

Pioglitazone in terapia add-on a metformina e inibitori dei DPP-4 nel diabete mellito tipo 2: casistica personale

P. Marrino¹, V. Manicardi²



marrinop@ausl.re.it

¹ Struttura Operativa Semplice di Diabetologia, AUSL Reggio Emilia; ² Unità internistica Multidisciplinare Montecchio e Diabetologia di Reggio Emilia, Ausl di Reggio Emilia

Parole chiave: TZD, Metformina, Gliptine, T2DM, Insulino-Sensibilizzanti

Key words: TZDs, Metformin, Gliptin, T2DM, Insulin-Sensitizers

Riassunto

Negli Standard di Cura AMD-SID per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (T2DM), così come nel Consensus ADA/EASD e IDF il target per HbA1c è <7%, da raggiungere evitando le ipoglicemie.

Scopo dello studio. Valutare efficacia e sicurezza della tripla associazione add-on di Pioglitazone a Metformina e Gliptine.

Materiali e metodi. Sono stati esaminati 23 pazienti consecutivi in cattivo compenso, in trattamento con metformina e gliptine, (10 F e 13 M, 14 italiani, 9 migranti) di età media (+DS) 59+8,9 anni, durata diabete 7,7+5,3 anni, BMI 28,9+4,4 kg/m², HbA1c 10,9+1,7% e peso 82+14,2 kg. Pioglitazone è stato aggiunto a Metformina e Gliptine per migliorare il compenso metabolico.

Risultati. Dopo 13,4+6,4 mesi di trattamento HbA1c si era ridotta significativamente a 7,0% +0,6 con una dose media di pioglitazone di 15,3+3,5 mg/die (range 7,5-30mg) con una riduzione di peso di -0,75+2,7kg; lo score Q (qualità della cura) era 36,9+4,6. Nessun paziente aveva lamentato ipoglicemie sintomatiche.

Conclusioni. Questa esperienza, sebbene su di un piccolo numero di soggetti, evidenzia l'efficacia e la sicurezza della tripla associazione di pioglitazone, metformina e gliptine con effetti avversi come edema maculare, fratture e sintomi di neuropatia, virtualmente assenti. In base ai risultati ottenuti, riteniamo la tripla associazione vantaggiosa anche in termini economici, sia per la riduzione della necessità di autocontrollo glicemico, sia per la mancanza stessa di episodi di ipoglicemia.

Summary

In Standard Care AMD-SID for type 2 diabetes (T2DM) treatment, as in ADA/EASD and IDF Consensus, the target for HbA1c is <7% to be reached in order to avoid hypoglycaemias.

Aim of the study. To value efficacy and safety of the triple association add-on of pioglitazone to Metformin and Gliptine.

Materials and methods. 23 consecutive patients insufficiently controlled, treated with metformin and gliptine (10 F

and 13 M, 14 Italians and 9 migrants), age means (+DS) 59 years +8,95; duration of diabetes 7,7+5,3 years; BMI 28,9+4,4 kg/m², HbA1c 10,9+1,7% and weight 82+14,2 kg. Pioglitazone has been added-on to Metformin and Gliptine to improve metabolic control.

Results. After 13,4+6,4 months of treatment, HbA1c resulted significantly reduced to 7,01% +0,6, with a dose of pioglitazone of 15,3+3,5 mg/die (range 7,5-30mg), with a weight reduction of -0,75 kg. +2,7; the Q score (quality of diabetes care) was 36,9+4,6. No patient complained symptomatic hypoglycaemias.

Conclusions. This experience, even involving a small number of subjects, gives evidence for the efficacy and safety of the triple association of pioglitazone, Metformin and Gliptine, with adverse effects like macular oedema, fractures and neuropathic symptoms virtually absent. According to the results obtained, we consider the triple association advantageous also in economical terms, as both the reduction of the need of glycaemic automonitoring and the absence itself of hypoglycaemic episodes.

Introduzione

Il razionale della terapia combinata di "insulin sensitizers" come metformina (Met) e gliptazoni con un inibitore della dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4i) è stato già descritto in letteratura ed è basato sia sul potenziamento dell'azione sull'insulino-resistenza periferica - tipica del diabete Tipo 2 (T2DM) - sia per l'induzione di una più abbondante secrezione insulinica postprandiale che per la contemporanea inibizione della secrezione di glucagone⁽¹⁾. Tale terapia è prevista dagli Standard Italiani di Cura per il Diabete, AMD-SID⁽²⁾, così come dalla Consensus ADA/EASD⁽³⁾ e dall'IDF sull'iperglicemia post-prandiale⁽⁴⁾.

