³⁰, inibitori della PKC come il ruboxistaurin³¹.

In letteratura sono stati pubblicati i primi dati, sia a livello sperimentale che sull'uomo, dell'effetto neurotrofico delle incretine che dei DPP4 inibitori.

Per la neuropatia dolorosa esistono invece farmaci come:

- duloxetina (inibitore selettivo del reuptake della serotonina e della noradrenalina);
- gabapentin, pregabalin (A2 ligandi);
- triciclici, considerati di prima linea;
- oppioidi (tramadolo, ossicodone e tapentadolo), considerati di seconda linea e somministrati nel caso in cui SNRI e A2 ligandi non avessero adeguata efficacia in monosomministrazione o in associazione, oppure non fosse tollerati.

Il COMBO Study, che ha confrontato duloxetina e pregabalin ad alto dosaggio, ha documentato un miglioramento dei sintomi sovrapponibile con le due molecole: mentre a dosaggi non massimali il primo farmaco è superiore, l'utilizzo combinato dei due farmaci produce migliori risultati sul BPI³². È in corso di valutazione con RTC l'utilizzo della capsaicina locale all'8%, della lidocaina e del botulino. Anche in questo campo la terapia "sartoriale" in funzione delle comorbilità (IRC, compromissione epatica) è di fondamentale importanza. In uno studio europeo, un ruolo positivo nella riduzione dei sintomi in presenza di NPD dolorosa è stato identificato, anche se in modo non irreversibile, con la FREMS (onde elettromagnetiche)³³.

Conclusioni

La necessità di contribuire a una specifica connotazione clinica della diabetologia impone una corretta e completa valutazione delle complicanze, e in particolare modo di quelle neuropatiche. È quindi importante pensare a una riorganizzazione dei centri e implementare le prestazioni che permettono di identificare i pazienti più a rischio per queste complicanze.

Per raggiungere questi obiettivi è fondamentale continuare a fare formazione al personale medico e infermieristico per la messa in atto di 2-3 percorsi clinici, alla luce delle più recenti evidenze cliniche, per la valutazione della neuropatia nelle strutture diabetologiche:

- valutazione dei sintomi e dei segni della neuropatia e valutazione delle sensibilità vibratoria tattile e dolorosa (tempo 10-15 minuti). Questo permette una diagnosi di neuropatia possibile/probabile secondo i criteri di Toronto;
- studio dei test autonomici con strumentazioni computerizzate, puntando a una diagnosi soprattutto nei pazienti con DMT2 più giovani, ma a maggiore rischio;
- in aggiunta o in alternativa, test quantitativi di sensibilità o elettrofisiologia (tempo 20-30 minuti) che permettono di confermare la diagnosi di neuropatia certa;
- valutazione puntuale dei diversi quadri clinici selezionati (neuropatia dolorosa, anestetica e autonoma) con impostazione di terapie specifiche (tempo 20-30 minuti);

- creazione di reti con centri specialistici in neurologia per l'analisi di casi complessi (neuropatie multiple, neuropatie autoimmuni, acute e croniche).

Bibliografia

- 1 Barohn RJ, Amato AA. *Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy*. *Neurol Clin* 2013;31:343-61.
- 2 Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, et al. *Diabetic neuropathy*. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42:747-87.
- 3 Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, et al. *Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29)*. *Eur J Neurol* 2012;19:192-8.
- 4 Dyck PJ, Carter RE, Melton LJ, et al. *"Unequivocally abnormal" vs "usual" signs and symptoms for proficient diagnosis of diabetic polyneuropathy: CI vs N phystrial*. *Arch Neurol* 2012;69:1609-14.
- 5 Dyck PJ, Herrmann DN, Staff NP, et al. *Assessing decreased sensation and increased sensory phenomena in diabetic polyneuropathies*. *Diabetes* 2013;62:3677-86.
- 6 Holman N, Young RJ, Jeff coate WJ. *Variation in the recorded incidence of amputation of the lower limb in England*. *Diabetologia* 2012;55:1919-25.
- 7 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. *Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- 8 Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. *Diabetic polyneuropathies: update on research definition diagnostic criteria and estimation of severity*. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:630-8.
- 9 Forbes JM, Cooper ME. *Mechanisms of diabetic complications*. *Physiol Rev* 2013;93:137-8.
- 10 Monnier VM, Sell DR, Strauch C, et al; DCCT Research Group. *The association between skin collagen glucosepane and past progression of microvascular and neuropathic complications in type 1 diabetes*. *J Diabetes Complications* 2013;27:141-9.
- 11 Fadini, GP. *A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications*. *Diabetologia* 2014;57:4-15.
- 12 Kojima H, Kim J, Chan L. *Emerging roles of hematopoietic cells in the pathobiology of diabetic complications*. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2014;45:178-87.
- 13 Albiero M, Poncina N, Tjwa M, et al. *Diabetes causes bone marrow autonomic neuropathy and impairs stem cell mobilization via dysregulated p66Shc and Sirt1*. *Diabetes* 2014;63:1353-65.
- 14 Leri A, Rota M. *Diabetes gets on the nerves of the bone marrow niche*. *Diabetes* 2014;63:1185-87.
- 15 Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. *Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009122.
- 16 Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. *Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543.
- 17 England GD, Franklin G, Gjørsvad G, et al. *Quality improvement in neurology distal symmetric polyneuropathy quality measures*. *Neurology* 2014;82:1-4.
- 18 Kuehl M, Stevens MJ. *Cardiovascular autonomic neuropathy*

- thies as complications of diabetes mellitus.* Nat Rev Endocrinol 2012;8:405-16.
- ¹⁹ Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, et al. *Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study.* Diabetes Care 2013;36:157-62.
- ²⁰ Zanone MM, Raviolo A, Coppo E, et al. *Association of autoimmunity to autonomic nervous structures with nerve function in patients with type 1 diabetes: a 16-year prospective study.* Diabetes Care 2014;37:1108-15.
- ²¹ Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, et al. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial.* Diabetes Care 2010;33:1578-84.
- ²² Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, et al. *Early onset of complications in youth with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2014;37:436-43.
- ²³ Charles M, Fleischer J, Witte DR, et al. *Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study.* Diabetologia 2013;56:101-8.
- ²⁴ Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. *Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:69-78.
- ²⁵ Henderson GC. *The diabetic brain during hypoglycemia in the midst of plenty of lactate.* Diabetes 2013;62:3024-6.
- ²⁶ Fleischer J. *Diabetic autonomic imbalance and glycemic variability.* J Diabetes Sci Technol 2012;8:1207-15.
- ²⁷ Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. *The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity.* Lancet 2014;383:1084-94.
- ²⁸ Malik RA. *Why are there no good treatments for diabetic neuropathy?* www.thelancet.com/diabetes-endocrinology. Published online April 17, 2014.
- ²⁹ Knopp M, Srikantha M, Rajabally YA. *Insulin neuritis and diabetic cachectic neuropathy: a review.* Curr diabetes Rev 2013;9:267-74.
- ³⁰ Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. *Metaxx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial.* Am J Med 2013;126:141-9.
- ³¹ Bansal D, Badhan Y, Gudala K, et al. *Ruboxistaurin for the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized clinical trials.* Diabetes Metab J 2013;37:375-84.
- ³² Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. *Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain.* Pain 2013;154:2616-25.
- ³³ Bosi E, Bax G, Scionti L, et al. *FREMS European Trial Study Group. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term controlled clinical trial.* Diabetologia 2013;56:467-75.

La metformina nell'obesità associata alla sindrome metabolica

Razionale per l'uso della formulazione *slow release*

Riassunto

Si esaminano le motivazioni teoriche e i dati clinici attualmente disponibili che inducono a proporre la metformina come farmaco idoneo a prevenire o a procrastinare l'instaurarsi degli eventi negativi associati alla sindrome metabolica. La riduzione del peso corporeo modesta, ma comunque presente, pur se non a valori tali da farla classificare come farmaco contro l'obesità in accordo con i dettami della *Food and Drug Administration (FDA)*, è solo uno dei meccanismi d'azione possibili. Verosimilmente l'attività di contrasto all'insulino-resistenza è l'elemento più rilevante ai fini della profilassi primaria delle comorbidità associate alla sindrome stessa. I dati di farmacocinetica e di tollerabilità della metformina *slow release* fanno ritenere che possa avere indubbi vantaggi rispetto alla forma a rilascio immediato soprattutto per trattamenti che necessariamente si prolungano nel tempo, in quanto meglio tollerata a livello gastrointestinale e attiva in mono-somministrazione giornaliera, elementi questi che fanno presumere una migliore aderenza alla terapia da parte del paziente.

Background

La metformina è una biguanide sintetica approvata esclusivamente per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Nel tempo tuttavia si sono acquisite molteplici evidenze che prospettano il suo utilizzo *off-label* in numerose altre condizioni morbose tra cui la sindrome dell'ovaio policistico¹, la sindrome metabolica², la steatoepatite non alcolica^{3,4} e alcuni tumori⁵. Diversamente dalla gran parte degli altri farmaci antidiabetici non stimola il pancreas a una maggior produzione di insulina, ma esercita i suoi effetti fondamentalmente a livello dei tessuti periferici. Nel fegato riduce la gluconeogenesi, a livello muscolare aumenta la glicolisi, a livello intestinale riduce l'assorbimento di glucosio e infine contrasta l'insulino-resistenza e diminuisce i livelli di insulina a digiuno. I suoi effetti in gran parte si esplicano mediante l'attivazione diretta dell'enzima protein chinasi AMP-attivata (AMPK) il cui ruolo è fondamentale nel bilancio energetico dell'organismo regolando il metabolismo di carboidrati e lipidi attraverso l'espressione di recettori per l'insulina, l'attivazione di specifiche tirosinchinasi, l'aumento dei livelli plasmatici del peptide glucagone simile 1 (GLP-1) e l'inibizione della produzione del glucosio epatico⁶.

Proprio queste peculiari caratteristiche costituiscono la *ratio* per il suo uso terapeutico nella sindrome metabolica. Questa è caratterizzata dall'associazione, nello stesso individuo, di molteplici fattori di rischio per malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2, fegato grasso e numerose altre affezioni la cui comune patogenesi si collega a un'aumentata resistenza all'insulina dei tessuti periferici in rapporto a un'eccessiva e anomala deposizione del grasso corporeo⁷ a distribuzione prevalente a livello addominale e viscerale (tipo androide o superiore) e a un'alterata produzione di citochine da parte del tessuto adiposo stesso (TNF, adiponectina, leptina, resistina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno)⁷⁻¹⁰.

L'obesità è la più comune causa di resistenza all'insulina, in stretta relazione con l'incremento dell'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI), e si associa sia a una ridotta espressione del numero dei recettori per l'insulina sulla superficie cellulare sia a un'alterata trasduzione del segnale post-recettoriale all'interno della cellula per l'attivazione della tirosinchinasi¹¹⁻¹⁵. La sensibilità dei tessuti all'insulina e la sua secrezione pancreatica sono in

Antonio Mammarella

Medicina Interna,
Sapienza Università di Roma

CORRISPONDENZA

ANTONIO MAMMARELLA
mammarella.antonio@gmail.com

reciproca relazione: tanto più alta è la resistenza tanto maggiore è lo stimolo per la secrezione^{7 16 17}. La conseguenza di questo fenomeno è l'iperinsulinemia¹⁶⁻¹⁸, sia a digiuno che dopo stimolo alimentare, a cui più direttamente vanno riferite le alterazioni del profilo glucidico e lipidico con aumentati livelli circolanti di glucosio, di acidi grassi liberi e colesterolo-LDL e con diminuzione del colesterolo-HDL¹⁹.

Le tappe che caratterizzano l'instaurarsi della sindrome metabolica sono schematizzate nella Figura 1. Il momento iniziale è un bilancio energetico positivo che porta a un aumento della massa grassa a cui fa seguito una progressiva perdita di sensibilità all'insulina (iperinsulinemia) che a sua volta diventa fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari²⁰, promuovendo la comparsa di ipertensione e/o dislipidemia aterogena e/o diabete mellito di tipo 2^{21 22} che portano conseguentemente a una molteplicità di patologie associate con l'obesità. Tra queste, le più rilevanti sono di tipo metabolico (diabete mellito di tipo 2) e cardiovascolare (coronaropatie²³, fibrillazione atriale^{24 25}, insufficienza cardiaca, stenosi aortica²⁶, ictus cerebrale ischemico^{27 28}) ma anche epatiche (steatoepatite non alcolica^{29 30}), respirato-

rie (*sleep apnea syndrome*³¹), tumorali⁵ (seno, colon, pancreas, cistifellea, rene e prostata), neurologiche (disturbi cognitivi^{32 33}), dermatologiche (psoriasi³⁴), ginecologiche (sindrome dell'ovaio policistico).

Dalla fase preclinica si arriva al danno d'organo con meccanismi diversi ma fondamentalmente collegati a una disfunzione microvascolare che amplifica la resistenza all'insulina³⁵⁻³⁷ e i cui segni, come nel caso della microangiopatia diabetica, spesso si possono mettere in evidenza prima ancora che il diabete diventi manifesto.

La diagnosi di sindrome metabolica è soprattutto clinica, basata sul riconoscimento della contemporanea presenza di almeno tre su cinque dei fattori elencati in Tabella I in accordo con le linee guida del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) e dell'*American Heart Association* (AHA)³⁸. La sua prevalenza è molto elevata e in costante aumento ove si consideri che nei paesi sviluppati circa ¼ della popolazione adulta superiore a 20 anni di età soddisfa i criteri della Tabella I³⁹ e che è presente nel 60% dei soggetti con malattie cardiovascolari e nell'87-92% di quelli con diabete mellito di tipo 2. Un altro dato di rilievo è il carattere epidemico che hanno

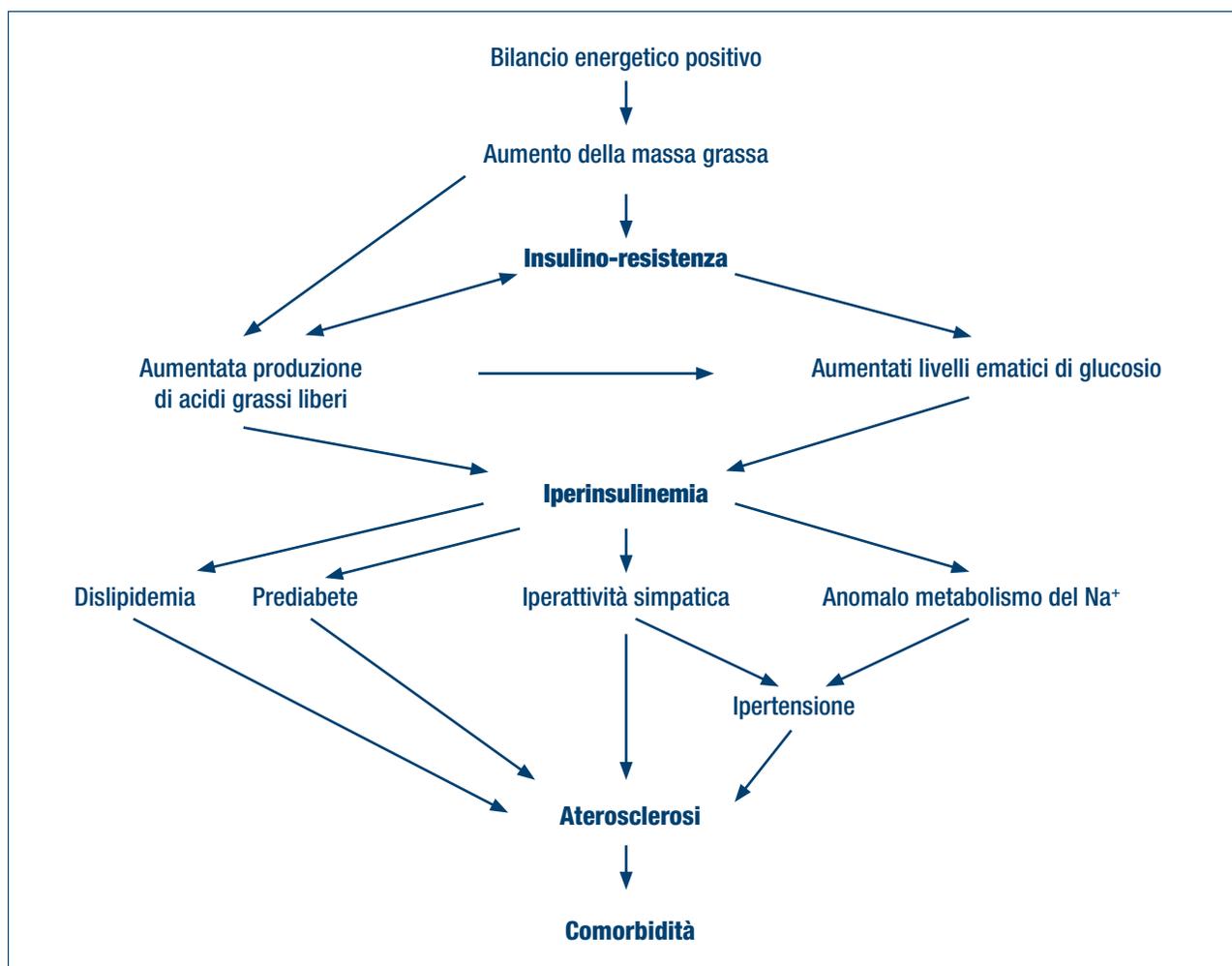


Figura 1.
Modalità di sviluppo della sindrome metabolica.

Tabella I. Criteri per la diagnosi di sindrome metabolica (da Grundy et al., 2005, mod.)³⁸.

| | |
|---|--|
| 1 | Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl |
| 2 | Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg |
| 3 | Trigliceridi ≥ 150 mg/dl |
| 4 | Colesterolo-HDL < 40 mg/dl nell'uomo o < 50 mg/dl nella donna |
| 5 | Circonferenza addominale ≥ 102 cm nell'uomo ≥ 88 cm nella donna |

assunto eccesso di peso e diabete mellito di tipo 2 i cui andamenti sono in così stretto parallelismo da non lasciare dubbi sulla dipendenza di quest'ultimo dall'eccesso di peso che della sindrome metabolica è un elemento pressoché costante. Nel 1997, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha riconosciuto l'obesità come un'epidemia globale⁴⁰. In Europa il 15% degli uomini e il 22% delle donne sono obesi^{41 42} e negli Stati Uniti i 2/3 circa della popolazione adulta sono obesi o sovrappeso^{36 43}. Nel 2013 l'*American Medical Association* ha proposto di classificare l'obesità come malattia⁴⁴ in rapporto all'alta prevalenza di eventi patologici fisici e/o psichici associati a una ridotta aspettativa di vita e, più in generale, a una mediocre qualità della stessa^{45 46}.

Per classificare il peso corporeo il WHO utilizza il BMI derivato da semplici dati antropometrici quali peso ed altezza (Tab. II). L'incremento del peso, al di là di uno stretto range di valori di BMI compresi fra 20 e 25 kg/m², determina un incremento della mortalità per tutte le cause con un andamento di tipo esponenziale^{47 48}.

Gli effetti positivi della riduzione del peso hanno un potenziale enorme ove si consideri che anche una moderata perdita di 10 kg migliora significativamente il livello dei fattori di rischio cardiometabolici riducendo la pressione arteriosa di 10 mmHg, il colesterolo totale del 10%, il colesterolo-LDL del 15%, i trigliceridi del 30%, la glicemia a digiuno del 50% e incrementando il colesterolo-HDL dell'8%⁴⁹.

Considerando che la sindrome metabolica è un'associazione di fattori di rischio, la prevenzione delle comorbidità a essa connessi si può attuare o intervenendo sui singoli fattori collegati all'iperinsulinemia, come ipertensione e dislipidemia, un livello inter-

Tabella II. Classificazione internazionale degli adulti secondo i valori di BMI (da *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary*, 1998, mod.)⁴⁵.

| CLASSIFICAZIONE | BMI (kg/m ²) |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Sottopeso | $< 18,5$ |
| Normopeso | 18,5-24,9 |
| Sovrappeso | 25,0-29,9 |
| Obeso | $\geq 30,0$ |
| Obesità di grado 1 (moderata) | 30,0-34,9 |
| Obesità di grado 2 (severa) | 35,0-39,9 |
| Obesità di grado 3 (molto severa) | $\geq 40,0$ |

medio della catena degli eventi che portano al danno d'organo, strada che più comunemente si persegue per una maggiore disponibilità di farmaci dedicati (antipertensivi, antidislipidemic) ⁵⁰, o direttamente sulla cause prime ovvero sull'aumento del peso e sull'insulino-resistenza. La scelta del trattamento dipende dal profilo di rischio del singolo paziente e non soltanto dal valore del BMI. Quest'ultimo, anche se è un ottimo parametro di valutazione del peso corporeo negli studi di popolazione, perde di sensibilità e specificità nei singoli individui nei quali va valutata anche l'eventuale presenza di comorbidità o di fattori di rischio associati responsabili, in ultima analisi, della prognosi sul lungo periodo. Diversi studi infatti hanno evidenziato che il rischio di eventi negativi in assenza di fattori di rischio o comorbidità non è diverso da quello della popolazione di controllo non obesa. Nello studio NHANES il 31,7% dei soggetti con BMI > 30 kg/m² sono obesi metabolicamente sani, non presentando alcuna alterazione dei parametri tra cui livelli di trigliceridi e colesterolo, resistenza all'insulina, glicemia a digiuno e pressione sanguigna elevata⁵¹. Ciò significa che gli obesi non sono tutti uguali. Già il tipo di distribuzione del grasso è un elemento discriminante. A parità di peso l'obesità androide a distribuzione superiore ha un rischio decisamente maggiore a quella ginoide o inferiore. Va tuttavia sottolineato che obesità con BMI > 35 kg/m², indipendentemente dal sesso, hanno comunque una deposizione del grasso a livello viscerale cioè di tipo androide.