La terapia combinata produce un sostanziale ed additivo miglioramento del controllo glicemico grazie al meccanismo d'azione complementare dei farmaci utilizzati⁽⁵⁾.

In corso di cattivo controllo metabolico, l'aumentata formazione ed accumulo di prodotti di glicazione avanzata (AGEs) è noto giocare un ruolo di rilievo nella patogenesi delle complicanze diabetiche ed il pioglitazone (Pio) e la metformina sono descritti come potenti inibitori della glicazione e della formazione di AGE⁽⁶⁾. Pertanto possono essere associati utilmente per ridurre il rischio cardiovascolare. Anche i risultati sperimentali degli inibitori del DPP-4 sui recettori cardiaci offrono motivi interessanti per aggiungere questa classe di farmaci a Metformina e pioglitazone.

Inoltre la terapia combinata è interessante per il basso rischio di ipoglicemie, la possibile capacità di preservare la funzione beta cellulare, l'aumento dell'effetto incretinico e l'azione anti-aterogena.

Scopo del lavoro

Valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di Pio in tripla terapia in pazienti diabetici Tipo 2 già trattati con Met e DPP-4i e non a target con il controllo metabolico.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

Casistica e metodi

Sono stati arruolati 23 pazienti ambulatoriali consecutivi in cattivo controllo metabolico, sebbene in terapia con Metformina e un DPP-4i; 10 erano F e 13 M, 14 italiani, 9 migranti, di età media 59+8,9 anni, con durata media di diabete di 7,7+5,3 anni, BMI 28,9+4,4 kg/m² (Tabella 1). Le dosi di Metformina utilizzate sono espresse nella tabella 1. A tutti è stato aggiunto un DPP4: sitagliptin in 22 pazienti e Vildagliptin in un paziente su 23.

Nessuno dei soggetti arruolati aveva presentato episodi di scompenso cardiaco, disfunzione diastolica, cardiopatia dilatativa, insufficienza epatica o renale, diatesi allergica.

Come terzo step della terapia è stato aggiunto il Pioglitazone ed è stato valutato l'andamento del compenso metabolico, del peso corporeo, la tollerabilità individuale dei farmaci e l'eventuale comparsa di eventi avversi, come descritto dalle rispettive schede tecniche. A tale scopo tutti i soggetti in studio sono stati sottoposti a valutazione clinica complessiva e di laboratorio ad inizio e fine trattamento, durato oltre 12 mesi. Particolare attenzione è stata posta all'esame del fondo oculare (per ricerca di eventuale edema maculare) e all'esame neurologico o all'insorgenza di parestesie o dolore riferiti spontaneamente dai soggetti.

I risultati sono espressi come Media + DS ed i parametri sono stati confrontati con *t* test di Student per dati appaiati. Il valore minimo di significatività statistica considerato è stato per $p < 0,05$. Nella selezione dei pazienti sono stati rispettati i principi etici della dichiarazione di Helsinki.

Risultati

Le caratteristiche salienti della casistica sono descritte nella tabella 1. I dosaggi di metformina e pioglitazone utilizzati sono espressi in tabella 1.

La gliptina aggiunta in terapia alla metformina è stata: sitagliptin 100 mg in 22/23 pazienti, e vildagliptin 50 mg x 2/die in un paziente.

L'HbA1c media prima dell'inizio della triplice terapia era di 8,34% +0,97 e dopo 13,4 + 6,4 mesi di trattamento ha raggiunto un valore di 7,01% +0,59 ($p < 0,05$) con una dose media di pioglitazone di 15,3+3,5 mg/die (range 7,5 – 30).

Più analiticamente, anche se complessivamente i soggetti studiati hanno fatto registrare un miglioramento dei valori di HbA1c, il target $< 7\%$ è stato raggiunto da 13/23 pazienti (56,5%), mentre altri 5/23 (21,7%) avevano raggiunto un valore compreso tra 7 e 7,5%.