In funzione del rischio progressivamente crescente si possono estrapolare tre diverse popolazioni di obesi: 1) obesi che stanno bene, 2) obesi con fattori di rischio, 3) obesi con comorbidità⁵² (Tab. III).

D'altra parte l'eziologia dell'obesità è molto più complessa di un semplice squilibrio di entrate e uscite energetiche nell'organismo visto che al suo sviluppo partecipano una molteplicità di fattori metabolici, genetici, ambientali, psicologici e socioeconomici in diversa associazione fra loro. Il tessuto grassoso si comporta come un organo endocrino che produce ed è regolato da molti or-

Tabella III. Caratteristiche delle popolazioni di pazienti obesi (da Tupper et al., 2007, mod.)⁵⁰.

| | |
|------------------------------|---|
| Obesi che stanno bene | Eccesso ponderale ma senza comorbidità o fattori di rischio per comorbidità e/o deficit fisici e/o funzionali |
| Obesi con fattori di rischio | Eccesso ponderale che si associa a misurabili fattori di rischio (prediabete, ipertensione, dislipidemia, obesità centrale o androide) e/o a deficit fisici e funzionali |
| Obesi con comorbidità | Eccesso ponderale che si associa a uno o più comorbidità (diabete mellito di tipo 2, cardiopatia ischemica, ictus, vasculopatia periferica, <i>sleep apnea syndrome</i> , ecc.) e/o a deficit fisici e/o funzionali |

moni e svariati messaggeri chimici che lo riportano al cervello e ad altri organi e che contribuiscono a loro volta allo sviluppo e al peggioramento della stessa obesità e delle malattie a essa correlate⁵³. Recenti evidenze fanno ipotizzare che il mantenimento di un peso corporeo elevato e la difficoltà a perdere peso siano in rapporto a riadattamenti ormonali, metabolici e neurochimici che facilitano l'organismo al mantenimento del peso raggiunto⁵⁴. La possibilità di contrastare o dilazionare i rischi connessi con la sindrome metabolica è stata ben documentata in due ampi studi, il *Diabetes Prevention Program* (DPP)⁵⁵ e lo *Swedish Obese Subjects* (SOS)⁵⁶. Nel primo studio, l'insorgenza di diabete in oltre 3.000 soggetti con intolleranza al glucosio è stata ridotta del 55% nel periodo di osservazione di 3,2 anni nel gruppo che aveva perso peso rispetto al gruppo di controllo con peso invariato⁵⁷. Nel secondo studio, l'incidenza di nuovi casi di diabete era ridotta a zero nell'arco di 2 anni di osservazione nei pazienti che avevano perso peso e mantenuto almeno il 12% di tale perdita, in confronto con un'incidenza dell'8,5% di nuovi casi di diabete in soggetti in cui non vi era stata riduzione del peso corporeo⁵⁸. Condizione imprescindibile di qualsiasi trattamento orientato alla perdita di peso è la stretta osservanza di rigide norme igienico dietetiche che prevedono fundamentalmente un'alimentazione ipocalorica e un incremento dell'attività fisica con l'obiettivo di creare un bilancio energetico negativo. Tuttavia i risultati prevedibili sono in genere perdite di peso modeste dell'ordine del 5-10% e per di più difficili da mantenere sul lungo periodo⁵⁹⁻⁶¹. Negli obesi sani non sono giustificati altri interventi, farmacologici e non, in funzione di un non favorevole rapporto rischio beneficio. Negli obesi con fattori di rischio, i risultati non brillanti derivati dalla sola modificazione dello stile di vita possono essere migliorati associando anche farmaci che promuovono la riduzione del peso corporeo. Questi agiscono fundamentalmente o riducendo il senso dell'appetito e quindi l'introito calorico o favorendo il non utilizzo di quote più o meno rilevanti di nutrienti. Allo stato attuale, farmaci con queste caratteristiche sono di numero estremamente ridotto (sibutramina e orlistat), mentre diversi altri sono stati ritirati dal commercio in quanto gravati da seri effetti collaterali⁶². In generale, la terapia medica, qualunque essa sia, è penalizzata da un altissimo numero di fallimenti legati sia alla non aderenza a uno stile di vita adeguato per tempi sufficientemente lunghi, sia alla disponibilità di farmaci con effetti solo palliativi più che curativi che oltre tutto tendono rapidamente a regredire alla loro sospensione, e sia infine per il senso di frustrazione che molto spesso porta a sospendere qualsiasi intervento terapeutico data la tendenza del peso nel lungo periodo a stabilizzarsi in conseguenza di meccanismi che controbilanciano i loro effetti. La chirurgia bariatrica in questo contesto è l'unica modalità terapeutica in grado di assicurare una perdita di peso clinicamente molto significativa e soprattutto relativamente persistente nel tempo. Due motivi ne sconsigliano l'uso negli obesi che stanno bene e in quelli con sindrome metabolica: il primo è rappresentato proprio dall'assenza di una patologia in atto, il secondo dall'invasività delle procedure e dai rischi a esse connessi. In quest'ottica va presa in considerazione soprattutto negli obesi con comorbidità associate, incapaci di perdere peso con la sola terapia medica, in cui il dan-

no attuale rende accettabili i possibili effetti sfavorevoli, sostanzialmente migliorando il rapporto rischio/beneficio.

La metformina nell'obesità associata alla sindrome metabolica

Le caratteristiche peculiari della metformina, quali la capacità di aumentare la sensibilità all'insulina e di abbassare i livelli dell'insulinemia a digiuno, oltre alla proprietà, di ridurre o quantomeno di non aumentare il peso corporeo⁶³, forniscono un ragionevole supporto all'ipotesi che questo farmaco possa dare utili risultati nella terapia della sindrome metabolica e diversi studi, allo stato attuale, orientano a confermare quest'ipotesi. Nello studio BIGPRO⁶⁴ (*Biguanides and Prevention of Risks in Obesity*) la metformina è stata messa a confronto con placebo in 324 soggetti di età media con obesità addominale e insulino-resistenza. Dopo 1 anno, nel gruppo con metformina si è avuta una perdita di peso (1-2 kg) significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo, associata ad una importante riduzione dell'insulina e del glucosio ematico a digiuno, facendo concludere che la metformina può avere un ruolo particolare nella prevenzione del diabete mellito di tipo 2⁶⁵. A conferma di questo risultato, in una metanalisi di 3 studi clinici⁶⁶, dopo 12 mesi, la perdita media di peso era di 1,09 kg. Nello studio DPP, già citato, sono stati confrontati fra loro stile di vita, metformina e placebo. Cambiamenti nello stile di vita e trattamento con metformina riducono entrambi l'incidenza del diabete in soggetti ad alto rischio. Il gruppo trattato con metformina, in particolare, ha avuto una perdita di peso corporeo del 2,5%, una riduzione della conversione a diabete del 30% con una maggiore efficacia nel sottogruppo a più alto indice di massa corporea e nei membri più giovani rispetto al placebo⁶⁷. Seifarth et al.⁶⁸, in 154 pazienti obesi non diabetici, hanno riscontrato che la perdita di peso indotta da 2.500 mg/die di metformina ha superato il 10 e il 5% del peso iniziale rispettivamente nel 16 e nel 47,4% dei casi. Gokcel et al.⁶⁹ hanno messo a confronto metformina (850 mg/bid), orlistat (120 mg/tid) e sibutramina (10 mg/die). Dopo 6 mesi di trattamento si è registrata una diminuzione del peso corporeo superiore al 5% in ciascun gruppo trattato con valori rispettivamente di -9,1, -9,9 e -13,6%. Altri studi tuttavia non hanno evidenziato significative perdite di peso⁷⁰. Le discordanze rilevate in letteratura possono trovare varie giustificazioni: una durata del trattamento troppo breve per evidenziare effetti sul peso (in molti studi da 15 giorni a 3 mesi); un disegno di studio non finalizzato a investigare la riduzione del peso; l'arruolamento di soggetti con BMI non particolarmente elevato limitato al sovrappeso e agli obesi di primo grado quindi con insulino-resistenza non particolarmente elevata; e infine, l'uso di posologie non uniformi comprese tra 500 e 2.500 mg/die. Da notare che i pazienti trattati con 2.500 mg/die sono stati quelli che hanno registrato le più significative perdite di peso⁶⁸. La mancanza di dati univoci relativi a una perdita di peso $\geq 5\%$ fa sì che la metformina non sia mai menzionata come farmaco antiobesità^{71 72} e non venga classificata tra i farmaci attivi sulla perdita di peso in osservanza dei criteri stabiliti dalla FDA⁷³. Va tuttavia sottolineato che c'è una sostanziale concordanza nel ritenere che nel pazien-

te obeso il trattamento con metformina, anche se non determina perdite di peso superiori al 2-5%, si associa con una indiscutibile riduzione sia del rischio cardiovascolare che della comparsa di diabete manifesto, soprattutto se associato a una dieta adeguata e a un incremento dell'attività fisica. Le stesse considerazioni si possono applicare alle donne con sindrome dell'ovaio policistico in cui la somministrazione di metformina determina una perdita di peso che, seppur modesta, comporta una significativa riduzione dell'insulino-resistenza e un incremento della fertilità⁷⁴. Sebbene l'esatto meccanismo con cui la metformina determina questi effetti non sia ancora ben conosciuto è verosimile che in qualche modo coinvolga anche la perdita di peso⁶⁹⁻⁷⁵⁻⁷⁹, anche se è indubitabile che l'azione di contrasto all'insulino-resistenza e la capacità di ridurre l'insulinemia a digiuno hanno un ruolo preminente nella sua azione terapeutica. La metformina è un farmaco privo di importanti effetti collaterali anche se utilizzata per periodi di tempo molto lunghi ove si faccia eccezione dell'acidosi metabolica, di per sé rara ma facilitata dalla concomitanza di un quadro di insufficienza renale o di grave scompenso cardiaco che ne costituiscono pertanto formali controindicazioni all'uso. In tutti gli altri casi ha un'ottima tollerabilità se si prescinde da due condizioni rappresentate: la prima, dalla necessità di più somministrazioni nell'arco della giornata, almeno due o tre per i dosaggi più elevati; l'altra, dalla relativa alta incidenza di disturbi

gastrointestinali (GI), (20% circa), non sempre risolvibili solo con lenti incrementi della posologia, visto che nel 3-5% dei casi si è costretti a sospendere il farmaco.

Se si considera che il trattamento del paziente obeso con fattori di rischio si rivolge sostanzialmente a soggetti peraltro sani, può essere di difficile attuazione una terapia protratta per anni, a dosaggi elevati con somministrazioni giornaliere ripetute e spesso gravata da disturbi gastrointestinali più o meno importanti, almeno nelle fasi iniziali.

Razionale per l'uso della formulazione *slow release*

La scarsa aderenza del paziente al trattamento con la metformina, a causa dei problemi di tollerabilità e la difficoltà di assumere dosi giornaliere ripetute, può essere superata utilizzando, in alternativa alla metformina a rilascio immediato (IR), che è abitualmente usata nella terapia del diabete mellito di tipo 2, la nuova formulazione *slow release* (SR). Questa consente non solo di ridurre a uno il numero delle somministrazioni giornaliere ma permette anche di migliorare significativamente la tollerabilità gastrointestinale e di diminuire il dosaggio fino al 15-20%, a parità di effetti, verosimilmente per una sua migliore utilizzazione¹⁹⁻⁷⁵⁻⁸⁰⁻⁸¹. Lo studio che ha valutato la farmacocinetica allo stato

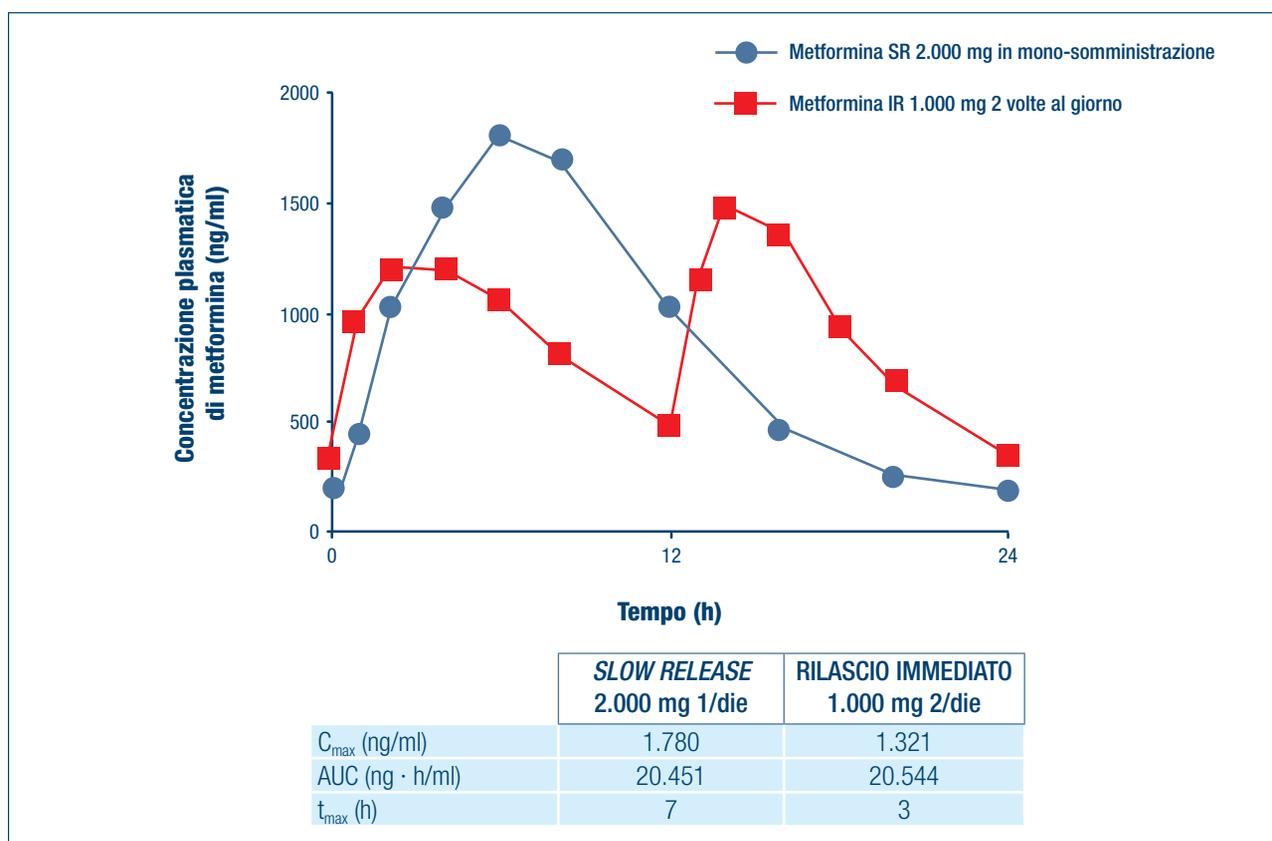


Figura 2.

Profilo farmacocinetico allo stato stazionario della metformina a rilascio immediato (IR) e a *slow release* (SR) (da Levy et al., 2010, mod.).

stazionario della metformina⁸² condotto su pazienti sani ha mostrato che il grado di assorbimento determinato dall'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) di una dose di 2.000 mg di metformina *slow release* assunta in un'unica somministrazione con il pasto serale era equivalente a quello della metformina IR 1.000 mg assunta due volte al giorno (Fig. 2). Il sistema *slow release* utilizza la tecnologia *Gel Shield Diffusion System* che si avvale di un approccio eterogeneo rappresentato da una fase interna composta da granuli di polimero SR associata alla metformina, rivestita da una fase esterna solida e continua di un differente polimero SR⁸². In seguito alla somministrazione, i polimeri della fase esterna si idratano e provocano la trasformazione della compressa in una massa simile a un gel che non si disgrega a livello gastrico e ne impedisce il transito attraverso il piloro, prolungando il tempo di residenza intragastrica⁸². Al momento del rilascio dalla fase interna, la metformina diffonde attraverso quella esterna per essere assorbita nel tratto GI⁸². La caratteristica formulazione della metformina SR fa sì che a parità di efficacia il massimo valore della concentrazione plasmatica si raggiunga più lentamente rispetto a quanto accade con la metformina IR. Infatti, quando somministrato con il pasto serale, lo *slow release* lavora in concerto con la normale fisiologia dello svuotamento GI notturno, notoriamente rallentato, e ciò dà luogo a un assorbimento prolungato della metformina, permettendo così di raggiungere la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) in 7 ore con la formulazione SR contro le 2-3 ore della formulazione IR⁸². Sono proprio il lento rilascio e la conseguente ridotta esposizione al farmaco le ragioni da cui verosimilmente dipende la migliore tollerabilità GI della metformina SR. Infatti, in uno studio retrospettivo che ha considerato 427 pazienti con diabete mellito di tipo 2, è stato verificato che, a parità di dosaggio del farmaco, gli eventi avversi di tipo GI e la diarrea sono più che dimezzati nei soggetti che utilizzavano metformina SR rispetto alla formulazione IR⁸¹. Questo accadeva sia se i pazienti cominciavano per la prima volta un trattamento direttamente con metformina SR sia se sostituivano la precedente terapia IR proprio a causa degli effetti collaterali GI⁸¹.

Data la natura cronica della sindrome metabolica, l'aderenza alla terapia è l'elemento fondamentale per la prevenzione delle complicanze a essa correlate. La somma dei principali vantaggi della nuova formulazione di metformina SR, quali la possibilità della monosomministrazione giornaliera e la migliore tollerabilità GI, portano sicuramente a una semplificazione dello schema terapeutico che viene in questo modo reso più accettabile per il paziente. Di conseguenza con la metformina SR si ottiene una migliore aderenza al trattamento tanto più se si tratta di pazienti obesi "potenzialmente" malati in quanto al momento soltanto portatori di fattori di rischio non evoluti in malattie.

Bibliografia

- Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. *Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone.* Fertil Steril 2001;75:310-5.
- Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. *The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial.* Ann Intern Med 2005;142:611-9.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. *Metformin in non-alcoholic steatohepatitis.* Lancet 2001;358:893-4.
- Coyle WJ, Delaney N, Yoshihara A, et al. *Metformin treatment in patients with nonalcoholic steatohepatitis normalizes LFTs and improves histology.* Gastroenterology 1999;116:A1198-A1199.
- La Vecchia C, Bosetti C. *Metformin: are potential benefits on cancer risk extended to cancer survival? Oncologist 2013;18:1245-7.*
- Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. *Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes.* Diabetes 2002;51:2074-81.
- Lann D, LeRoith D. *Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome.* Med Clin North Am 2007;91:1063-77.
- Goossens GH. *The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance.* Physiol Behav 2008;94:206-18.
- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, et al. *Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2276-83.
- Türkoglu C, Duman BS, Günay D, et al. *Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature.* Obes Surg 2003;13:699-705.
- Austin M, Selby J. *LDL subclass phenotypes and the risk factors of the insulin resistance syndrome.* Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19:S22-S26.
- Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. *Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study.* Circulation 2008;117:754-61.
- Everhart JE, Pettit DJ, Bennett PH, et al. *Duration of obesity increases the incidence of NIDDM.* Diabetes 1992;41:235-40.
- Reaven GM. *Pathophysiology of insulin resistance in human disease.* Physiol Rev 1995;75:473-86.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. *Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease.* Recent Prog Horm Res 2004;59:207-23.
- Ahrén B, Pacini G. *Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention.* Diabetes Obes Metab 2005;7:2-8.
- Mari A, Ahrén B, Pacini G. *Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:529-33.
- Modan M, Halkin H, Almog S, et al. *Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance.* J Clin Invest 1985;75:809-17.
- Ali S, Fonseca V. *Overview of metformin: special focus on metformin extended release.* Expert Opin Pharmacother 2012;13:1797-805.
- Haffner SM, Miettinen H. *Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease.* Am J Med 1997;103:152-62.
- Vanhala MJ, Pitkajarvi TK, Kumpusalo EA, et al. *Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women.* Int J Obes Relat Metab Disord 1998;22:369-74.
- Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, et al. *Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men.* Circulation 1999;100:123-8.
- Obunai K, Jani S, Dangas GD. *Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome.* Med Clin North Am 2007;91:1169-84.

- ²⁴ Umetani K, Kodama Y, Nakamura T, et al. *High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome*. *Circ J* 2007;71:252-5.
- ²⁵ Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. *Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study*. *Circulation* 2008;117:1255-60.
- ²⁶ Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. *Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis*. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229-36.
- ²⁷ Towfighi A, Ovbiagele B. *Metabolic syndrome and stroke*. *Curr Diab Rep* 2008;8:37-41.
- ²⁸ Air EL, Kissela BM. *Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms*. *Diabetes Care* 2007;30:3131-40.
- ²⁹ Kotronen A, Yki-Jarvinen H. *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
- ³⁰ Beaulieu LM, Whitley BR, Wiesner TF, et al. *Breast cancer and metabolic syndrome linked through the plasminogen activator inhibitor-1 cycle*. *Bioessays* 2007;29:1029-38.
- ³¹ Li C, Ford ES, Zhao G, et al. *Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006*. *Prev Med* 2010;51:18-23.
- ³² Taylor VH, MacQueen GM. *Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome*. *Obes Rev* 2007;8:409-18.
- ³³ Yaffe K. *Metabolic syndrome and cognitive decline*. *Curr Alzheimer Res* 2007;4:123-6.
- ³⁴ Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. *Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study*. *Dermatology* 2008;216:152-5.
- ³⁵ Serné EH, de Jongh RT, Eringa EC, et al. *Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome*. *Hypertension* 2007;50:204-11.
- ³⁶ Alessi MC, Juhan-Vague I. *Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis*. *Thromb Haemost* 2008;99:995-1000.
- ³⁷ Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. *Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease*. *Diabetologia* 2008;51:527-39.
- ³⁸ Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- ³⁹ Grundy SM. *Metabolic syndrome pandemic*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:629-36.
- ⁴⁰ Caballero B. *The global epidemic of obesity: an overview*. *Epidemiol Rev* 2007;29:1-5.
- ⁴¹ Molarius A, Seidell JC, Sans S, et al. *Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project*. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1213-24.
- ⁴² Molarius A, Seidell JC, Sans S, et al. *Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:116-25.
- ⁴³ Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. *Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010*. *JAMA* 2012;307:491-7.
- ⁴⁴ American Heart Association. <http://newsroom.heart.org/news/american-medical-association-says-obesity-is-a-disease>, accesso del 24 aprile 2014.
- ⁴⁵ *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight Adults*. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
- ⁴⁶ Bray GA. *Medications for weight reduction*. *Med Clin North Am* 2011;95:989-1008.
- ⁴⁷ Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, et al. *Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity*. *JAMA* 2005;293:1861-7.
- ⁴⁸ Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. *Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. *Lancet* 2009;373:1083-96.
- ⁴⁹ Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. *AGA technical review on obesity*. *Gastroenterology* 2002;123:882-932.
- ⁵⁰ Tupper T, Gopalakrishnan G. *Prevention of diabetes development in those with the metabolic syndrome*. *Med Clin North Am* 2007;91:1091-105.
- ⁵¹ Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. *Arch Intern Med* 2008;168:1617-24.
- ⁵² George Washington University. <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/08/120814085332.htm>, accesso del 24 aprile 2014.
- ⁵³ Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. *Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment*. *Clin Cornerstone* 2009;9:9-25.
- ⁵⁴ Thaler JP, Yi CX, Schur EA, et al. *Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans*. *J Clin Invest* 2012;122:153-62.
- ⁵⁵ Diabetes Prevention Program Research Group. *10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- ⁵⁶ Sjöström L. *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
- ⁵⁷ Diabetes Prevention Program Research Group. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- ⁵⁸ Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M, et al. *Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery*. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- ⁵⁹ Wadden TA, Webb VL, Moran CH, et al. *Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy*. *Circulation* 2012;125:1157-70.
- ⁶⁰ Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. *Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*. *J Am Coll Cardiol* 2013;S0735-1097.
- ⁶¹ Nainggolan L. November 18, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/814202>, accesso del 24 aprile 2014.
- ⁶² Bray GA. *Medications for weight reduction*. *Med Clin North Am* 2011;95:989-1008.
- ⁶³ Bray GA, Greenway FL. *Pharmacological treatment of the overweight patient*. *Pharmacological Reviews* 2007;59:151-84.
- ⁶⁴ Charles MA, Morange P, Eschwège E, et al. *Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity*. *Diabetes Care* 1998;21:1967-72.
- ⁶⁵ Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. *The effect of met-*

- formin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. Diabetes Care* 1996;19:920-6.
- ⁶⁶ Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. *Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess* 2004;8:1-182.
- ⁶⁷ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- ⁶⁸ Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. *Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:27-31.
- ⁶⁹ Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. *Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
- ⁷⁰ Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. *Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3970-80.
- ⁷¹ Derosa G, Maffioli P. *Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. Exert Opin Drug Saf* 2012;11:459-71.
- ⁷² Ara R, Blake L, Gray L, et al. *What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. Health Technol Assess* 2012;16:1-195.
- ⁷³ FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for Industry Developing Products for Weight Management* 2007.
- ⁷⁴ Ortega-González C, Cardoza L, Coutiño B, et al. *Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol* 2005;184:233-9.
- ⁷⁵ Lustig RH. *Hypothalamic obesity: the sixth cranial endocrinopathy. Endocrinologist* 2002;12:210-7.
- ⁷⁶ Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, et al. *Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. Diabetes* 1997;46:1025-9.
- ⁷⁷ Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, et al. *Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. Diabetes* 1997;46:1341-5.
- ⁷⁸ Bailey CJ, Turner RC. *Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med* 1996;334:574-9.
- ⁷⁹ Hermann LS, Melander A. *Biguanides: basic aspects and clinical use. In: Alberti KGM, DeFronzo RA, Keen H, et al., eds. International textbook of diabetes mellitus. Vol.1: London: John Wiley 1992, pp. 773-95.*
- ⁸⁰ Levy J, Cobas RA, Gomes MB. *Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr* 2010;2:16.
- ⁸¹ Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. *Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin* 2004;20:565-72.
- ⁸² Timmins P, Donahue S, Meeker J, et al. *Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinetics* 2005;44:721-9.

Caso clinico: un autista alla ricerca “indolore” del compenso metabolico

Step 1

Arnaldo è un autista di autobus granturismo, 57enne, diabetico di tipo 2 da 15 anni, iperteso, obeso.

Per il suo lavoro che lo costringe a lunghi viaggi in giro per l'Italia, non ha la possibilità di seguire uno schema dietetico adeguato e si dibatte tra il timore di eventi ipoglicemici che lo porta ad assunzioni irregolari e saltuarie dei farmaci, e interventi dietetici altrettanto inappropriati, con l'ovvia consequenzialità di uno compenso metabolico precario.

L'ultimo controllo eseguito presso il medico curante ha evidenziato un BMI di 32,5 con PA 160/90 e con il seguente assetto metabolico:

HbA_{1c} 8,5%; glicemia a digiuno 178 mg/dl, postprandiale 295 mg/dl, trigliceridemia 250 mg/dl, colesterolo totale 246 mg/dl, colesterolo HDL 30 mg/dl, colesterolo LDL 166 mg/dl.

Non sono presenti complicanze microangiopatiche (fondo dell'occhio negativo; microalbuminuria negativa) né macroangiopatiche (ecodoppler TSA, ECG a riposo e da sforzo negativi).

La terapia fino a ora seguita consiste in associazione glibenclamide 5 mg + metformina 500 mg prescritta per tre volte al giorno, ma assunta irregolarmente, in relazione ai pasti altrettanto irregolari sia qualitativamente che quantitativamente, integrata da ramipril 10 mg, sinvastatina 20 mg e aspirina 100 mg.

Domanda 1: quali sono le problematiche di maggiore impatto in questo paziente?

Le problematiche che ruotano intorno ad Arnaldo sono riconducibili, da una parte, a un non ottimale compenso metabolico che costituisce importante fattore di rischio per le complicanze macrovasali e, dall'altra, dalla necessità di evitare incidenti ipoglicemici, specie in relazione alle mansioni di autista.

Il circolo vizioso del precario compenso metabolico è sostenuto sia dalla ridotta compliance alimentare e farmacologica che da alcuni aspetti fisiopatologici discutibili che hanno portato alla prescrizione degli agenti ipoglicemizzanti orali (solfaniluree) prescritti e che vanno rivisti.

Non è infatti condivisibile che un soggetto obeso nel quale un evento ipoglicemico può costituire un evento drammatico per sé e per gli altri assuma farmaci segretagoghi e, tra questi, la glibenclamide che è la molecola a maggiore rischio di ipoglicemia.

Domanda 2: alla luce di queste considerazioni quali si ritiene siano i target di HbA_{1c} da perseguire?

I parametri per l'inquadramento del paziente con diabete tipo 2 (Fig. 1) prevedono per un soggetto adulto di età compresa tra i 45 e i 70 anni, in assenza di complicanze macrovasali, un target di HbA_{1c} ≤ 6,5% (48 mmol/mol).

Nel caso di specie ci troviamo di fronte ad un soggetto che svolge una attività lavorativa in cui esiste il pericolo reale di non improbabili crisi ipoglicemiche che si potrebbero presentare nel perseguimento di un target di HbA_{1c} così ambizioso, per cui appare sicuramente più realistico e rassicurante porsi come obiettivo il raggiungimento di una HbA_{1c} > 6,5% (48 mmol/mol) e ≤ 7% (53 mmol/mol).

Bonaventura Cretella

Direttore U.O. di Geriatria,
Servizio di Diabetologia,
Ospedale di Crotone

CORRISPONDENZA

BONAVENTURA CRETELLA
dottcretella@inwind.it

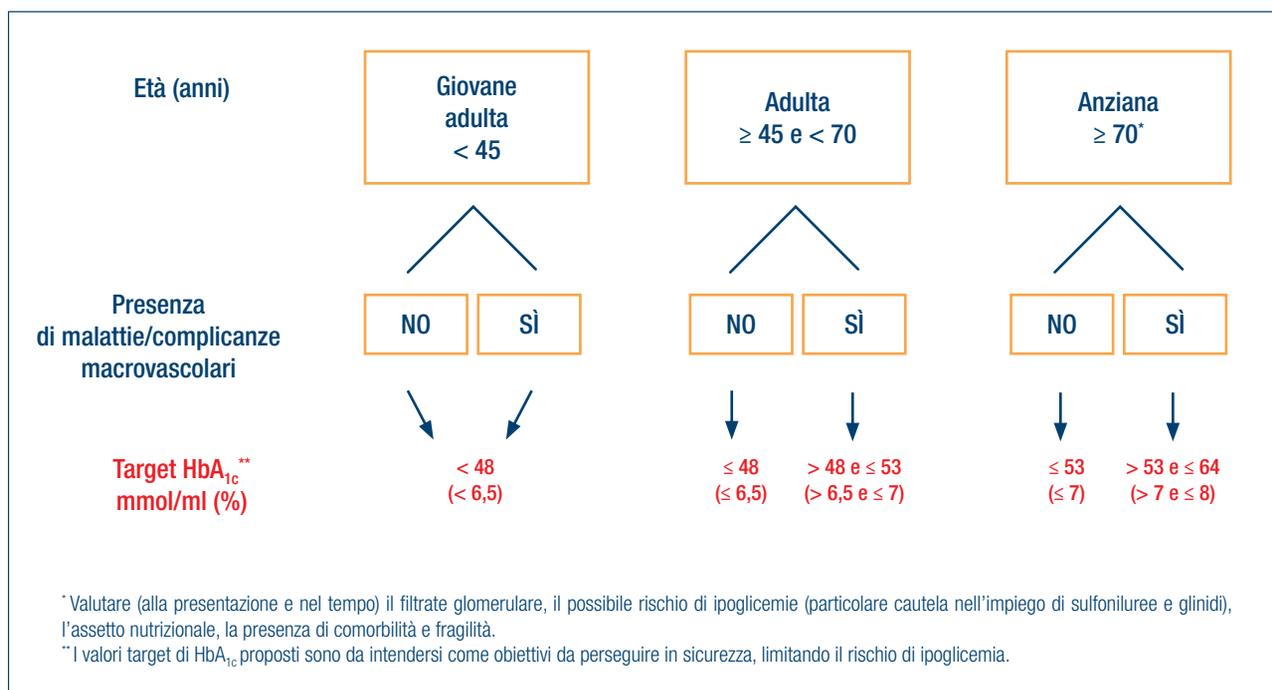


Figura 1.

Parametri per l'inquadramento/caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2.

Domanda 3: come pensiamo di dovere modificare lo schema terapeutico fino a ora seguito?

SID e AMD nella "Personalizzazione della terapia del Diabete tipo 2", all'algoritmo D in presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie con HbA_{1c} tra 6,5 e < 9% (48-75 mmol/mol), prevedono al secondo step, dopo il fallimento della terapia metforminica e l'intensificazione degli interventi sullo stile di vita, il ricorso alternativo al pioglitazone o agli inibitori dei DPP4 o agli agonisti del GLP1 (Fig. 2).

Nel caso riportato, l'uso dell'analogo del GLP1 può risultare una valida alternativa alla terapia fino a ora seguita.

Tale scelta terapeutica nasce infatti dalla necessità di adeguare la terapia ipoglicemizzante non solo al fenotipo del paziente (obeso, iperteso, scompensato metabolicamente) ma anche alle problematiche che possono insorgere, in un soggetto con un lavoro impegnativo, con l'assunzione di sulfoniluree che possono dare problemi di ipoglicemia severa, sicuramente pericolosa per sé e per altre persone. La disponibilità da qualche anno degli analoghi del GLP-1 ci permette di trattare in maniera più fisiologica i casi di scompenso metabolico in pazienti obesi con buona riserva pancreatica, senza importanti effetti collaterali e con significativi effetti positivi su altri fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione e la dislipidemia

Domanda 4: tra gli agonisti del GLP-1 quale scegliamo?

Allo stato, disponiamo di tre molecole: l'exenatide, la liraglutide e la lixisenatide, la prima delle quali da praticare in 2 sommini-

strazioni giornaliere, le altre due in un'unica somministrazione giornaliera.

Da non più di tre mesi, disponiamo di una nuova formulazione ritardata di exenatide (exenatide LAR, *Long Acting Release*) in cui il principio attivo è stato incapsulato in una matrice di microspore polimerizzate biodegradabile (*D,L-lactide-Co-glucolide*), ottenendo così una preparazione che viene rilasciata in modo graduale e continuato.

In questa formulazione esiste una indubbia comodità d'uso per il paziente che deve somministrare il farmaco una volta la settimana, con miglioramento del controllo metabolico in termini di riduzione dell'HbA_{1c} (-1,7 %) con una minore incidenza di effetti collaterali gastrointestinali mantenendo tutti gli effetti "pleiotropici" degli altri analoghi del GLP-1 su peso corporeo, pressione arteriosa e assetto lipidico.

L'uso della formulazione LAR di exenatide permette quindi al nostro paziente di essere "svincolato" da somministrazioni cadenzate giornaliere, obbligandolo soltanto all'assunzione quotidiana della metformina.

Step 2

Lo schema terapeutico viene quindi così modificato:

- intensificazione delle norme igienico-dietetiche;
- intensificazione dell'automonitoraggio glicemico strutturato in relazione all'assunzione dei pasti e dell'attività lavorativa;
- metformina 850 mg ai pasti principali;
- exenatide LAR: 1 fiala da 2 mg sottocute 1 volta la settimana.

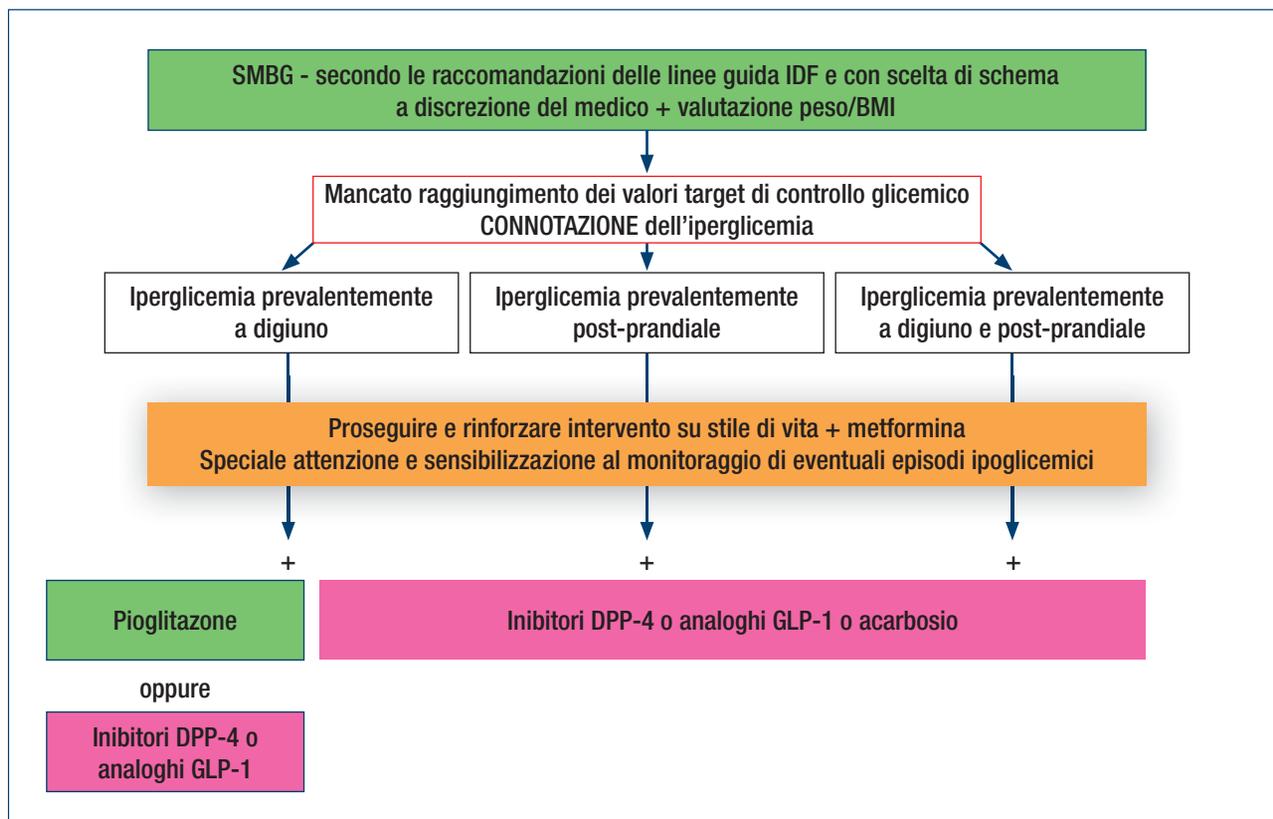


Figura 2.

Algoritmo in presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie.

Domanda 5: agli indubbi vantaggi di compliance del paziente corrispondono risultati altrettanto soddisfacenti sul versante del compenso metabolico?

A distanza di 60 giorni Arnaldo presenta il seguente assetto metabolico:

HbA_{1c} 7,6%; glicemia a digiuno 128 mg/dl, postprandiale 155 mg/dl, trigliceridemia 180 mg/dl, colesterolo totale 195 mg/dl, colesterolo HDL 31 mg/dl, colesterolo LDL 128 mg/dl.

La pressione arteriosa è di 145/85 e il BMI è sceso a 30,7.

Bibliografia di riferimento

Documento di consenso GdL Terapia Personalizzata AMD. Il Giornale di AMD 2011;14:35-45.

Malone J, Tranteman M, Wilhelerem K, et al. *Exenatide once weekly for the treatment of type 2 diabetes*. Expert opinion Investig drugs 2009;18:359-67.

Ridge T, Moretto T, Macconell L, et al. *Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2012;14:1097-103.

Caso clinico: efficacia e sicurezza di saxagliptin in un paziente anziano con comorbidità

Daniele Martelli

Specialista in Geriatria,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze
Centro Diabetologico, Villa Monna
Tessa, Cardiologia e Medicina
Geriatrica

G.C. maschio, 72 anni, ex fumatore (45 *packs/year*), affetto da diabete mellito tipo 2 da circa 18 anni, complicato da coronaropatia bivasale, sottoposta a duplice angioplastica coronarica con stenting medicato. Il paziente non presenta familiarità per diabete mellito, ha una vita sedentaria, segue un'alimentazione varia e regolare senza abusi, ed è inoltre affetto da: ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, steatosi epatica. Nessun episodio anginoso negli ultimi anni, dispnea per sforzi moderati.

Terapia in atto: glibenclamide/metformina 5/400 mg 1 cp x 3 (da circa 10 anni); ramipril 10 mg 1 cp; amlodipina 5 mg 1 cp; simvastatina 20 mg 1 cp, acido acetilsalicilico 100 mg 1 cp.