Il peso corporeo ha fatto registrare un andamento variabile. Infatti in 1 solo soggetto non vi è stata variazione, in 7 soggetti vi è stato un aumento medio di 5,57 kg (range 1-7 kg) ed in 16 soggetti una riduzione media di 4,47 kg (range 1-10 kg).

La metformina è stata utilizzata in dosi di 3 gr/die, superiori a quelle usualmente utilizzate, in 13 soggetti, mentre in soli 3 pazienti la dose è stata mantenuta a 500 mg/die per parziale intolleranza gastro-intestinale.

Non sono stati registrati effetti collaterali come edema maculare, disturbi neurologici, fratture patologiche o disturbi vescicali. Solo un soggetto presentava parestesie, per altro preesistenti al triplice trattamento.

Dopo l'aggiunta in terapia del Pioglitazone è stato inoltre valutato lo score Q (QuED-Study), come indicatore validato della qualità delle cure⁽⁸⁾, ottenendo il punteggio medio di 36,9+4,6. Tale valore è di tutto rispetto se comparato al punteggio ottenuto da 65 Centri di Diabetologia italiani partecipanti allo studio Quasar (range da 16,5 +7,5 a 29,1 + 6,3)⁽⁹⁾.

Discussione

L'associazione terapeutica oggetto di questa analisi è descritta negli Standard Italiani di Cura per il Diabete 2010, a cura di AMD e SID⁽²⁾, così come nella Consensus ADA/EASD⁽³⁾ e nel documento tecnico IDF sull'iperglicemia post-prandiale⁽⁴⁾.

I dati da noi osservati dopo aggiunta di pioglitazone in questa piccola serie di pazienti diabetici tipo 2, scompensati e già trattati con Metformina e un inibitore dei DPP-4, in triplice associazione, è risultata vantaggiosa perché ha consentito di raggiungere un miglior target terapeutico in tutti i soggetti studiati, sebbene di entità differente, come evidenziato dall'analisi dettagliata in tabella 1 di due differenti target raggiunti: HbA1c $< 7\%$ (56,5 % dei casi) o compreso tra 7 e 7,5 % (25,7 % dei casi).

Anche il comportamento del peso corporeo non ha avuto un andamento univoco, perché nell'intero gruppo si sono selezionati spontaneamente due cluster di pazienti e cioè uno con incremento del peso corporeo (5,6 Kg in media nel 30,4% dei casi) e l'altro con riduzione (4,5 Kg in media nel 69,6% dei casi). Questo dato è di particolare interesse in considerazione del fatto che è ben noto e previsto per Pio (descritto anche in scheda tecnica) un incremento di peso corporeo compreso tra 2 e 4 kg, che probabilmente l'effetto neutro/favorevole sul peso dei DPP-4i⁽⁷⁾ può aver almeno in parte controbilanciato.

Come è noto per gli analoghi del GLP1 e per i DPP-4i è descritto un rischio di ipoglicemia particolarmente basso ed un effetto neutro sul peso corporeo⁽⁷⁾. In un recente trial clinico su pazienti con T2DM non controllati con sola metformina, randomizzati in due bracci di trattamento add-on, con pioglitazone o sitagliptin, si è osservato un effetto sovrapponibile su HbA1c tra i due bracci ma si è registrata una riduzione di peso solo nel braccio sitagliptin⁽¹⁰⁾. I nostri dati concordano con queste osservazioni sia per quel che riguarda il peso corporeo che per l'assenza di episodi di ipoglicemia.

Altri effetti dei gliptazoni li rendono interessanti e utili nella terapia del T2DM: gli effetti extrapancreatici, quali le caratteristiche neuro-protettive⁽¹¹⁾, l'azione

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti in triplice terapia.