Alla prima valutazione: pressione arteriosa (PA) 150/85 mmHg, frequenza cardiaca (FC) 82 BPM, altezza 171 cm, peso 85 kg, indice di massa corporea (BMI) 29,1 kg/m², circonferenza vita (CV) 106 cm.

Compenso glicemico apparentemente adeguato HbA_{1c} 7,1% (54 mmol/mol), FPG 129 mg/dl; emocromo e funzionalità epatica nella norma; creatinina 0,8 mg/dl; colesterolo totale 166 mg/dl; HDL 34 mg/dl; trigliceridi 128 mg/dl; glicosuria 20 mg/dl, albumina/creatinina > 3,4 mg/mmol.

L'automonitoraggio glicemico mostra almeno 5 ipoglicemie nell'ultimo mese tutte prima dei pasti principali. Tali episodi necessitano di immediata correzione e interferiscono con le normali attività quotidiane dello stesso. Si riscontrano inoltre iperglicemie post-prandiali, con picchi superiori anche a 250 mg/dl a 2 ore dal pasto.

Nonostante i livelli di HbA_{1c} appaiano a target, se consideriamo le attuali linee guida SID/AMD¹ (Società Italiana di Diabetologia/Associazione Medici Diabetologici), la terapia in atto è inadeguata, in considerazione della coronaropatia, dell'età del paziente e della presenza di ipoglicemie (Fig. 1).

Risultano inoltre inadeguate: la pressione arteriosa (target < 130/80 mmHg), la frequenza cardiaca (target < 70 BPM) e i livelli di colesterolo LDL (target < 70 mg/dl)².

Dopo aver escluso la presenza di ulteriori complicanze croniche del diabete mellito, tramite test di screening raccomandati (test ergometrico, fundus oculi, indice di Winsor, biotesiometria e test del monofilamento, ecocolordoppler carotido-vertebrale) il paziente viene dimesso con la raccomandazione di eseguire almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica, di intensità moderata al 50-70% della frequenza cardiaca massima. L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività².

Vengono quindi apportate modifiche alla terapia ipoglicemizzante: in particolare sostituiamo glibenclamide con saxagliptin, ottimizzando il dosaggio della metformina¹ (Fig. 2).

La scelta di utilizzare un inibitore della DPP-4 (di-peptidil-peptidasi-4), come saxagliptin, deriva dal fatto che questa categoria di farmaci si è dimostrata efficace, in tutti i trial finora condotti, nel ridurre i livelli di emoglobina glicata, con un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile al placebo e un rischio di ipoglicemia particolarmente basso³.

In considerazione inoltre dell'elevato rischio cardiovascolare sostituiamo simvastatina con rosuvastatina, iniziamo terapia con bisoprololo e potenziamo il dosaggio dell'amlodipina².

La terapia diventa: metformina 1000 mg 1 cp x 2; saxagliptin 5 mg 1 cp; ramipril 10 mg 1 cp; amlodipina 10 mg 1 cp; rosuvastatina 20 mg 1 cp, acido acetilsalicilico 100 mg 1 cp, bisoprololo 2,5 mg 1 cp.

CORRISPONDENZA

DANIELE MARTELLI
boletusedulis82@hotmail.it

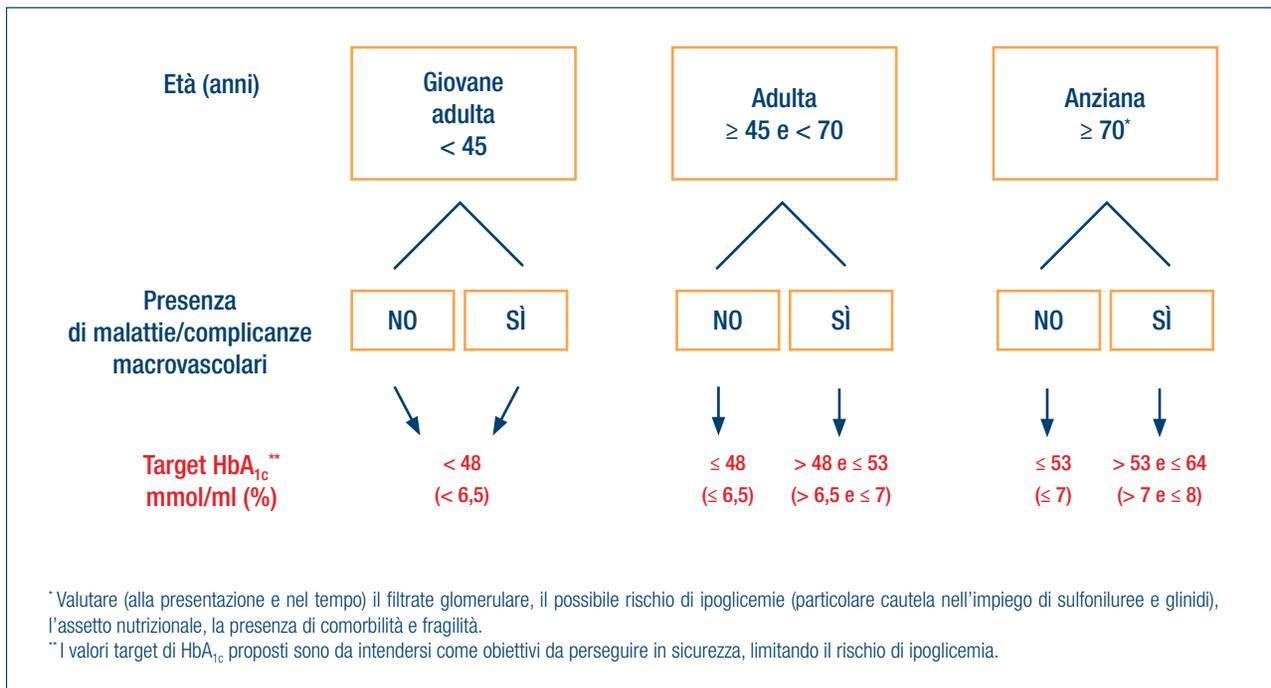


Figura 1. Parametri per l'inquadramento/caratterizzazione del paziente con diabete tipo 2.

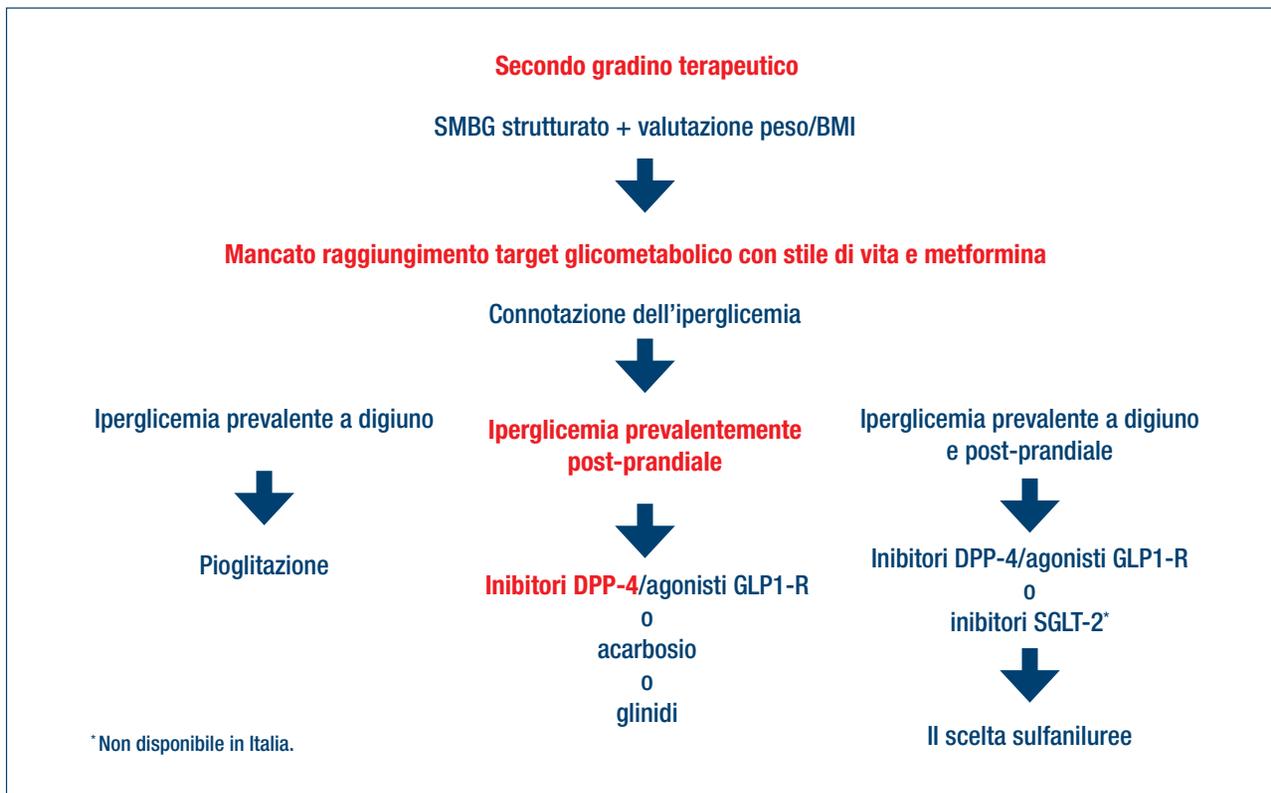


Figura 2. Paziente con diabete mellito tipo 2, normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 48-75 mmol/ml).

Controllo a 4 mesi

G.C. si presenta soddisfatto, riferendo benessere psico-fisico, miglioramento della tolleranza allo sforzo, nessun episodio anginoso o ipoglicemico negli ultimi 4 mesi. Ha iniziato a praticare attività fisica aerobica, frequentando una palestra 2 volte/settimana e camminando a passo svelto per un'ora 3 volte/settimana. L'alimentazione è stata varia e regolare senza abusi alimentari.

PA: 125/75 mmHg, FC 64 BPM, peso corporeo 81 kg, BMI 27,7 kg/m², CV 101 cm. Gli esami mostrano un leggero miglioramento del compenso glicemico: HbA_{1c} 6,9% (50 mmol/mol), FPG 125 mg/dl; emocromo e creatinina nella norma, colesterolo totale 127 mg/dl, HDL 35 mg/dl, trigliceridi 120 mg/dl, assenza di glicosuria, albumina/creatinina nelle urine < 3,4 mg/mmol.

L'automonitoraggio rileva buoni valori di glicemia sia a digiuno (nessuna ipoglicemia), che post-prandiali (mai > 200 mg/dl).

Si conferma pertanto la terapia in atto.

Controllo a 8 mesi

Il successivo follow-up conferma i reperti clinico-anamnestici del precedente. Compenso glicemico ottimale HbA_{1c} 6,4% (46 mmol/mol), FPG 101 mg/dl, ottimi valori di glicemia portati in visione, sia a digiuno sia post-prandiali. Il paziente ha continuato a praticare attività fisica con costanza. L'alimentazione è sempre varia e regolare. PA: 120/75 mmHg, FC 61, peso corporeo 78 kg con BMI 26,6 kg/m², CV 94. I nuovi esami mettono in evidenza emocromo e una funzionalità renale nella norma, colesterolo to-

tale 118 mg/dl, HDL 39 mg/dl, trigliceridi 66 mg/dl, assenza di glicosuria e proteinuria.

I risultati ottenuti, grazie alle modifiche terapeutiche e dello stile di vita, hanno permesso di ridurre notevolmente il rischio cardiovascolare del paziente, di migliorare la qualità della vita dello stesso, nonché di prevenire l'insorgenza di complicanze croniche del diabete. I target glicemici, pressori e lipemici indicati dalle linee guida sono stati raggiunti², il rischio di ipoglicemia si è virtualmente annullato grazie all'impiego di un farmaco che stimola la beta-cellula in modo glucosio dipendente a differenza delle sulfaniluree. A tal proposito, anche la riduzione del peso corporeo appare imputabile, almeno in parte, alla sospensione della glibenclamide e all'utilizzo di saxagliptin in combinazione a metformina³.

La scelta di una classe di farmaci efficace, sicura, ben tollerata, e semplice da usare (terapia orale in monosomministrazione giornaliera a eccezione di vildagliptin) dovrebbe essere sempre presa in considerazione soprattutto in presenza di pazienti anziani, comorbosi, ad alto rischio di ipoglicemia, con diabete mellito tipo 2.

Bibliografia

- 1 Ceriello A, Candido R, De Micheli A, et al. *La personalizzazione della terapia nel diabete mellito di tipo 2*, 2013.
- 2 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito di tipo 2*. Torino: Formazione e informazione medica 2011.
- 3 AMD-SID. *Ruolo degli inibitori della DPP-4 nel trattamento del diabete mellito di tipo 2* - 2012.

Acarbose: un farmaco non solo per il diabete

Come noto, il diabete mellito tipo 2 e l'ipertensione sono strettamente associati e contribuiscono insieme a favorire lo sviluppo di complicanze micro- e macrovascolari, con conseguente danno d'organo. La prevalenza di ipertensione aumenta anche nello stato prediabete. Tuttavia, vi sono poche informazioni disponibili sulla relazione tra incidenza di ipertensione e un deterioramento della tolleranza al glucosio.

Per chiarire questi problemi sono stati analizzati i dati del ben noto STOP-NIDDM, che, è bene ricordare, è uno studio di intervento, prospettico, per la prevenzione del diabete tipo 2 nelle persone con prediabete utilizzando l'acarbose. Nello studio l'ipertensione era già presente all'inizio in 702 (51,3%) dei 1.368 pazienti che erano eleggibili per l'analisi *intention-to-treat*. Un totale di 96 su 666 soggetti normotesi al basale ha sviluppato ipertensione durante i 3,3 anni di follow-up. I fattori di rischio più rilevanti per lo sviluppo di ipertensione sono risultati l'obesità addominale al basale [hazard ratio (HZ) 1,91; 95% intervallo di confidenza (IC) 1,19-3,05, $p < 0,01$] e il peggioramento della tolleranza al glucosio (HZ 1,54; 95% IC 1,02-2,32, $p < 0,05$), mentre il trattamento con acarbose ha ridotto il rischio di ipertensione (HZ 0,59; 95% IC 0,39-0,90, $p < 0,05$).

Quindi nello studio STOP-NIDDM è stata trovata una relazione significativa tra lo sviluppo del diabete tipo 2 e ipertensione nei pazienti con IGT (alterata tolleranza al glucosio). Il trattamento con acarbose, che in primo luogo ha migliorato l'iperglicemia postprandiale, ha ridotto l'incidenza di ipertensione e diabete. Ciò suggerisce che le due entità condividano un "terreno comune".

Il trattamento con acarbose è associato a una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari. Tuttavia, i meccanismi alla base di questo effetto sono solo in parte chiari.

Due studi recenti hanno aggiunto interessanti informazioni sull'argomento. Entrambi hanno valutato l'effetto di acarbose sullo spessore medio intimale carotideo (IMT) in pazienti con recente diagnosi di diabete tipo 2.

Il primo è stato un trial randomizzato con acarbose vs. placebo in 219 soggetti con diabete precoce, caratterizzato da valori glicemici oltre i 200 mg/dl 2 ore dopo un carico orale con 75 g di glucosio e una HbA_{1c} media del 6,3%. IMT è stata misurata al basale e dopo un anno. Un progressivo aumento dell'IMT è stato osservato in entrambi i gruppi di trattamento, ma la progressione è stata ridotta nei soggetti randomizzati ad acarbose ($p = 0,047$). Questo studio dimostra che l'acarbose può ritardare la progressione dell'IMT nel diabete precoce, definito da un test di tolleranza al glucosio. La diminuzione della glicemia postprandiale, del peso, dell'insulina e dei lipidi è stata associata al minor rischio di progressione con acarbose.

Nel secondo si è valutato il possibile effetto di acarbose sui livelli di *glucagon-like peptide 1* (GLP-1). È stato suggerito in passato che acarbose possa stimolare la secrezione del GLP-1. In uno studio è stato esaminato l'effetto di un trattamento di ventiquattro settimane con acarbose sulla concentrazione di GLP-1 endogeno, sui livelli di ossido di azoto (NO), ossido nitrico sintasi (NOS) e sull'IMT in pazienti con nuova diagnosi di diabete tipo 2. Dopo ventiquattro settimane di trattamento con acarbose, i livelli plasmatici di GLP-1 sono aumentati sia a digiuno sia nella fase postprandiale (Fig. 1). Nei pazienti con aumento postprandiale di GLP-1, i livelli di NO e attività NOS erano anche notevolmente aumentati ed erano positivamente correlati a quelli di GLP-1 (Fig. 2). Anche se l'IMT non è risultato significativamente modificato a seguito del trattamento con acarbose, una diminuzione dello stesso era negativamente correlata

Antonio Ceriello

Insitut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS) Barcelona, Spain

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

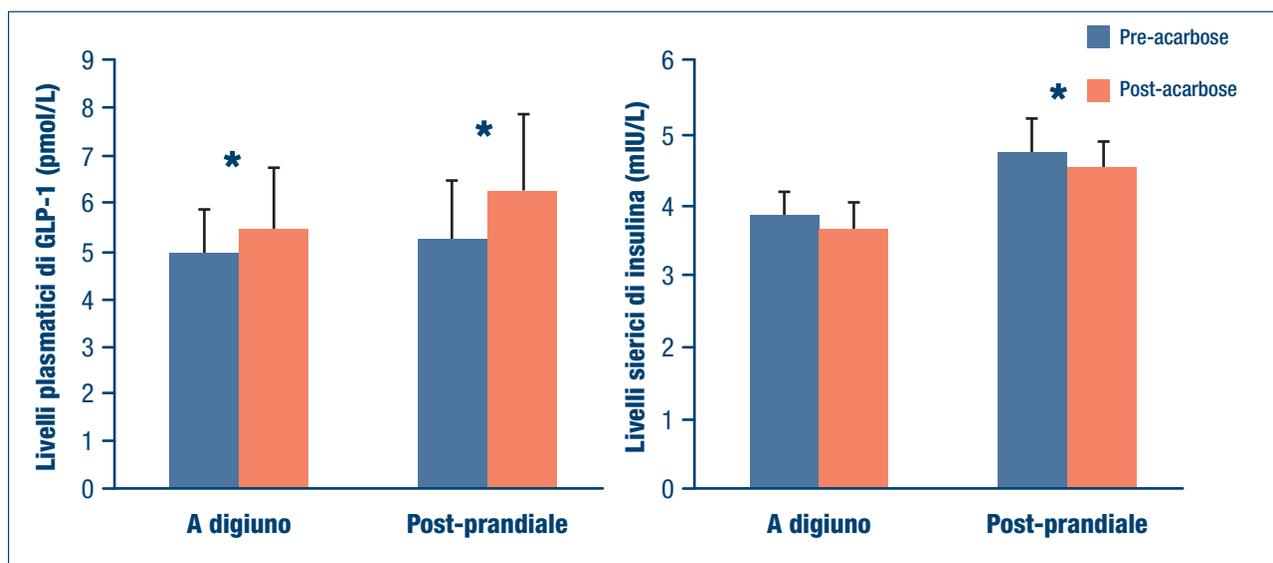


Figura 1.

Valori medi di GLP-1 e insulina sierica pre- e post-trattamento con acarbose. I valori di insulina sierica sono trasformati in logaritmo naturale; * $p < 0,05$ per la differenza tra i trattamenti pre- e post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)⁶.

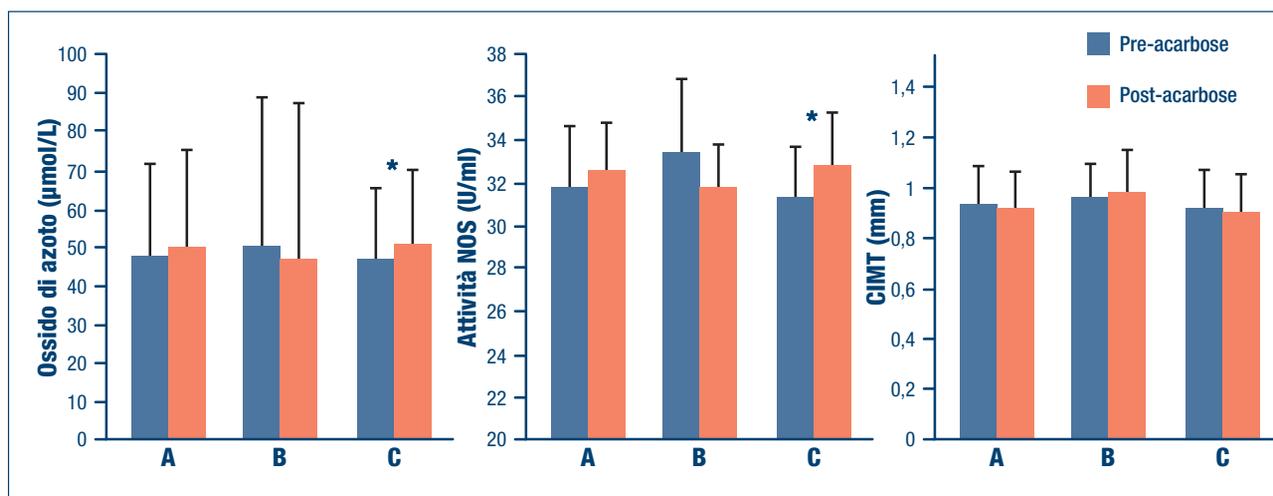


Figura 2.

Differenza di ossido nitrico sierico, attività NOS e IMT tra il trattamento pre-e post-acarbose.

NOS: ossido nitrico sintasi; CIMT: carotide spessore intima-media; A: tutti i soggetti, B: soggetti con ridotti livelli post-prandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; C: soggetti con aumentati livelli postprandiali di GLP-1 dopo trattamento con acarbose; * $p < 0,05$ per la differenza tra la prima e trattamento post-acarbose (da Zheng et al., 2013, mod.)⁶.

con l'aumento di GLP-1. Sulla base di questi dati, gli autori suggeriscono che i benefici di acarbose sul rischio cardiovascolare possono essere correlati alla sua stimolazione della secrezione di GLP-1.

Ci sono però, interessanti novità riguardo ad acarbose anche al di fuori del settore diabetologico in senso stretto.

Acarbose ha acquisito importanza come un farmaco ampiamente utilizzato nel trattamento del diabete mellito tipo 2, in quanto agisce sul piccolo intestino inibendo competitivamente enzimi che ritardano il rilascio di glucosio da carboidrati complessi, in particolare riducendo così l'escursione glicemica post-prandiale. Eppure

esistono evidenze che suggeriscono che le possibilità di questo farmaco si estendono ben al di là della sua azione antidiabetica.

Il principale effetto collaterale del trattamento con acarbose, flatulenza, si verifica quando i carboidrati non digeriti sono fermentati dai batteri del colon, causando notevoli quantità di idrogeno. Uno studio riporta che alcuni sintomi della colite ulcerosa sono migliorati da acarbose, grazie alla capacità del farmaco di neutralizzare lo stress ossidativo tramite l'aumento della produzione di H₂ nel tratto gastrointestinale.

L'alta prevalenza di obesità e l'importanza di questo problema come fattore di rischio per le malattie croniche quali le patologie

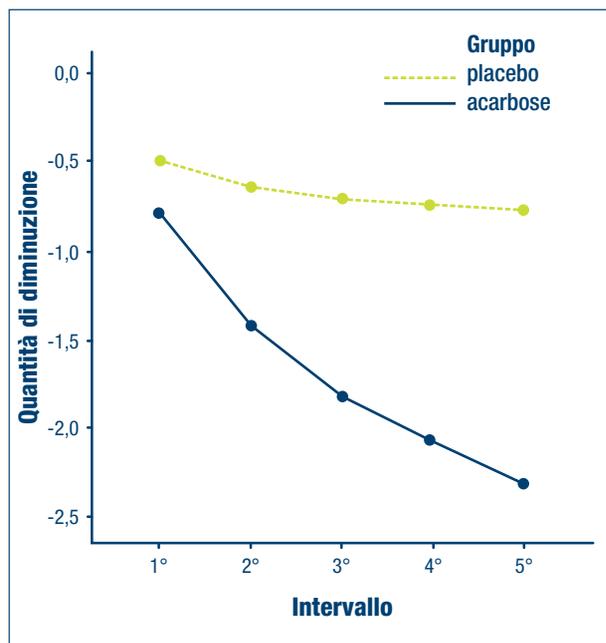


Figura 3.

Variazioni dell'indice di massa corporea (BMI) durante gli intervalli di tempo nel gruppo in trattamento con acarbose e placebo (da Nakhaee et al., 2013, mod.)².

cardiovascolari, il diabete e il cancro richiedono la necessità di trattamento. In uno studio è stato valutato l'effetto di acarbose sulla perdita di peso in soggetti non diabetici in sovrappeso o obesi. Il gruppo in trattamento ha assunto 100 mg di acarbose tre volte al giorno per venti settimane in combinazione con dieta a basso contenuto calorico ed esercizio fisico. Il gruppo di controllo ha assunto placebo, dieta a basso contenuto calorico ed esercizio fisico. Il BMI è stato misurato dopo venti settimane. I pazienti in acarbose e gruppo placebo avevano una differenza non significativa del BMI al basale. Alla fine dello studio, la riduzione del BMI nel gruppo in trattamento è risultata significativamente superiore rispetto al gruppo placebo ($2,31 \pm 0,6$ vs. $0,76 \pm 0,6$ kg/m², $p < 0,001$) (Fig. 3).

Ipoglicemia reattiva post-prandiale, sazietà precoce e diarrea sono effetti collaterali ben noti della gastrectomia totale o parziale o del bypass gastrico. È stato solo di recente realizzato, tuttavia, che i pazienti con normale anatomia gastrica possono presentare sintomi e segni simili a causa di uno svuotamento gastrico accelerato primario (sindrome di Middleton). I pazienti di solito rispondono bene all'uso di pasti di piccolo volume e frequenti. In uno studio recente, gli autori descrivono due pazienti con questa sindrome che continuavano ad avere sintomi di ipoglicemia reattiva post-prandiale nonostante l'intervento dietetico, ma diventati asintomatici dopo l'aggiunta di acarbose.

Allo stesso tempo studi precedenti hanno dimostrato che i pazienti operati di bypass gastrico soffrono anche di un'elevata variabilità glicemica con frequenti ipoglicemie. In uno studio condotto in otto pazienti con sindrome di dumping sono stati dati consigli dietetici e acarbose (50-100 mg tre volte al giorno) per

sei settimane. I sintomi sono scomparsi in sette pazienti. C'è stata una significativa diminuzione della variabilità glicemica e degli episodi ipoglicemici.

Infine alcuni aspetti estremamente innovativi sull'acarbose ci arrivano da studi nell'animale. I MicroRNA (miRNA) sono molecole di RNA non codificanti coinvolte nella regolazione post-trascrizionale di un gran numero di geni, inclusi quelli coinvolti nel metabolismo del glucosio. Uno studio ha esaminato l'effetto dell'acarbose sul metabolismo del glucosio in ratti diabetici e testato l'ipotesi che acarbose agisce direttamente attraverso l'espressione miRNA-regolata nell'epitelio intestinale. I ratti sono stati divisi in quattro gruppi: un gruppo di controllo, un gruppo diabetico (DM), un gruppo diabetico trattato con una bassa dose di acarbose (Acar) e un altro gruppo diabetico trattato con una dose elevata di acarbose (Acar). Il trattamento di otto settimane con acarbose ha diminuito significativamente la glicemia a digiuno e a 30 min, 60 min e 120 min dopo somministrazione orale di glucosio. Mi-151, me-10a-5p, me-205, mi-17-5p, mi-145 e mi-664 erano up-regolati nel gruppo Acar, mentre il mi-541 e mi-135b erano down-regolati. Attraverso l'analisi del gene bersaglio, real time PCR e verifica immunostochimica, è stato scoperto che questi miRNA hanno soppresso l'espressione di citochine proinfiammatorie [IL6 (interleuchina 6) e del TNF (fattore di necrosi tumorale)] e della *mitogen activated protein chinasi 1* (MAPK1). Questi dati suggeriscono che acarbose può migliorare la glicemia nei ratti diabetici attraverso la via MAPK e può down-regolare i fattori proinfiammatori attivando miR-10a-5p e miR-664 nell'ileo.

Bibliografia

- Hanefeld M, Pistrosch F, Koehler C, et al. *Conversion of IGT to type 2 diabetes mellitus is associated with incident cases of hypertension: a post-hoc analysis of the STOP-NIDDM trial.* J Hypertens 2012;30:1440-3.
- Nakhaee A, Sanjari M. *Evaluation of effect of acarbose consumption on weight losing in non-diabetic overweight or obese patients in Kerman.* J Res Med Sci 2013;18:391-4.
- Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, et al. *Effect of acarbose to delay progression of carotid intima-media thickness in early diabetes.* Diabetes Metab Res Rev 2013;29:582-91.
- Playford RJ, Pither C, Gao R, et al. *Use of the alpha glucosidase inhibitor acarbose in patients with 'Middleton syndrome': normal gastric anatomy but with accelerated gastric emptying causing post-prandial reactive hypoglycemia and diarrhea.* Can J Gastroenterol 2013;27:403-4.
- Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. *Acarbose reduces blood glucose by activating miR-10a-5p and miR-664 in diabetic rats.* PLoS One 2013;8:e79697.
- Zheng MY, Yang JH, Shan CY, et al. *Effects of 24-week treatment with acarbose on glucagon-like peptide 1 in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a preliminary report.* Cardiovasc Diabetol 2013;12:73.
- Zhu JH, Zhang DQ, Chen WC. *Managing ulcerative colitis by increasing hydrogen production via oral administration of acarbose.* Afr J Tradit Complement Altern Med 2013;10:356-9.

Diabete mellito: dall'inerzia terapeutica al trattamento con DPP-4

Simona Frontoni¹
Agostino Consoli²

¹ Dipartimento di Medicina dei Sistemi; Università di Roma "Tor Vergata"; ² Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università d'Annunzio di Chieti, Pescara

Tra inerzia e appropriatezza terapeutica: quando e perché scegliere i DPP-4 inibitori

Simona Frontoni

Introduzione

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, sono circa 350 milioni le persone affette da diabete, nel mondo, di cui oltre il 90% da diabete mellito tipo 2 (DM2); circa 3.400.000 diabetici muoiono ogni anno per le complicanze della malattia ¹.

Numerosi studi epidemiologici e prospettici hanno dimostrato una relazione diretta tra livelli di HbA_{1c} e rischio di complicanze micro- e macrovascolari, nei pazienti con DM2 ^{2,3} ed è in virtù di questo dato che le ultime linee guida dell'*American Diabetes Association* raccomandano di ridurre l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) al di sotto del 7%, per ridurre le complicanze microvascolari del diabete. Viene inoltre ricordato che un intervento precoce è associato a una riduzione a lungo termine della malattia macrovascolare ⁴. Dunque, malgrado sia ormai evidente la necessità di raggiungere un controllo glicemico ottimale, meno della metà dei pazienti con DM2 raggiunge i livelli di HbA_{1c} consigliati dalle linee guida. Questo è in parte dovuto a una scarsa compliance, spesso legata agli effetti collaterali dei farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionali, e in parte alla tendenza alla progressione, caratteristica della malattia. In questo senso, diventa di primaria importanza una scelta appropriata dei farmaci utilizzati per la cura del diabete, anche considerando che i benefici ottenuti attraverso un miglior controllo glicemico possono essere completamente annullati dagli effetti collaterali del trattamento, come l'incremento ponderale e le ipoglicemie ⁵. L'attuale Consensus Statement dell'*American Diabetes Association e dell'European Association for the Study of Diabetes* ⁴ suggerisce un intervento terapeutico precoce, al momento della diagnosi, con la metformina in associazione a modificazione dello stile di vita e l'eventuale progressiva aggiunta di altre terapie fino al raggiungimento e al mantenimento dei livelli raccomandati di controllo glicemico. In particolare, viene raccomandato di intensificare il trattamento già dopo 3 mesi nei pazienti che non abbiano raggiunto gli obiettivi con la monoterapia farmacologica e la modificazione dello stile di vita. Infatti, l'inerzia terapeutica, ovvero il mancato cambiamento di terapia quando questa non risulti in grado di ottenere gli obiettivi prefissati, costituisce uno dei fattori che maggiormente incidono sul mancato raggiungimento di un buon compenso glicemico ⁶.

La scelta della metformina come terapia di prima linea si basa sulla capacità del farmaco di ridurre i valori di glicemia, la bassa probabilità di indurre effetti collaterali (compreso l'aumento di peso) e il costo relativamente basso.

Negli ultimi anni, all'armamentario farmacologico utilizzato per il trattamento del diabete (sulfaniluree, glinidi, inibitori dell'alfa-glucosidasi, glitazoni) si è aggiunto un gruppo di farmaci che determinano un incremento dei livelli circolanti di una famiglia di ormoni gastrointestinali implicati nella regolazione della glicemia, le incretine ^{7,8}.

Le incretine

Oltre 30 anni fa, fu osservato che la risposta insulinica a un carico orale di glucosio è circa 3 volte superiore a quella che si ottiene somministrando la stessa quantità di glucosio per

CORRISPONDENZA

SIMONA FRONTONI
frontoni@uniroma2.it

AGOSTINO CONSOLI
consoli@unich.it

via endovenosa a parità di livelli glicemici. Soltanto dopo alcuni anni, all'inizio degli anni '90, si è compreso che tale differenza di risposta è dovuta alla secrezione di ormoni, le incretine, prodotti dalle cellule enteroendocrine dell'apparato gastrointestinale^{7,8}: il *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) e il *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP). Il GLP-1 è secreto dalle cellule L, che si trovano in tutto il tenue e il colon, mentre il GIP è prodotto dalle cellule K, localizzate prevalentemente nel duodeno. La concentrazione plasmatica di GLP-1 e GIP aumenta in maniera glucosio-dipendente entro 5-15 minuti dal pasto. Le incretine stimolano la secrezione di insulina (nei soggetti normali, circa il 70% della secrezione insulinica è dovuta all'azione delle incretine); inoltre, il GLP-1 riduce la secrezione di glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico, riducendo quindi l'assunzione di cibo. Al contrario di quanto evidenziato per il GIP, l'azione del GLP-1 è preservata nel DM2, per cui il GLP-1 rappresenta un bersaglio promettente per il trattamento del DM2. L'emivita delle incretine è molto breve (dell'ordine dei 2-3 minuti), perché esse vengono rapidamente degradate dalla dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), un enzima presente sulla superficie delle cellule endoteliali ed epiteliali e circolante nel plasma.

Le strategie terapeutiche del DM2 che hanno come target le incretine sono di due tipi: 1) inibitori della DPP-4 (attualmente in commercio: sitagliptin, vildagliptin, linagliptin, saxagliptin) che sono attivi per via orale, 2) analoghi del GLP-1 a emivita più lunga (attualmente in commercio: exenatide, liraglutide, lixisenatide), che devono essere somministrati per via parenterale.

Gli inibitori della DPP-4: quando e perché sceglierli

Gli inibitori della DPP-4 migliorano il controllo glicemico nei pazienti con DM2 aumentando i livelli circolanti di incretine. Inoltre, essi sono ben tollerati, sono associati a un basso rischio di ipoglicemia e hanno un effetto favorevole sul peso corporeo. Per tali motivi gli inibitori della DPP-4 sono stati incorporati in diverse linee guida per il trattamento del DM2.

Un consensus statement dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* (ACE) del 2013 (Fig. 1) descrive diverse opzioni per la monoterapia e la terapia combinata⁹. L'algoritmo dell'ACE pone gli inibitori della DPP-4 come farmaci da affiancare alla metformina, in una terapia iniziale con due o tre farmaci nei pazienti con livelli iniziali di HbA_{1c} ≥ 7,5% e 9,0% e come farmaci di prima scelta per una duplice o triplice terapia nei pazienti in cui la metformina è controindicata.

Anche l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha pubblicato nel 2013 un algoritmo per la personalizzazione della terapia nel DM2 che utilizza gli inibitori della DPP-4 nei vari sottogruppi di pazienti come terapia di prima linea in caso di intolleranza alla metformina e in associazione a essa come terapia di seconda linea¹⁰.

Complessivamente, gli studi effettuati indicano che gli inibitori della DPP-4 riducono i livelli di HbA_{1c} approssimativamente dello 0,5-0,9%, a seconda dei livelli iniziali di HbA_{1c}⁹: maggiore il livello basale di HbA_{1c}, maggiore è il beneficio degli inibitori della

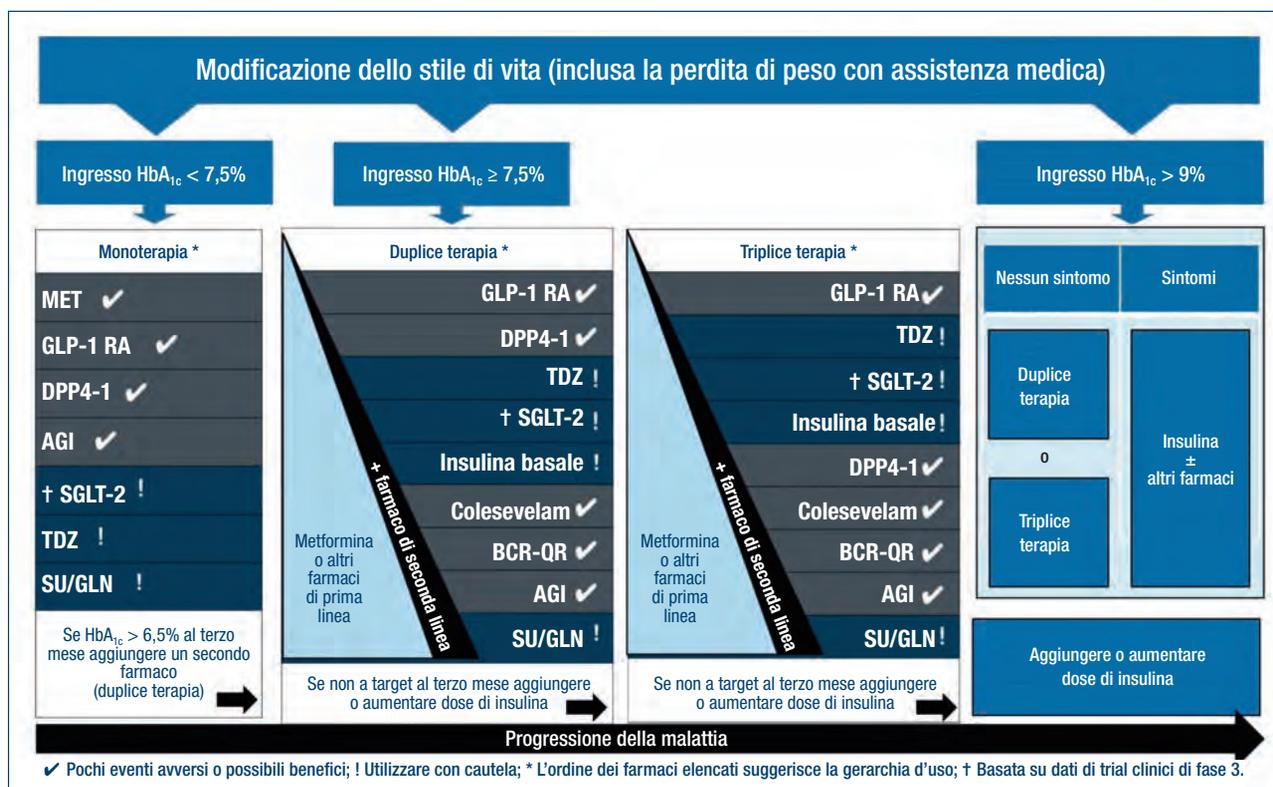


Figura 1. Algoritmo ACE 2013 per il controllo glicemico (da Garber et al. 2013, mod.)⁹.

DPP-4 in termini di riduzione dei livelli di HbA_{1c}. Gli inibitori della DPP-4, quando utilizzati in monoterapia o in terapia combinata con metformina o glitazone non determinano ipoglicemia e dimostrano un effetto neutro sul peso corporeo. Gli effetti collaterali sono generalmente scarsi.

Recentemente, FDA ed EMA hanno inoltre dichiarato che, sulla base dei dati disponibili, i farmaci incretinomimetici (gliptine e inibitori della DPP-4) non risultano avere effetti dannosi sul pancreas¹³.

È stato ipotizzato che gli inibitori della DPP-4 possano avere anche un effetto protettivo sul sistema cardiovascolare, come suggerito dalla dimostrazione di un miglioramento della funzione endoteliale e riduzione dello stress ossidativo, mediante infusione di GLP-1, in pazienti affetti da DM2¹⁴, grazie alla presenza sull'endotelio di recettori specifici per il GLP-1. In effetti, diversi metanalisi dimostrano una riduzione degli eventi cardiovascolari¹⁵, con l'uso degli inibitori della DPP-4 e un recente studio post hoc di sicurezza cardiovascolare, condotto utilizzando i dati provenienti da 25 trial in doppio cieco, per un totale di quasi 15.000 pazienti, ha dimostrato che sitagliptin non aumenta l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, a differenza delle sulfaniluree¹¹. Sono in corso alcuni studi clinici randomizzati (TECOS per il sitagliptin, CAROLINA per il linagliptin) volti ad analizzare questo possibile effetto; recentemente, lo studio SAVOR-TIMI 53¹², effettuato su pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare, non ha dimostrato per il saxagliptin alcun effetto sugli eventi cardiovascolari, mentre ha evidenziato un aumento dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Benché appartenenti alla stessa classe, gli inibitori della DPP-4 mostrano importanti differenze nell'effetto farmacodinamico, ottenibile con le dosi raccomandate; tali dati derivano da studi effettuati sui singoli farmaci, testati in differenti popolazioni e regimi terapeutici, mentre purtroppo mancano studi diretti di confronto. Recentemente, uno studio di crossover randomizzato controllato con placebo¹⁶ ha confrontato la percentuale di inibizione della DPP-4 ottenuta con 3 farmaci (sitagliptin, saxagliptin e vildagliptin) nel trattamento di pazienti con DM2: lo studio ha dimostrato che il trattamento con sitagliptin 100 mg/die ha determinato una inibizione della DPP-4 significativamente maggiore di saxagliptin 5 mg o vildagliptin 50 mg/die e simile a quello indotto da vildagliptin 50 mg/2 die. La differenza di risultati ottenuti con la singola e la duplice somministrazione giornaliera di vildagliptin è dovuta alle caratteristiche farmacocinetiche della molecola che, avendo un'emivita più breve rispetto agli altri farmaci della stessa classe, non consente di mantenere una sufficiente inibizione della DPP-4 nelle 24 ore, quando utilizzata in monosomministrazione. In questo studio non veniva valutata l'efficacia ipoglicemizzante, tuttavia è verosimile che un'inibizione quasi completa della DPP-4 durante l'intero ciclo di trattamento possa massimizzare l'efficacia antiperglicemica di questa classe di farmaci.