N	scsso	Nazionalità	Età (anni)	DD (anni)	BMI (kg/m ²)	HbA1c PP (%)	HbA1c FFU (%)	Dose TZD	Peso B (kg)	Peso FFU (kg)	Durata Pio (mesi)	Δ Peso (1) (kg)	MET (gr/die)
1	F	I	39	3	33	8,2	7,9	7,5	83	89	11	+6	3
2	F	MA	51	4	38	7,9	7,1	15	96	103	21	+5	2,85
3	F	I	65	5	31	8,1	7,1	15	82	79	16	-3	1,7
4	F	I	73	7	33,2	8,1	6,3	15	95	85	29	-10	3
5	F	I	63	4	33	7,5	6,5	15	82	80	14	-2	0,5
6	M	I	63	15	33	7,7	6,8	15	120	102	12	-12	3
7	M	MA	49	11	29	8	6,5	15	85	80	9	-5	3
8	F	MA	57	3	32	8,6	7,5	15	84	83	8	-1	0,5
9	M	I	59	9	26	9,7	7,8	15	77	78	2	+1	0,5
10	F	I	60	18	29,3	11,6	7,8	15	80	74	6	-6	1,5
11	M	I	54	6	27,7	8,2	6,7	15	89	83	20	-6	3
12	M	I	53	1	28	8	6,6	15	96	94	5	-2	1,5
13	M	MA	55	1	19,7	8	6,9	15	56	55	22	-1	3
14	F	I	62	6	36	7,6	6,1	15	90	90	9	0	0,5
15	F	I	64	12	24	7,8	6,7	15	56	54	9	-2	3
16	M	I	70	14	28	7,6	6,6	15	69	76	21	+7	3
17	M	LK	63	13	23,9	8,4	6,5	15	76	70	13	-6	3
18	M	R	53	4	31	8,6	8,4	15	97	104	9	+7	3
19	M	CF	46	5	29	9,5	7,1	15	86	92	18	+6	3
20	M	MA	63	2	26	9,3	6,4	15	68	75	12	+7	3
21	M	MA	52	13	26	7,3	6,8	15	86	81	20	-5	3
22	M	I	80	3	29	7	7,8	30	85	84	15	-1	1,5
23	F	I	66	18	21	9,3	7,5	15	53	48	8	-5	1,5
Media			59,1	7,6	28,9	8,3	7,0	15,3	82,2	80,8	13,4		2,2
DS			8,95	5,28	4,39	0,97	0,59	3,48	14,7	14,2	6,4		1,07

DD= Durata nota di Diabete; PP= Pre Pioglitazone; FFU= a Fine Follow-Up; Pio= Pioglitazone; MET= Metformina; B = al Basale
CF= Centrafrica, I = Italia, LK= Sri Lanka, MA=Marocco, R= Romania,

Δ = Variazione di peso: in 1 soggetto non vi è stata variazione; in 7 soggetti vi è stato un aumento medio di 5,57 kg (range 1-7 kg) e in 16 soggetti una riduzione media di 4,47 kg (range 1-10 kg).

antinfiammatoria⁽¹¹⁾, la riduzione della Insulino-Resistenza in soggetti con fenotipo caratterizzato da elevata Insulino-Resistenza, come nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD)^(12,13); un effetto sinergico del pioglitazone con losartan sulla vasocostrizione, con potenziamento dell'effetto ipotensivante⁽¹⁴⁾ e antinfiammatorio in associazione con candesartan⁽⁵⁾, o ancora un'azione protettiva a livello miocardico, con riduzione dell'apoptosi miocardica in corso di ischemia⁽¹⁵⁾. Ulteriori effetti extraglicemici di un certo interesse sono documentati in studi sugli animali, dove Pio esercita un buon controllo del dolore neuropatico, attraverso la rimozione

dei radicali liberi e l'inibizione del tumor necrosis factor-α (TNF-α) e dell'interleukina-6^(16,17). Di particolare interesse è il buon risultato ottenuto nei migranti, appartenenti a diverse etnie, spesso caratterizzate da elevata insulino-resistenza.

In conclusione, la nostra esperienza, sebbene condotta su di un piccolo campione di diabetici tipo 2, conferma la validità della triplice associazione con metformina, DPP-4i e Pioglitazone, per raggiungere il target terapeutico, in piena concordanza con il concetto di fenotipizzazione del trattamento^(18,19). Va sottolineato che il dato dello Score Q è risultato particolarmente alto, indicando

una buona qualità di cura complessiva, sostenuta sia dal gradimento dei pazienti per aver praticato una terapia solo per via orale, sia per la minore necessità di un autocontrollo talvolta poco accettato, ed ancora per non aver lamentato alcun episodio di ipoglicemia. Ancora una considerazione di ordine economico, in quanto tanto la ridotta necessità di ricorrere all'autocontrollo glicemico domiciliare quanto l'assenza di episodi di ipoglicemia, risultano estremamente vantaggiosi sia per il contenimento dei costi diretti (devices, accessi all'emergenza, ricorso al 118, ecc) che per quelli indiretti (assenza dal lavoro dei pazienti ed eventualmente dei familiari)