Sitagliptin: elementi differenzianti nella pratica clinica

Agostino Consoli

Sitagliptin è stato il primo inibitore della DPP-4 a essere introdotto in commercio per il trattamento del DM2^{17,18}. Sitagliptin, prolungando la emivita del GLP-1 endogeno, favorisce il rilascio di insulina e la soppressione della inappropriata secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente. Questo è profondamente diverso da quanto avviene per le sulfaniluree ed è per questo che il trattamento con sitagliptin è associato a un rischio quasi nullo di ipoglicemia, come dimostrato da una serie di trial clinici in pazienti con DM2^{17,18}. Il sitagliptin è, tra gli inibitori della DPP-4 attualmente in commercio, con la migliore selettività per la DPP-4, dal momento che le concentrazioni a cui determina inibizione della DPP-8 e della DPP-9 sono oltre 1.000 volte superiori a quelle necessarie per inibire la DPP-4¹⁹.

Vari studi in volontari sani e in pazienti con DM2 hanno dimostrato che sitagliptin è in grado di ridurre in maniera significativa e dose-dipendente l'attività enzimatica della DPP-4 di oltre il 90% e di determinare un aumento di circa 2-3 volte dei livelli post-prandiali di GLP-1 e GIP attivi^{20,21}.

Farmacocinetica

Dal punto di vista farmacocinetico^{17,18}, dopo la somministrazione orale di una singola dose di 100 mg di sitagliptin in volontari sani, il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo una mediana di 1-4 ore, con una emivita del farmaco di circa 12 ore. La biodisponibilità media assoluta di sitagliptin è di circa l'87% e, non essendo il suo assorbimento influenzato dalla ingestione di cibo, il farmaco può essere assunto indifferentemente prima o dopo i pasti. Il metabolismo di sitagliptin è trascurabile, e il farmaco per circa l'80% viene escreto immodificato nelle urine, attraverso una combinazione di filtrazione glomerulare e secrezione attiva. L'insufficienza renale (a parità di dose somministrata) causa un aumento dei livelli plasmatici di sitagliptin, di circa 2 volte nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-50 mL/min) e di circa 4 volte nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min). Questo rende consigliabile un aggiustamento posologico in questo tipo di pazienti (50 mg/die per valori di GFR < 50 mL/min e 25 mg/die per valori di GFR < 30 mL/min). L'aggiustamento posologico è consigliato esclusivamente per fare sì che anche nei pazienti con riduzione della funzione renale le concentrazioni plasmatiche di sitagliptin siano pari a quelle dei soggetti con funzionalità renale intatta nei quali sono stati condotti gli studi di dose-finding, ma non vi è evidenza che usare sitagliptin a dosi piene nei pazienti con ridotto GFR possa indurre eventi avversi, né a carico del rene né a carico di altri organi o apparati.

L'insufficienza epatica moderata (score Child-Pugh 7-9), l'obesità e l'età avanzata non sembrano modificare la farmacocinetica di sitagliptin e non sono state descritte interazioni farmacologiche significative. A differenza del sitagliptin, il saxagliptin, ad esempio, essendo largamente metabolizzato dalle isoforme 3A4

and 3A5 del citocromo P450 a un metabolita idrossilato attivo 2 volte meno potente della molecola d'origine, potrebbe necessitare di un aggiustamento posologico se somministrato con un farmaco che inibisce fortemente CYP3A.

Efficacia terapeutica

Numerosi trial clinici hanno valutato, in pazienti con DM2, l'efficacia sul controllo glicidico di sitagliptin in monoterapia, in terapia combinata iniziale o come terapia aggiuntiva a trattamenti farmacologici già in atto.

Efficacia terapeutica in monoterapia

L'efficacia di sitagliptin in monoterapia è stata dimostrata in tre importanti studi iniziali di dose-finding nonché in altri studi successivi^{17,18}. I principali risultati di efficacia sono venuti da studi randomizzati in doppio cieco in cui sitagliptin in monoterapia era confrontato con placebo (Tab. I). I criteri di eleggibilità erano simili nei diversi trial, essendo stati in essi reclutati soggetti adulti (tipicamente con un'età di 18-75 anni) con un inadeguato controllo glicemico (HbA_{1c} al baseline generalmente compresa tra 7 e 10%). In tutti gli studi i pazienti venivano randomizzati a ricevere sitagliptin 100 mg/die o placebo per 12-24 settimane. Nei pazienti trattati con sitagliptin, si osservava, rispetto al baseline, una significativa riduzione della HbA_{1c} che (corretta per quanto osservato nel gruppo placebo) variava da 0,6 ad 1,1 punti percentuali. Inoltre, la percentuale di pazienti che raggiungevano i livelli target di HbA_{1c} (< 7,0%) alla fine del periodo di studio era consistentemente maggiore (p ≤ 0,001) tra i pazienti trattati con sitagliptin (21-58%) rispetto a quelli che ricevevano un placebo (5-17%). Inoltre, la riduzione della

glicemia a digiuno (FPG) corretta rispetto al placebo tra i pazienti trattati con sitagliptin era di 1,0-1,8 mmol/L (p < 0,001) e la riduzione della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) corretta rispetto al placebo tra i pazienti trattati con sitagliptin era di 2,6-4,5 mmol/L (p ≤ 0,01 o p < 0,001).

Efficacia terapeutica in monoterapia nei pazienti con insufficienza renale cronica

L'efficacia terapeutica del sitagliptin è stata confrontata con quella di altri farmaci, sia in pazienti con funzione renale normale che in pazienti con funzione renale compromessa¹⁸ (Tab. III). I tre studi condotti in pazienti con DM2 con funzione renale normale hanno dimostrato la non inferiorità di sitagliptin 100 mg rispetto a metformina 1 g/2 die per 24 settimane, rispetto a voglibose 0,2 mg/3 die per 24 settimane e rispetto a exenatide somministrata per via sottocutanea una volta la settimana. Due studi hanno confrontato l'efficacia di sitagliptin rispetto a glipizide in pazienti con compromissione della funzione renale in un periodo di 54 settimane: in uno sono stati presi in considerazione pazienti con insufficienza renale moderata (GFR stimata da ≥ 30 a < 50 mL/min) o grave (< 30 mL/min) che non ricevevano dialisi e nell'altro pazienti uremici in dialisi (Tab. II). Sitagliptin 50 mg/die al giorno (nei pazienti con insufficienza renale moderata) o 25 mg/die (in quelli con insufficienza renale grave) è risultato non inferiore a glipizide 2,5-20 mg/die (dosaggio medio 7,7 mg/die) per quanto riguardava la variazione dei livelli di HbA_{1c} rispetto al basale; una percentuale significativamente maggiore di pazienti con sitagliptin hanno ottenuto un endpoint composito di riduzione dei livelli di HbA_{1c} > 0,5% senza episodi di ipoglicemia o aumento del peso corporeo. Lo studio condotto nei pazienti uremici ha

Tabella I. Efficacia del SIT in monoterapia in pazienti adulti (di età ≥18 anni) con DM2 non adeguatamente controllato: studi clinici randomizzati in doppio cieco con PL (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| STUDIO (DURATA) | TRATTAMENTO (MG/DIE) (N. PTS) ^a | LIVELLI DI HbA _{1c} (%) | | FPG (MMOL/L) | | PTS CON HbA _{1c} A TARGET (%) ^b |
|---|--|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|
| | | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al PL | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al PL | |
| Aschner et al. (24 settimane) | SIT 100 (299) | -0,61 (8,0) | -0,79* | -0,7 (9,5) | -1,0* | 41* |
| | PL (224) | +0,18 (8,0) | | +0,3 (9,8) | | 17 |
| Barzilai et al. ^c (24 settimane) | SIT 50 o 100 (101) | -0,5 (7,8) | -0,7* | -0,9 (9,7) | -1,5* | 35* |
| | PL (91) | +0,2 (7,7) | | +0,6 (9,2) | | 15 |
| Mohan et al. ^d (18 settimane) | SIT 100 (339) | -0,7 (8,7) | -0,1* | -1,4 (10,5) | -1,7* | 21* |
| | PL (169) | +0,3 (8,7) | | +0,3 (10,5) | | 5 |
| Nonaka et al. ^e (12 settimane) | SIT 100 (75) | -0,65 (7,5) | -1,05* | -1,2 (9,1) | -1,8* | 58* |
| | PL (75) | +0,41 (7,7) | | +0,5 (9,1) | | 15 |
| Raz et al. (18 settimane) | SIT 100 (193) | -0,48 (8,0) | -0,60* | -0,7 (10,0) | -1,1* | 36* |
| | PL (103) | +0,12 (8,1) | | +0,4 (10,2) | | 16 |

Sono riportate le variazioni medie rispetto al LB (vengono indicati i valori medi per LB); qualsiasi discrepanza di valori è dovuta alla conversione (da mg/dl a mmol/L per FPG) o all'arrotondamento.

* p ≤ 0,001 vs. PL.

^a Il numero di pazienti è per l'analisi di HbA_{1c} (e variava per gli altri parametri). ^b HbA_{1c} target: < 7,0%. ^c In pazienti ≥ 65 anni; il dosaggio SIT è basato sulla funzionalità renale. ^d In pazienti cinesi, indiani e coreani. ^e In pazienti giapponesi.

LB: livello basale; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; pts: pazienti; PL: placebo; SIT: sitagliptin.

Tabella II. Efficacia del SIT in monoterapia in pazienti adulti (di età ≥ 18 anni) con DM2 non adeguatamente controllato: studi clinici randomizzati in doppio cieco rispetto a comparatori attivi (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| STUDIO (DURATA) | TRATTAMENTO (MG) ^a (N. PTS) ^b | LIVELLI DI HbA _{1c} (%) | | FPG (MMOL/L) | | PTS CON HbA _{1c} A TARGET (%) ^c |
|---|---|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--|
| | | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al CA | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al CA | |
| In pazienti con normale funzione renale | | | | | | |
| Aschner et al. ^d (24 settimane) | SIT 100 od (455) | -0,43 (7,2) | 0,14 ^e | -0,6 (7,9) | 0,4 | 69 |
| | MET 1000 bid (439) | -0,57 (7,2) | | -1,1 (7,9) | | 76 |
| Iwamoto et al. ^{d,f} (12 settimane) | SIT 50 od (155) | -0,7 (7,7) | -0,4 ^c | -1,1 (8,2) | -0,6 [*] | 56 [*] |
| | VOG 0,2 tid (146) | -0,3 (7,8) | | -0,5 (8,1) | | 38 |
| Russell-Jones et al. (26 settimane) | SIT 100/die (163) ^g | -1,15 (8,4-8,6) ^h | | -1,1 (9,7-9,9) ^h | | 43 |
| | MET 2000/die (246) ^g | -1,48 | | -2,0 | | 55 |
| | PIO 45/die (163) ^g | -1,63 | | -2,6 | | 61 |
| | EXE 2/settimana (248) ^g | 1,53 [†] | | -2,3 [†] | | 63 [†] |
| In pazienti con compromissione renale | | | | | | |
| Arjona Ferreira et al. mod/severe^{d,i} (54 settimane) | SIT 25 o 50 od (135) | -0,8 (7,8) | -0,1^c | -0,1 (NR) | 0,4 | 47 |
| | GLI 2,5-20 od (142) | -0,6 (7,8) | | -1,4 (NR) | | 42 |
| Arjona Ferreira et al. ESRD^j (54 settimane) | SIT 25/die (59) | -0,72 (7,9) | 0,15 | -1,5 (8,8) | 0,3 | 44 |
| | GLI 2,5-20/die (62) | -0,87 (7,8) | | -1,7 (9,2) | | 56 |

Sono riportate le variazioni medie rispetto al BL (vengono indicati i valori medi per BL); qualsiasi discrepanza di valori è dovuta alla conversione (da mg/dl a mmol/L per FPG) o all'arrotondamento; analisi intent-to-treat se non altrimenti indicato.

* $p < 0,001$ vs. VOG. † $p < 0,001$ vs. SIT.

^a Tutti i farmaci sono stati somministrati oralmente ad eccezione di EXE, che è stato somministrato per via sottocutanea. ^b Eccetto dove altrimenti indicato, il numero di pazienti è per l'analisi di HbA_{1c} (e variava per gli altri parametri). ^c HbA_{1c} target: $< 7,0\%$. ^d Le analisi di efficacia erano per la popolazione che completava lo studio. ^e Veniva dimostrata la non inferiorità di SIT rispetto a CA (outcome di efficacia primario). ^f In pazienti giapponesi. ^g Numero di pazienti randomizzati. ^h LB in tutti i gruppi. ⁱ In pazienti con compromissione renale da moderata (eGFR da ≥ 30 a < 50 mL/min/1,73 m²) a grave (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²); dosaggio di SIT basato sulla funzione renale; dosaggio medio di GLI 7,7 mg od. ^j In pazienti con ESRD che richiedevano la dialisi; dosaggio medio di GLI 5,3 mg/die.

CA: comparatore attivo; LB: livello basale; pts: pazienti; HbA_{1c}: emoglobina glicata; od: una volta al giorno; tid: tre volte al giorno; eGFR: GFR stimato; ESRD: malattia renale allo stadio terminale; EXE: exenatide, GLI: gliptide; MET: metformina; PIO: pioglitazone; SIT: sitagliptin; VOG: voglibose.

dimostrato l'efficacia di sitagliptin 25 mg o gliptide 2,5-20 mg (dose media 5,3 mg/die) in monoterapia, con riduzioni dei livelli di HbA_{1c} di 0,72 e 0,87% rispetto al basale nei due gruppi di trattamento.

Efficacia terapeutica dell'associazione precostituita sitagliptin-metformina

Diversi studi hanno anche valutato efficacia e sicurezza dell'associazione precostituita sitagliptin-metformina^{17 18 22} (Tab. III). Complessivamente, i risultati di questi studi hanno dimostrato che una terapia di combinazione iniziale con sitagliptin 50 mg e metformina 500 mg o 1.000 mg/2 die consentiva di ottenere maggiori riduzioni dei livelli di HbA_{1c} o FPG rispetto alle dosi corrispondenti di sitagliptin o metformina in monoterapia. Inoltre, un numero significativamente maggiore di pazienti raggiungeva i livelli target di HbA_{1c} $< 7,0\%$. La riduzione dei livelli di HbA_{1c} e FPG rispetto al basale venivano mantenuti durante la fase di continuazione degli studi, con il risultato che il controllo glicemico, migliorato nella prima fase dello studio, non appariva deteriorarsi significativamente fino almeno a 2 anni di trattamento. Questo

dimostra una buona "durability" del trattamento con sitagliptin e suggerisce, anche se non prova in maniera definitiva, un possibile effetto della molecola nel rallentare la progressione della malattia.

Efficacia terapeutica dell'associazione estemporanea sitagliptin ed altri ipoglicemizzanti

Un numero significativo di studi randomizzati in doppio cieco e controllati con placebo hanno valutato l'efficacia di sitagliptin come terapia aggiuntiva alla metformina (≥ 1.500 mg/die) in pazienti con DM2 non adeguatamente controllato^{17 18} (Tab. IV). I risultati di questi studi hanno dimostrato che l'aggiunta di sitagliptin alla terapia precedente con metformina per 12-24 settimane era superiore all'associazione tra placebo e metformina nel ridurre i livelli di HbA_{1c}. Anche la percentuale di pazienti con HbA_{1c} a target era significativamente maggiore nei pazienti trattati con sitagliptin (14-47%) rispetto a quelli trattati con placebo (3-18%). In particolare, gli studi condotti confrontando sitagliptin a diverse sulfaniluree come terapia aggiuntiva alla metformina hanno dimostrato in maniera assolutamente convincente la

Tabella III. Efficacia del SIT come terapia di combinazione iniziale con MET in pazienti adulti (di età ≥18 anni) con DM2 non adeguatamente controllato: studi clinici randomizzati in doppio cieco (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| STUDIO (DURATA) ^a | TRATTAMENTO (MG) (N. PTS) ^b | LIVELLI DI HBA _{1c} (%) | | FPG (MMOL/L) | | PTS CON HBA _{1c} A TARGET (%) ^c |
|--|---|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|---|
| | | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza tra gruppi ^d | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza tra gruppi ^d | |
| Goldstein et al. | SIT 50 bid + MET 500 bid (183) | -1,40 (8,8) | -1,57 ^{††} | -2,6 (11,3) | -2,9 ^{††} | 43 ^{††} |
| (24 settimane) (studio 036) | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (178) | -1,90 (8,8) | -2,07 ^{††} | -3,5 (10,9) | -3,9 ^{††} | 66 ^{††} |
| | SIT 100 od (175) | -0,66 (8,9) | -0,83 [*] | -1,0 (11,2) | -1,3 [*] | 20 [*] |
| | MET 500 bid (178) | -0,82 (8,9) | -0,99 [*] | -1,5 (11,4) | -1,8 [*] | 23 [*] |
| | MET 1.000 bid (177) | -1,13 (8,7) | -1,30 [*] | -1,6 (10,9) | -1,9 [*] | 38 [*] |
| | Placebo (165) ^e | +0,17 (8,7) | | +0,3 (10,9) | | 9 |
| Williams-Herman | SIT 50 bid + MET 500 bid (147) | -1,4 (8,8) | | -2,4 (10,9) | | 48 |
| (54 settimane) (fase di mantenimento dello studio 036) | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (153) | -1,8 (8,7) | | -3,1 (10,8) | | 67 |
| | SIT 100 od (106) | -0,8 (8,7) | | -0,9 (10,2) | | 23 |
| | MET 500 bid (117) | -1,0 (8,7) | | -1,6 (10,4) | | 25 |
| | MET 1.000 bid (134) | -1,3 (8,5) | | -2,2 (10,4) | | 44 |
| Williams-Herman | SIT 50 bid + MET 500 bid (96) | -1,4 (8,7) | | -2,6 (10,4) | | 45 |
| (2 anni) (fase di estensione dello studio) | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (105) | -1,7 (8,6) | | -3,2 (10,6) | | 60 |
| | SIT 100 od (50) | -1,2 (8,5) | | -1,5 (9,9) | | 32 |
| | MET 500 bid (64) | -1,1 (8,6) | | -2,3 (9,9) | | 28 |
| | MET 1.000 bid (87) | -1,3 (8,5) | | -2,4 (10,3) | | 45 |
| Reasner et al. | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (559) | -2,4 (9,9) | -0,6 ^{††} | -3,8 (12,2) | -0,9 ^{††} | 49 ^{††} |
| (18 settimane) (studio 79 fase A) ^f | MET 1.000 bid (564) | -1,8 (9,8) | | -3,0 (12,1) | | 34 |
| Olansky et al. | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (560) | -2,3 (9,9) | -0,5 ^{††} | -3,6 (12,4) | -0,6 ^{††} | 46 ^{††} |
| (44 settimane) (studio 79 fase B) ^f | MET 1.000 bid (569) | -1,8 (9,8) | | -3,0 (12,3) | | 30 |
| Wainstein et al. | SIT 50 bid + MET 1.000 bid (253) | -1,9 (8,9) | -0,5 ^{††} | -3,1 (10,6) | -0,7 ^{††} | 57 ^{††} |
| (32 settimane) | PIO 45/die (246) | -1,4 (8,9) | | -2,4 (10,5) | | 44 |

Sono riportate le variazioni medie rispetto al BL (vengono indicati i valori medi per BL); qualsiasi discrepanza di valori è dovuta alla conversione (da mg/dl a mmol/L per FPG) o all'arrotondamento.

* p ≤ 0,001 vs. placebo. † p < 0,01. †† p < 0,001 vs. SIT e relativa monoterapia con MET o vs. monoterapia con PIO.