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
2. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010 – AMD. www.aemmedi.it/files/Linee-guida.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; 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 Jun;35(6):1364-79. doi: 10.2337/dc12-0413. Apr 19 Epub 2012.
4. International Diabetes Federation 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>
5. Suzuki H., Sakamoto M, Hayashi T, Iuchi H, Ohashi K, Isaka T, Sakamoto N, Kayama Y, Tojo K, Yasuda T, Shimomura I. Significance of combination therapy with an insulin sensitizer and a DPP-4(dipeptidyl peptidase-4) inhibitor. *Nihon Rinsho*; 71(3): 555-62, 2013.
6. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, Nadler JL. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta*; 301(1-2):65-77, 2000.
7. AMD-SID: documento di expert opinion - Ruolo degli inibitori della Di-Peptidil-Peptidasi 4 (DPP4-I) nel trattamento del diabete mellito tipo 2. http://www.aemmedi.it/files/pdf/Ruolo%20DPP4i_13_01_13.pdf
8. De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A & QuED (Quality of Care and Outcomes in Type 2 Diabetes) Study Group. Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the QuED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*;18(1):57-65, 2008.
9. Rossi MCE, Lucisano G, Comaschi M, Coscelli C, Cucinotta D, Di Blasi P, Bader G, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G, Nicolucci A. Quality of Diabetes Care Predicts the Development of Cardiovascular Events: Results of the AMD-QUASAR Study. *Diabetes Care*; 34:347-352, 2011.
10. Chawla S, Kaushik N, Singh NP, Ghosh RK, Saxena A. Effect of addition of either sitagliptin or pioglitazone in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus on metformin: A randomized controlled trial. *J Pharmacol Pharmacother*; 4(1):27-32, 2013.
11. Yonutas HM, Sullivan PG. Targeting PPAR isoforms following CNS Injury. *Curr Drug Targets*; 14(7):733-42, 2013.
12. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*; 13:1813-26, 2008.
13. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):329-41, 2013.
14. Kong X, Ma MZ, Qin L, Zhang Y, Li XY, Wang GD, Su Q, Zhang DY. Pioglitazone enhances the blood pressure-lowering effect of losartan via synergistic attenuation of angiotensin II-induced vasoconstriction. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013 May 15. [Epub ahead of print]
15. Wang H, Ye P, Li Y, Li ZB, Wang L. Effects of pioglitazone on TGFbeta1 expression in ischemia/reperfusion injury myocardium of rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 29(1):1-4, 2013.
16. Sands ML., Franklin GM., Sheyterly SM., Hamman RF. Incidence of Distal Symmetric (sensory)Neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*; 20:322-329, 1997.
17. Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, Ozaki M, Kishioka S. Pioglitazone attenuates tactile allodynia and thermal hyperalgesia in mice subjected to peripheral nerve injury. *J. Pharmacol Sci*; 108(3):341-7, 2008.
18. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli A, on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing Treatment in Type 2 Diabetes: A Self-Monitoring of Blood Glucose Inclusive Innovative Approach. *Diabetes Technol Ther*; 14(4):373-8, 2012. Epub 2012 Jan 4.
19. Ceriello A, Candido R, De Micheli A, Esposito K, Gallo M, Gentile G, Medea G (for the SIMG). Personalisation of Therapy in Type 2 Diabetes. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2012/.

Diabete e demenza: studio sull'apprendimento spaziale negli anziani con diabete mellito di tipo 2



M. Turco¹, S. Finetto¹, P. Gelisio², M. Folin¹

teo.turco@gmail.com

¹ Dipartimento di Biologia, Università di Padova, Italia, ² U.O. Semplice di Diabetologia, ASL 12 Veneziana-Ospedale dell'Angelo-Mestre, Italia

Parole chiave: Diabete mellito di tipo 2; Demenza di Alzheimer, Memoria visuo-spaziale, Marker cognitivo

Key words: Diabetes mellitus type 2, Alzheimer's disease, Visual-spatial memory, Cognitive marker

Riassunto

Il Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2) è associato ad un più accelerato declino cognitivo negli anziani e ad una progressione più veloce da MCI a demenza. L'obiettivo dello studio è quello di individuare, tramite valutazione neuropsicologica, un marker

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.