^a Periodo totale di trattamento dopo la randomizzazione. ^b il numero di pazienti è per l'analisi di HbA_{1c} (e variava per gli altri parametri). ^c HbA_{1c} target: < 7,0%. ^d Per Goldstein et al., la differenza tra gruppi era rispetto al placebo; per tutti gli altri studi, la differenza tra gruppi era rispetto al comparatore attivo. ^e I pazienti randomizzati a ricevere placebo per 24 settimane venivano successivamente passati a MET 1.000 bid nelle fasi di continuazione/estensione. ^f Ulteriori AHA potevano essere aggiunti se venivano raggiunti criteri glicemici prespecificati nella fase A oppure a discrezione del medico nella fase B.

LB: livello basale; HbA_{1c}: emoglobina glicata; pts: pazienti; od: una volta al giorno; bid: due volte al giorno; FPG: glicemia a digiuno; MET: metformina; PIO: pioglitazone; SIT: sitagliptin.

Tabella IV. Efficacia del SIT come terapia aggiuntiva alla MET in pazienti adulti (di età ≥18 anni) con DM2 non adeguatamente controllato: studi clinici randomizzati in doppio cieco rispetto a PL o a comparatori attivi (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| STUDIO (DURATA) | TRATTAMENTO (MG) (N. PTS) ^a | LIVELLI DI HBA _{1c} (%) | | FPG (MMOL/L) | | PTS CON HBA _{1c} A TARGET (%) ^d |
|---|--|----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|---|
| | | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al PL | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza rispetto al PL | |
| Confronto con PL | | | | | | |
| Charbonnel et al. (24 settimane) | SIT 100 + MET (453) | -0,67 (8,0) | -0,65** | -0,9 (9,4) | -1,4** | 47** |
| | PL + MET (224) | -0,02 (8,0) | | 0,5 (9,6) | | 18 |
| Kadowaki et al. ^c (12 settimane) | SIT 50 + MET (76) | -0,4 (8,1) | -0,7** | -0,6 (8,3) | -1,0** | 17 [†] |
| | PL + MET (71) | 0,3 (8,3) | | 0,4 (8,9) | | 4 |
| Raz et al. (18 settimane) ^d | SIT 100 + MET (95) | -1,0 (9,3) | -1,0** | -1,8 (11,2) | -1,4** | 14 [†] |
| | PL + MET (92) | 0 (9,1) | | -0,4 (11,0) | | 3 |
| Yang et al. ^e (24 settimane) | SIT 100 + MET (191) | -1,0 (8,5) | -0,9** | -1,1 (9,6) | -1,2** | 31** |
| | PL + MET (194) | -0,1 (8,6) | | 0 (9,7) | | 8 |
| Confronto con comparatore attivo | | | | | | |
| Arechavaleta et al. (30 settimane) | SIT 100 + MET (443) | -0,47 [†] (7,5) | | -0,8 (7,9) | | 52 |
| | GLIM + MET (436) | -0,54 (7,5) | | -1,0 (8,0) | | 60 [†] |
| Aschenr et al. ^g (24 settimane) | SIT 100 + MET (253) | -1,13 (8,5) | | NR (9,5) | | 42 |
| | InsG + MET (227) | -1,72 ⁺⁺ (8,5) | | NR ^{++h} (9,1) | | 68 ⁺ |
| Bergental et al. (26 settimane) | SIT 100 + MET (166) | -0,9 (8,5) | | -0,9 (9,1) | | NR |
| | PIO + MET (165) | -1,2 (8,5) | | -1,5 (9,1) | | NR |
| | EXE + MET (160) | -1,5 ⁺⁺⁺ (8,6) | | -1,8 ⁺ (9,2) | | NR ⁺⁺⁺ |
| Nauck et al. (52 settimane) ⁱ | SIT 100 + MET (382) | -0,67 [†] (7,5) | | -0,6 (8,8) | | 63 |
| | GLIP + MET (411) | -0,67 (7,5) | | -0,4 (8,8) | | 59 |
| Pratley et al. ^g (26 settimane) | SIT 100 + MET (219) | -0,90 (8,5) | | -0,8 (10,0) | | NR |
| | LIR low-dose + MET (221) | -1,24 ⁺⁺ (8,4) | | -1,9 [†] (10,1) | | NR ⁺⁺ |
| | LIR high-dose + MET (218) | -1,50 ⁺⁺ (8,4) | | -2,1 [†] (9,9) | | NR ⁺⁺ |
| Scheen et al. (18 settimane) | SIT 100 + MET (343) | -0,62[†] (7,7) | | -0,9 (8,9) | | 39 |
| | SAX 5 + MET (334) | -0,52 (7,7) | | -0,6 (8,9) | | 33 |
| Scott et al. (18 settimane) | SIT 100 + MET (91) | -0,73 (7,8) | -0,51** | -0,6 (8,7) | -1,0** | 55 [†] |
| | ROS + MET (87) | -0,79 (7,7) | -0,57 [†] | -1,4 (8,7) | -1,7 | 63 |
| | PL + MET (88) | -0,22 (7,7) | | 0,3 (8,9) | | 38 |

Sono riportate le variazioni medie rispetto al BL (vengono indicati i valori medi per BL); qualsiasi discrepanza di valori è dovuta alla conversione (da mg/dl a mmol/L per FPG) o all'arrotondamento; tutti i farmaci sono stati somministrati oralmente eccetto EXE, InsG e LIR, che sono stati somministrati per via sottocutanea.

* p < 0,05. ** p ≤ 0,001 vs. PL. † p-value non riportato, ma con valore di IC 95% per la differenza tra gruppi che indicava una significatività statistica. †† p < 0,05 vs. PIO + MET. ††† p < 0,01. †††† p < 0,001 vs. SIT 100 + MET.

^a Il numero di pazienti è per l'analisi di HbA_{1c} (e variava per gli altri parametri) in tutti i confronti con PL e nei seguenti studi con comparatori attivi: Arechavaleta et al., Nauck et al. e Scott et al.; altri studi riportavano il numero di pazienti per i set di analisi come popolazione di efficacia, analisi intent-to-treat, set di analisi completa o set di analisi per protocollo. ^b HbA_{1c} target < 7,0%, eccetto Kadowaki et al. in cui il target era < 6,9%. ^c In pazienti giapponesi. ^d Il periodo in doppio cieco continuava fino a 30 settimane, quando veniva valutata anche la variazione di HbA_{1c} rispetto a BL come endpoint secondario. ^e In pazienti cinesi. ^f La non inferiorità era dimostrata tra i gruppi di trattamento. ^g Studio in aperto. ^h Differenza tra gruppi di -2,3 mmol/L in favore di InsG+MET. ⁱ Il periodo in doppio cieco continuava fino a 2 anni e i risultati venivano riportati separatamente da Seck et al.

LB: livello basale; pts: pazienti; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; EXE: exenatide; GLIM: glimepiride; GLIP: gliptide; InsG: insulina glargine; LIR: low-dose, liraglutide 1,2 mg/settimana; LIR high-dose: liraglutide 1,8 mg/settimana; MET: metformina; PIO: pioglitazone; PL: placebo; ROS: rosiglitazone; SAX: saxagliptin; SIT: sitagliptin; NR: non riportata.

non inferiorità di sitagliptin rispetto alle sulfoniluree per quello che riguarda la efficacia sul miglioramento del profilo glicemico (Tab. V). Questo dimostra quanto infondata sia la convinzione che le sulfoniluree siano, a tutt'oggi, i farmaci orali più efficaci e più potenti per la riduzione della iperglicemia. Parimenti, sitagliptin, relativamente alla efficacia ipoglicemizzante, si è rivelato non inferiore a pioglitazone o a rosiglitazone quando impiegato come terapia di add-on alla metformina (Tab. IV).

Diversi trial randomizzati controllati con placebo hanno valutato l'efficacia di sitagliptin come terapia aggiuntiva a un trattamento precedente con glitazoni, sulfoniluree o insulina, con o senza metformina^{17 18} (Tab. V). Complessivamente, in tutti gli studi i pazienti randomizzati a sitagliptin avevano una riduzione statisticamente significativa dei valori di HbA_{1c} compresa tra 0,6 e 0,9 punti percentuali rispetto al placebo.

Tollerabilità

Un recente review article ha esaminato i dati ottenuti in 25 trial clinici multicentrici randomizzati in doppio cieco su pazienti con DM2 relativi alla sicurezza e alla tollerabilità di sitagliptin¹¹. L'analisi ha incluso dati provenienti da 14.611 pazienti di età media 54 anni, esposti a sitagliptin 100 mg al giorno (n = 7.726) o a placebo o un farmaco di confronto (n = 6.885) per un periodo compreso tra 12 settimane e 2 anni (durata media del trattamento: 9 mesi). Sitagliptin è risultato generalmente ben tollerato, tanto che l'incidenza di eventi avversi nei pazienti esposti a sitagliptin risultava inferiore rispetto a quella riscontrata nel gruppo dei pazienti non esposti (142,8 rispetto a 151,1 per 100 pazienti per anno). Parimenti meno frequente nei pazienti esposti a sitagliptin risultava la sospensione del trattamento dovuta a eventi avversi correlati al farmaco (quest'ultima prevalentemente dovuta alla incidenza di ipoglicemia nettamente maggiore nei pazienti trattati con comparatori attivi, specie sulfoniluree, rispetto ai pazienti trattati con sitagliptin). Inoltre, i risultati di un importante studio retrospettivo di coorte condotto negli Stati Uniti²³, che includeva dati relativi a 182.409 pazienti-anno, ha mostrato percentuali di ricovero ospedaliero e mortalità per tutte le cause simili in pazienti con DM2 trattati con sitagliptin o mai trattati con sitagliptin, compresi i pazienti con una storia di cardiopatia ischemica o un GFR stimato < 60 ml/min. Questo suggerisce come non vi siano segnali di sicurezza che debbano destare preoccupazione relativamente all'uso di questo farmaco.

Per quanto riguarda in particolare l'ipoglicemia, la sua incidenza in corso di trattamento con sitagliptin è decisamente bassa (< 3%) e nettamente inferiore a quella che si registra in corso di trattamento con sulfoniluree; inoltre, i rari episodi di ipoglicemia riportati negli studi sono generalmente non gravi^{11 17 18}. Infine, l'incidenza di ipoglicemia risulta superiore a quella riportata con placebo solo nei trial in cui il farmaco veniva aggiunto a una sulfonilurea o all'insulina^{11 17 18} come è lecito attendersi quando i livelli di HbA_{1c} vengono abbassati in pazienti trattati con farmaci il cui impiego è fortemente legato al rischio di ipoglicemia iatrogena come le sulfoniluree o l'insulina.

L'incidenza complessiva di eventi avversi gastrointestinali è risultata simile nei pazienti trattati con sitagliptin e farmaci di con-

fronto¹¹, con l'eccezione di una percentuale modestamente superiore di stipsi nel gruppo trattato con sitagliptin (2,3 rispetto a 1,8 eventi per 100 pazienti-anno) e una maggior percentuale di diarrea nel gruppo di confronto, correlata all'uso di metformina (evento avverso frequente specie all'inizio della terapia e che nella maggior parte dei casi si risolve spontaneamente – vedi scheda tecnica). Come è già stato accennato, non è risultata nessuna differenza significativa tra i pazienti trattati con sitagliptin o farmaco di confronto nell'incidenza di pancreatite acuta o cronica o cancro del pancreas^{11 23}.

Alla luce dei dati sino a ora disponibili, il trattamento con sitagliptin non appare associato a un aumento degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) (che comprendono eventi ischemici e morte cardiovascolare)¹¹, anzi, dati pre-clinici sembrerebbero suggerire un possibile effetto protettivo di sitagliptin sulla prete vascolare. Inoltre, l'uso di sitagliptin, a differenza di quanto emerso per saxagliptin, relativamente al quale nello studio SAVOR-TIMI 53¹² è stato riscontrato un modesto ma significativo aumento della frequenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo, non sembra associato a un aumentato rischio di insufficienza cardiaca. In uno studio²⁴ condotto in 60 soggetti con DM2 il trattamento con sitagliptin risultava infatti associato a un miglioramento dei livelli di BNP e di aldosterone e a un miglioramento dell'indice di massa ventricolare sinistra, mentre non risultava associato ad alcun peggioramento della funzione cardiaca. Inoltre, in uno studio di popolazione 25 non è stato osservato nessun aumento di mortalità in 11.967 soggetti con DM2 trattati con sitagliptin e affetti da insufficienza cardiaca. Infine, gli studi clinici disponibili dimostrano che generalmente sitagliptin ha un effetto neutro sul peso corporeo^{11 17 18}, di conseguenza, il suo utilizzo non è associato a incremento ponderale, a differenza di quanto avviene con l'uso di sulfoniluree e glitazoni.

Ruolo del sitagliptin nel trattamento del DM2

Il primo e imprescindibile cardine della terapia del DM2 è una educazione strutturata volta a modificare lo stile di vita dei pazienti affetti. Questa modificazione, tuttavia, spesso o non è raggiunta o non è sufficiente per raggiungere e mantenere un buon controllo metabolico e il trattamento farmacologico diventa quindi necessario. Per pressoché unanime consenso delle linee guida e della comunità scientifica, il primo farmaco a essere usato, in tutti i pazienti che non presentino intolleranza o controindicazioni a esso, è la metformina^{4 9}, soprattutto in virtù del profilo di efficacia e di tollerabilità di questo farmaco, oltre che del suo basso costo. Anche la monoterapia con metformina, tuttavia, non è sufficiente in una larga maggioranza dei casi a raggiungere i target terapeutici ottimali per il singolo paziente e, relativamente alle terapie da usare in aggiunta alla metformina o al posto di essa quando questa sia non tollerata o controindicata, le attuali linee guida, in particolare quelle dell'ADA/EASD⁴ consigliano di avere un approccio flessibile e centrato sul paziente, che consideri le caratteristiche cliniche e le preferenze di quest'ultimo e risulti in una individualizzazione del trattamento. La Tabella VI riporta le caratteristiche principali dei farmaci disponibili, che devono

Tabella V. Efficacia del SIT come terapia aggiuntiva a glitazoni, SU o INS, con o senza MET, in pazienti adulti (di età ≥ 18 anni) con DM2 non adeguatamente controllato: studi clinici randomizzati in doppio cieco rispetto a PL (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| STUDIO (DURATA) | TRATTAMENTO (MG) (N. PTS) ^a | LIVELLI DI HbA _{1c} (%) | | FPG (MMOL/L) | | PTS CON HbA _{1c} A TARGET (%) ^b |
|--|--|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|---|
| | | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza tra gruppi | Variazione rispetto al LB (LB) | Differenza tra gruppi | |
| Aggiunta a glitazone con o senza MET | | | | | | |
| Dobbs et al. (18 settimane) ^c | SIT 100 + ROS + MET (168) | -1,0 (8,8) | -0,7** | -1,7 (10,1) | -1,1** | 22* |
| | PL + ROS + MET (88) | -0,3 (8,7) | | -0,7 (10,2) | | 9 |
| Fonseca et al. (26 settimane) | SIT 100 + PIO + MET (152) | -1,1 (8,8) | -0,7** | -1,1 (10,0) | -1,0** | 25** |
| | PL + PIO + MET (153) | -0,4 (8,6) | | -0,2 (9,6) | | 10 |
| Kashiwagi et al. ^d (12 settimane) | SIT 50 + PIO (56) | -0,4 (8,1) | -0,8** | -0,7 (8,2) | -0,9** | 17* |
| | PL + PIO (68) | 0,4 (8,0) | | 0,2 (8,5) | | 3 |
| Rosenstock et al. (24 settimane) | SIT 100 + PIO (163) | -0,85 (8,1) | -0,70** | -0,9 (9,3) | -1,0** | 45** |
| | PL + PIO (174) | -0,15 (8,0) | | 0,1 (9,2) | | 23 |
| Aggiunta a sulfanilurea con o senza MET | | | | | | |
| Hermansen et al. (24 settimane) | SIT 100 + GLIM \pm MET (217-219) | -0,45 (8,3) | -0,74** | -0,2 (10,0) | -1,1** | 17** |
| | PL + GLIM \pm MET (208-213) | 0,28 (8,3) | | 0,9 (10,1) | | 5 |
| Round et al. ^e (24 settimane) | SIT 100 + SU + MET (\approx 200) | -0,84 (NR) | -0,68** | -0,7 (NR) | -1,0** | |
| | PL + SU + MET (\approx 200) | -0,16 (NR) | | 0,3 (NR) | | |
| Tajima et al. ^d (12 settimane) | SIT 50 + GLIM (70) | -0,5 (8,5) | -0,8** | -0,4 (8,7) | -1,0** | 6 |
| | PL + GLIM (64) | 0,3 (8,3) | | 0,6 (8,4) | | 0 |
| Aggiunta a insulina con o senza MET | | | | | | |
| Kadowaky et al. ^{d,e} (16 settimane) | SIT 50 + INS (129) ^f | NR (8,9) | -0,9** | | | |
| | PL + INS (137) ^f | NR (8,9) | | | | |
| Vilsbøll et al. (24 settimane) | SIT 100 + INS \pm MET (305) | -0,6 (8,7) | -0,6** | -1,0 (9,8) | -0,8** | 13** |
| | PL + INS \pm MET (312) | 0 (8,6) | | -0,2 (9,9) | | 5 |

Sono riportate le variazioni medie rispetto al BL (vengono indicati i valori medi per BL); qualsiasi discrepanza di valori è dovuta alla conversione (da mg/dl a mmol/L per FPG) o all'arrotondamento; tutti i farmaci sono stati somministrati oralmente eccetto l'insulina, che è stata somministrata per via sottocutanea.

* $p < 0,01$. ** $p \leq 0,001$ vs. PL.

^a Eccetto dove altrimenti indicato, il numero di pazienti è per l'analisi di HbA_{1c} (e variava per gli altri parametri). ^b HbA_{1c} target < 7,0% per tutti gli studi, eccetto Kashiwagi et al. e Tajima et al., in cui il target era < 6,9%. ^c Il periodo in doppio cieco continuava fino a 54 settimane, quando veniva valutata anche la variazione di HbA_{1c} rispetto a PL come endpoint secondario. ^d In pazienti giapponesi. ^e Riportato come abstract (i valori di alcuni parametri non sono indicati). ^f Numero di pazienti randomizzati.

LB: livello basale; FPG: glicemia a digiuno; HbA_{1c}: emoglobina glicata; pts: pazienti; GLIM: glipeptide; INS: insulina; MET: metformina; PIO: pioglitazone; PL: placebo; ROS: rosigliptazone; SIT: sitagliptin, SU: sulfanilurea; NR: non riportata.

essere tenute in considerazione nella scelta del trattamento più adatto al singolo paziente.

Le terapie basate sulle incretine comprendono gli inibitori della DPP-4 (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, vildagliptin), che sono disponibili in formulazione orale, e gli agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide, liraglutide, lixisenatide), che devono essere somministrati per via sottocutanea; ambedue le classi di farmaci

determinano un aumento glucosio-dipendente della secrezione di insulina e una soppressione ugualmente glucosio dipendente della secrezione di glucagone, inappropriatamente elevata in questi pazienti. Proprio la "gluco-dipendenza" del meccanismo di azione di questi farmaci rende il loro usato associato a un rischio nullo o comunque molto basso di ipoglicemia. Un altro vantaggio è che i farmaci di questa categoria non inducono aumento pon-

derale (l'uso degli agonisti recettoriali del GLP-1 è addirittura associato a una significativa diminuzione del peso corporeo). Questa è una caratteristica importante, perché i pazienti con DM2 sono spessissimo sovrappeso o obesi, un aspetto che è legato a un aumento del rischio cardiovascolare nonché a un peggioramento degli elementi patogenetici della malattia diabetica.

Sitagliptin è stato il primo degli inibitori della DPP-4 a essere approvato per l'uso in pazienti con DM2 ed è disponibile anche in formulazioni di combinazione a dose fissa insieme con la metformina, formulazioni che possono essere più convenienti nei pazienti cui viene prescritta la terapia combinata. Come sottolineato precedentemente, sia l'efficacia clinica che la sicurezza di sitagliptin sono stati dimostrati in un vasto programma di studi registrativi e confermate da oltre sei anni di uso clinico in centinaia di migliaia di pazienti. Sitagliptin è un farmaco efficace, con

un ottimo profilo di sicurezza^{17 18}, e un'ottima tollerabilità^{11 23}. Quest'ultima è particolarmente importante visto quanto è difficile assicurare la compliance al trattamento in pazienti pauci- o a-sintomatici che devono assumere il farmaco per molti anni se non a vita. In questa situazione anche il benché minimo effetto indesiderato (flatulenza, diarrea, edemi declivi, aumento ponderale, ecc.) abbatte drasticamente la compliance, per non parlare di eventi avversi seri (come le crisi ipoglicemiche) che, spaventando il paziente, lo distolgono dal seguire la terapia.

È vero che i nuovi farmaci antidiabetici hanno un costo superiore a quello dei farmaci tradizionali (sulfoniluree, glinidi, ecc.); tuttavia le analisi farmacoeconomiche documentano che sitagliptin non solo ha un rapporto costo-efficacia nettamente più favorevole rispetto, ad esempio, a rosiglitazone, ma è anche associata a un favorevole rapporto costo-efficacia incrementale (ICER)

Tabella VI. Caratteristiche differenziali dei farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nel trattamento del DM2 (da Plosker 2014, mod.)¹⁸.

| CLASSE (ESEMPI) | PRINCIPALE MECCANISMO D'AZIONE | POSSIBILI VANTAGGI | POSSIBILI SVANTAGGI |
|---|---|---|--|
| Farmaci somministrati oralmente che agiscono stimolando la secrezione di insulina o migliorando la sensibilità insulinica a livello dei tessuti bersaglio | | | |
| Inibitori della DPP-4 (ad es. sitagliptin) | ↑ Livelli di incretine endogene e loro effetti | Basso rischio di ipoglicemia; effetto neutro sul peso corporeo | Possibile aumento di pancreatiti, ma il nesso causale non è stato dimostrato; costo* |
| Biguanidi (ad es. metformina) | ↓ Output epatico di glucosio e ↑ sensibilità insulinica | Basso costo; basso rischio di ipoglicemia; effetto neutro sul peso corporeo | Effetti avversi GI (diarrea, crampi addominali); possibile acidosi lattica |
| Sulfaniluree (ad es. glipizide) | ↑ Secrezione di insulina | Basso costo | Ipoipoglicemia; aumento del peso corporeo |
| Glitazoni (ad es. pioglitazone) | ↑ Sensibilità insulinica | Basso rischio di ipoglicemia; miglioramento del profilo lipidico con pioglitazone | Aumento del peso corporeo; possibile scompenso cardiaco e fratture ossee; costo |
| Glinidi (ad es. repaglinide) | ↑ Secrezione di insulina | Effetto rapido e di breve durata | Aumento del peso corporeo; ipoglicemia; somministrazione con ogni pasto |
| Farmaci somministrati per via sottocutanea che agiscono stimolando/sostituendo la secrezione di insulina o migliorando la sensibilità insulinica a livello dei tessuti bersaglio | | | |
| Agonisti del recettore GLP-1 (ad es. exenatide) | ↑ Secrezione insulinica glucosio-dipendente e soppressione del glucagone | Basso rischio di ipoglicemia; perdita di peso corporeo | Possibile aumento di pancreatiti, ma il nesso causale non è stato dimostrato; eventi avversi GI; via di somministrazione; costo* |
| Agonisti dell'amilina (ad es. pramlintide). | Soppressione della secrezione postprandiale di glucosio; ritardo nello svuotamento gastrico | Perdita di peso corporeo | ↑ Rischio di ipoglicemia insulino-indotta; restrizione nell'uso con insulina; somministrazione 3 die; via di somministrazione |
| Insulina e analoghi (ad es. insulina lispro) | Sostituzione dell'insulina endogena | Forniscono miglioramenti sostenuti della glicemia | Ipoipoglicemia; aumento del peso corporeo; somministrazione fino a 4 die; via di somministrazione |
| Farmaci somministrati oralmente che agiscono indipendentemente dall'insulina | | | |
| Inibitori dell'alfa-glucosidasi (ad es. vogliose) | ↓ Digestione intestinale di carboidrati | Basso costo; effetto neutro sul peso corporeo | Eventi avversi GI; somministrazione fino a 3 die |
| Inibitori di SGLT2 (ad es. dapagliflozin) | ↓ Riassorbimento di glucosio nel tubulo renale prossimale | Basso rischio di ipoglicemia; perdita di peso corporeo | ↑ Infezioni genitali e del tratto urinario; costo |

DPP-4: dipeptidil peptidasi-4; GI: gastrointestinali; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; SGLT2: sodio-glucosio co-trasportatore-2.

* FDA e EMA hanno comunicato che i dati disponibili non dimostrano una relazione tra incretine e pancreatite o cancro del pancreas¹³.

quando viene utilizzato come terapia aggiuntiva alla metformina rispetto alle sulfaniluree¹⁸. Del resto, nei "costi" relativi alla terapia del paziente diabetico non va considerato solo il costo del farmaco (relativamente elevato per sitagliptin e gli altri farmaci della classe) ma anche il costo dei presidi per l'automonitoraggio della glicemia (necessario in caso di terapia con sulfoniluree), il costo delle visite ambulatoriali (più frequenti con l'uso di sulfoniluree che hanno bisogno di titolazione), il costo delle ipoglicemie (un accesso in pronto soccorso per ipoglicemia costa, da solo, circa 3.000 euro!).

In conclusione, prendendo in considerazione efficacia, tollerabilità, sicurezza, convenienza, facilità d'uso, i farmaci DPP-4 inibitori rappresentano una validissima scelta terapeutica nei pazienti con DM2 che falliscono la terapia con metformina. Tra i farmaci DPP-4 inibitori sitagliptin rappresenta a tutt'oggi la molecola più largamente studiata e utilizzata. È un DPP-4 inibitore con ottima specificità per l'enzima, è stato il primo a essere immesso sul mercato (e nessuna delle molecole della classe immesse sul mercato successivamente ha dimostrato una efficacia superiore), è il più largamente usato nel mondo ed è quindi la molecola per la quale esiste l'esperienza clinica più ampia.

Bibliografia

- World Health Organization. Fact sheet no. 312, Diabetes. Disponibile su: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>; October 2013.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy*. N Engl J Med 2000;342:381-9.
- ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- McEwan P, Evans M, Kan H, et al. *Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model*. Diabetes Obes Metab 2010;12:431-6.
- Cimino A, Genovese S, Giorda CB, et al. *Cambiamento delle terapie nel diabete di tipo 2*. Monografie degli Annali AMD 2012. Disponibile su: <http://www.infodiabetes.it/files/ANNALI-AMD/2013/Annali%202013%20Terapie%20per%20web.pdf>
- Gerich J. *DPP-4 inhibitors: what may be the clinical differentiators?* Diabetes Res Clin Pract 2010;90:131-40.
- Derosa G, Maffioli P. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience*. Diabetes Technol Ther 2012;14:350-64.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 Consensus Statement*. Endocr Pract 2013;19(Suppl. 1):1-48.
- Associazione Medici Diabetologi. *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*, maggio 2013. Disponibile su: http://www.aem-medi.it/algorithmi_it_2013/algorithmo-b.html
- Engel SS, Round E, Golm GT, et al. *Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies*. Diabetes Ther 2013;4:119-45.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med 2013;369:1317-26.
- Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. *Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment*. N Engl J Med 2014;370:794-7.
- Ceriello A, Esposito K, Testa R, et al. *The possible protective role of glucagon-like peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like peptide 1 in diabetes*. Diabetes Care 2011;34:697-702.
- Monami M, Ahrén B, Dicembrini I, et al. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Diabetes Obes Metab 2013;15:112-20.
- Tatosian DA, Guo Y, Schaeffer AK, et al. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin, sitagliptin, or vildagliptin*. Diabetes Ther 2013;4:431-42.
- Dhillon S. *Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2010;70:489-512.
- Plosker GL. *Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus*. Drugs 2014;74:223-42.
- Deacon CF, Holst JJ. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety*. Expert Opin Pharmacother 2013;14:2047-58.
- Herman GA, Stevens C, Van Dyck K, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitagliptin, an inhibitor of dipeptidyl peptidase IV, in healthy subjects: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with single oral doses*. Clin Pharmacol Ther 2005;78:675-88.
- Herman GA, Bergman A, Stevens C, et al. *Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4612-9.
- Fass AD, Gershman JA. *Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin*. Adv Ther 2013;30:337-53.
- Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, et al. *Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study*. BMJ 2013;346:f2267.
- Tsutamoto T, Sakai H, Kawahara C, et al. *Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases bioactive BNP level with the improvement of left ventricular mass index in patients with chronic heart failure*. Eur Heart J 2011;32(Suppl):911 (abstract: P5023).
- Weir DL, Senthilselvan A, Dyck JR, et al. *Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and heart failure*. In: Proceedings of ADA 2013 (Abstract 1422).

Evidenze dallo studio SKUP

Il monitoraggio della glicemia fornisce ai pazienti diabetici un feedback immediato sugli effetti delle attività giornaliere, come alimentazione ed esercizio fisico. Il monitoraggio della glicemia è utile nell'identificazione delle ipoglicemie e delle iperglicemie ed è importante per assicurare adeguate scelte terapeutiche da parte dei pazienti, dei familiari e dei medici curanti.

Per poter essere commercializzati i glucometri (*Blood Glucose Meters*, BGMs) devono soddisfare i requisiti stabiliti dall'*International Organization for Standardization* (ISO) 15197:2003, "Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus" ¹. Gli standard ISO richiedono che almeno il 95% dei risultati deve variare entro il ± 15 mg/dL rispetto al valore ottenuto con il sistema di riferimento a concentrazioni di glucosio < 75 mg/dL, ed entro il $\pm 20\%$ a concentrazioni di glucosio ≥ 75 mg/dL. Questi standard sono stati recentemente rivisti, usando criteri più stringenti, così che almeno il 95% dei risultati debba variare entro il ± 15 mg/dL rispetto al valore ottenuto con il sistema di riferimento a concentrazioni di glucosio < 100 mg/dL, ed entro $\pm 15\%$ a concentrazioni di glucosio ≥ 100 mg/dL. Inoltre, almeno il 99% dei singoli risultati deve cadere nelle zone A e B della *Consensus Error Grid*. Inoltre, essi comprendono criteri formali per stabilire l'accuratezza del test e il grado di interferenza di quei fattori che possono diminuire la stessa accuratezza, incluso l'ematocrito, le condizioni ambientali in cui viene eseguita la misurazione, ecc. ².

Molti fattori incidono sulla glicemia. Tali fattori sono sia variabili analitiche (intrinseche al glucometro e alle strisce reattive, come variabilità, da lotto a lotto, o ambientali, come condizioni di conservazione e di esecuzione della misurazione, quantità di sangue, ecc.), sia variabili preanalitiche proprie dei pazienti (pH ematico, ipossia, ematocrito, ecc.) ³. L'usabilità (*user friendliness*) del sistema e la qualità delle istruzioni per ridurre il rischio degli errori durante l'uso dello strumento sono aspetti importanti per assicurare un risultato accurato e preciso. I pazienti con diabete devono essere correttamente informati e istruiti sulle modalità di utilizzo dello strumento e devono poter misurare e interpretare bene i valori di glicemia ottenuti ⁴.

I sistemi per l'automonitoraggio della glicemia devono fornire risultati accurati e riproducibili. Secondo lo studio recente di Budiman et al., il rischio addizionale di ipoglicemia dovuto a errori di misurazione è approssimativamente di 296.000 extra episodi di ipoglicemia grave nel diabete mellito tipo 1 (\$ 339 milioni/anno di costo addizionale sul sistema nazionale di sanità) e 105.000 nel diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica (\$ 121 milioni /anno), escludendo altri possibili fattori di variabilità glicemica ⁵.

I glucometri sono approvati da agenzie di regolamentazione sulla base delle loro prestazioni a seguito di severi test condotti dalle stesse case produttrici. In tutti i casi, anche dopo l'approvazione, esistono crescenti dubbi sulla capacità dei glucometri di rispettare i livelli di accuratezza riportati dai dati iniziali. Infatti diversi studi hanno documentato performance insoddisfacenti dello strumento nella pratica clinica ⁶. Quattro potenziali cause di errori devono essere considerate nella valutazione di tali strumenti analitici: scarsa precisione analitica, bias analitici e di protocollo e interferenze casuali del paziente ⁷.

Per ottimizzare l'affidabilità e l'omogeneità di tali valutazioni sono state redatte 20 raccomandazioni di riferimento, dagli *Standards for Reporting Diagnostic Accuracy* (STARD) ⁸, e 18 dal *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ⁹. A tal proposito, uno studio condotto da Mahoney et al., che prende in esame 52 rapporti di qualità presenti in letteratura, sottolinea che nessuno di questi soddisfa le raccomandazioni prima menzionate ¹⁰.

Ioanna Kosteria
Alessandro Cafarotti

Clinica Pediatrica,
Policlinico SS. Annunziata, Chieti

La SKUP (*Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care*) è una organizzazione scandinava che comprende tre centri qualificati (in Norvegia, Svezia e Danimarca), il cui scopo è la valutazione indipendente di strumentazioni di laboratorio e di sistemi per il self-testing in termini di qualità del dato e usabilità. La valutazione SKUP, richiesta e pagata dal fabbricante, fornisce un rapporto sulla qualità imparziale prima dell'ingresso nel mercato. A tal riguardo lo studio di Mahoney et al. sottolinea che i rapporti SKUP, pur non presenti su PubMed, soddisfano il 100% delle raccomandazioni CLSI e l'85% di quelle STARD¹⁰.

GlucoMen Ready è un nuovo sistema BGM, prodotto da A. Menarini Diagnostics, che comprende in un unico strumento, glucometro, pungidito e strisce reattive, allo scopo di essere facilmente trasportabile ed utilizzabile. La misurazione è ottenuta elettrochimicamente utilizzando le strisce Glucomen Ready Sensor e raggiunge un livello di accuratezza conforme ai rivisti criteri ISO EN ISO 15197:2013. Il fornitore di GlucoMen Ready (Mendor Oy) ha inoltre commissionato alla SKUP uno studio di controllo di qualità prima di introdurre lo strumento nel mercato (SKUP/2012/95).

Gli obiettivi dello studio di controllo erano quelli di stabilire un'adeguata qualità analitica sia in ambiente ospedaliero che in condizioni di vita normale, sia in pazienti che avevano o meno ricevuto un apposito training, valutando inoltre la variabilità tra 3 lotti di strisce diverse, il possibile impatto dell'ematocrito, il facile utilizzo del sistema e del manuale d'uso.

Sono stati pertanto selezionati 108 pazienti diabetici (85 hanno completato lo studio). I soggetti inclusi sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi: un "training group" i cui componenti hanno ricevuto una preparazione orale individuale di un'ora; e un "mail group" che ha ottenuto la strumentazione e le relative istruzioni via email. Dopo due settimane di utilizzo a casa, tutti i pazienti hanno partecipato alla visita finale che consisteva nel sottoporsi ad alcune misurazioni con il glucometro assegnato (effettuati da loro stessi o dal personale ospedaliero), un prelievo capillare da testare con il sistema di riferimento e un questionario di valutazione del sistema. In termini di accuratezza, in entrambi i gruppi, il 100% delle misurazioni effettuate dal personale ospedaliero e il 99% delle misurazioni ottenute dai pazienti sono risultate conformi ai requisiti di accuratezza stabiliti dalla normativa ISO 15197:2003. In termini di precisione, il criterio di accettabilità per il coefficiente di variazione percentuale ($CV\% < 5\%$), calcolato dalla media delle misure ottenute sia dai pazienti che dal personale ospedaliero su tre livelli di concentrazione di glucosio, è stato generalmente rispettato in entrambi i gruppi, con l'eccezione di un valore lievemente superiore per un livello più alto di glucosio nel "mail group". In termini di usabilità, secondo le risposte al questionario consegnato ai partecipanti, il caricamento e l'utilizzo del sistema pungidito sono risultati gli aspetti più difficili. D'altra parte, la facilità di caricare e inserire le strisce, depositare il sangue, leggere i risultati, oltre alla portabilità e alla

bassa percentuale di errori, lo rendono uno strumento con un giudizio prevalentemente positivo da parte degli utilizzatori.

I BGMs sono parte indispensabile nella vita del paziente diabetico, con un importante impatto sul controllo metabolico, sulla prevenzione delle complicanze e sul miglioramento della qualità di vita. La necessità di eliminare i bias e avere dati validi e affidabili sulla qualità analitica e la praticità prima dell'introduzione nella pratica clinica è ugualmente fondamentale per medici e pazienti. Includere il superamento di rapporti di qualità affidabili come quello della SKUP nei prerequisiti necessari per l'ingresso nel mercato potrebbe contribuire sostanzialmente ad offrire ai nostri pazienti un migliore livello di assistenza sanitaria.

Bibliografia

- 1 International Organization for Standardization. *In vitro diagnostic test systems -- requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. DIN EN ISO 15197:2003. 15. 2003.
- 2 International Organization for Standardization. *In vitro diagnostic test systems -- requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. ISO/DIS 15197:2013. 2013.
- 3 Kotwal N, Pandit A. *Variability of capillary blood glucose monitoring measured on home glucose monitoring devices*. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(Suppl 2):S248-51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3603039&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 4 Schmid C, Haug C, Heinemann L, et al. *System accuracy of blood glucose monitoring systems: impact of use by patients and ambient conditions*. Diabetes Technol Ther 2013;15:889-96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883407>
- 5 Budiman ES, Samant N, Resch A. *Clinical implications and economic impact of accuracy differences among commercially available blood glucose monitoring systems*. J Diabetes Sci Technol 2013;7:365-80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3737638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 6 Klonoff DC, Reyes JS. *Do currently available blood glucose monitors meet regulatory standards? 1-day public meeting in Arlington, Virginia*. J Diabetes Sci Technol 2013;7:1071-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911191>
- 7 Krouwer JS. *How to improve total error modeling by accounting for error sources beyond imprecision and bias*. Clin Chem 2001;47:1329-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427476>
- 8 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. *Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*. Clin Chem 2003;49:1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12507953>
- 9 NCCLS. *Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities; Approved Guideline – Second Edition*. NCCLS document C30-A2 (ISBN 1-56238-471-6). NCCLS, 2002. 2002.
- 10 Mahoney J, Ellison J. *Assessing the quality of glucose monitor studies: a critical evaluation of published reports*. Clin Chem 2007;1128:1122-8.

Risposte ai precedenti questionari 2014, vol. 14, n. 1

Approccio multifattoriale: contraccezione, disfunzione erettile, infezione delle vie urinarie, infezioni cutanee, dolore neuropatico • V. Manicardi, E. Manicardi

1. **Nelle donne con diabete la contraccezione ormonale estrogeno-progestinica:**
 - a. è sempre controindicata
 - b. è controindicata se ci sono complicanze vascolari**
 - c. può essere prescritta solo a donne di età inferiore a 35 anni
 - d. può essere prescritta solo se la durata del diabete è inferiore a 10 anni
2. **Per una diagnosi accurata della disfunzione erettile occorre una valutazione medica generale, che comprende:**
 - a. anamnesi della storia sessuale del paziente
 - b. anamnesi per assunzione di farmaci, alcol, fumo, diabete, ipertensione e aterosclerosi;
 - c. valutazione clinica della presenza di segni di patologie vascolari, ormonali o neurologiche
 - d. tutte le precedenti**
3. **Le cause provate e probabili di infezioni delle vie urinarie nei diabetici sono tutte le seguenti, tranne una. Quale?**
 - a. abuso di alcool**
 - b. scompenso metabolico,
 - c. alterate funzioni delle difese immunitarie e deficit immunologici
 - d. resistenza insulinica e la variabilità glicemica
4. **Tra le infezioni cutanee e dei tessuti molli tipiche dei diabetici ci sono:**
 - a. mucormicosi
 - b. otite esterna maligna
 - c. fascite necrotizzante
 - d. tutte le precedenti**
5. **La terapia di prima linea del dolore neuropatico prevede l'uso di farmaci, quali:**
 - a. pregabalin e duloxetina**
 - b. ac. acetilsalicilico e paracetamolo
 - c. oppioidi
 - d. FANS

Tecniche iniettive, linee guida • A. Giancaterini, I. Ciullo, C.A. Lovagnini-Scher, L. Pessina, S. Maino, R. Gaiofatto, N. Musacchio

1. **L'intervento educativo addestrativo e di verifica in un paziente in terapia iniettiva dovrebbe prevedere sempre:**
 - a. conoscenza del regime iniettivo
 - b. controllo dei siti d'iniezione
 - c. verifica corretta tecnica d'iniezione
 - d. tutti i precedenti**
2. **Una corretta tecnica d'iniezione è importante tanto quanto la terapia insulinica ai fini di un buon controllo glicemico:**
 - a. vero**
 - b. falso
 - c. dipende dalla dose di insulina
 - d. dipende dalle complicanze sviluppate dal paziente
3. **Per una corretta somministrazione sottocute dell'insulina è indispensabile utilizzare la tecnica della plica:**
 - a. vero per tutti i pazienti, per tutti i siti e per tutte le lunghezze di ago utilizzate
 - b. falso, non è assolutamente necessario
 - c. a seconda dell'ago usato, è necessario adattare la tecnica d'iniezione per evitare iniezioni intramuscolari**
 - d. è una libera scelta del paziente
4. **I fattori che influenzano una efficace iniezione sottocutanea sono:**
 - a. spessore del tessuto sottocutaneo
 - b. lunghezza dell'ago e tecnica d'iniezione
 - c. siti d'iniezione
 - d. tutte le precedenti**