

Le news di questo numero

tratte dal sito AMD www.infodiabetes.it

a cura di Marco Gallo
mgallo4@cittadellasalute.to.it

SCDU Endocrinologia Oncologica,
Azienda Ospedaliera Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

Il Giornale di AMD, 2014;17:264-267



Neuropatia autonoma e periferica

Comuni le difficoltà di svuotamento vescicale nelle donne diabetiche

28 maggio 2004 – Secondo un recente studio prospettico, le donne affette da diabete di tipo 2 hanno una frequenza di quasi cinque volte superiore, rispetto alle donne non diabetiche, di soffrire di difficoltà di svuotamento vescicale non diagnosticata.

Lo studio, pubblicato su *Diabetes Care* e condotto dall'équipe del Dott. Hong-Jeng Yu (Taipei, Taiwan), è stato effettuato su 338 donne (176 diabetiche e 162 controlli di pari età e non affetti da diabete) seguite ambulatorialmente tra luglio 2001 e giugno 2003. Le pazienti hanno compilato un questionario anamnestico e sono state sottoposte a uroflussimetria e a cateterizzazione o a ecografia addominale al termine della minzione, per la valutazione del residuo vescicale. Sono stati definiti patologici un residuo vescicale non inferiore a 100ml su almeno due determinazioni e una velocità massima di flusso inferiore a 12 ml/s.

Le donne diabetiche hanno riportato una frequenza nettamente maggiore di difficoltà di svuotamento della vescica, rispetto ai soggetti di controllo (22,2% vs 5,6%; odds ratio 4,8). I ricercatori sottolineano l'importanza di ricercare tale condizione nelle pazienti diabetiche.

Diabetes Care 2004;27:988-989.

Funzione autonoma cardiaca: effetti protettivi di un buon compenso glicemico a lungo termine

31 maggio 2004 – Uno studio condotto da ricercatori norvegesi (Dott. Jakob R. Larsen e coll., Oslo) conferma l'efficacia di un buon compenso glicemico a lungo termine sulla funzione autonoma cardiaca nei soggetti affetti da diabete di tipo 1.

I ricercatori hanno seguito per 18 anni 39 soggetti diabetiche di tipo 1, in trattamento insulinico intensivo da 14 anni, valutandone il compenso glicemico sulla base dei valori di emoglobina glicata (HbA1c). La neuropatia vegetativa cardiaca è stata valutata mediante i test standard, compresi la risposta della frequenza cardiaca al 'deep breathing', il tilt test, la manovra di Valsalva e la valutazione della capacità massima di eserci-

zio. I soggetti della coorte con un'HbA1c <8,4%, durante i 18 anni dello studio, hanno dimostrato un'importante associazione con la conservazione di indici migliori, rispetto a quelli con concentrazioni di HbA1c superiori; la variabilità di frequenza cardiaca in corso di 'deep breathing', nei primi, è risultata del 40%, mentre solamente del 19,9% nei secondi (p=0,005). In maniera analoga, i soggetti con un compenso migliore hanno presentato una frequenza cardiaca minima notturna inferiore (p=0,039), e un superiore aumento in corso di esercizio massimale (p=0,001).

La disfunzione neurovegetativa cardiaca aumenta il rischio di eventi fatali nei soggetti diabetiche, e un compenso glicemico scadente porrebbe pertanto soggetti affetti da diabete di tipo 1 a maggior rischio di mortalità.

Diabetes Care 2004;27:963-966.

Relazione tra neuropatia diabetica e fattori di rischio cardiovascolari

4 marzo 2005 – Un numero recente del *New England Medical Journal* ha pubblicato un originale lavoro prospettico del Dott. Solomon Tesfaye e coll. (Sheffield, UK)⁽¹⁾, dai risultati molto interessanti.

L'équipe ha valutato il ruolo dei fattori di rischio vascolari come marker predittivi per lo sviluppo di neuropatia diabetica in 1172 soggetti affetti da diabete di tipo 1, seguiti presso 31 centri partecipanti allo studio internazionale European Diabetes (EURODIAB) Prospective Complications Study. La presenza di neuropatia è stata determinata all'arruolamento e a distanza di alcuni anni (media +/- SD: 7,3 +/- 0,6 anni), mediante valutazione obiettiva, test della sensibilità e di funzionalità autonoma; parallelamente, sono stati rilevati e determinati presso un laboratorio centrale i parametri metabolici. Al follow-up, è stata osservata la presenza di neuropatia diabetica nel 23,5% dei soggetti privi di tale complicanza al momento dell'arruolamento. Dopo aggiustamento per i livelli di emoglobina glicosilata e la durata di malattia, sono risultati associati alla presenza di neuropatia, in modo statisticamente significativo, i seguenti fattori: livelli elevati di colesterolo totale, LDL e dei trigliceridi; del fattore di von Willebrand; del tasso di escrezione urinaria dell'albumina; un BMI elevato; la presenza di ipertensione arteriosa; il fumo. La presenza di malattia cardiovascolare al momento dell'arruolamento si associava a un rischio di neuropatia raddoppiato, indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolare indagati.

Lo studio pare quindi mettere in correlazione fattori di rischio di patologia cardiovascolare potenzialmente modificabili con lo sviluppo della neuropatia, fino ad ora ritenuta espressione prevalente del compenso glicemico. Gli autori ipotizzano che l'elemento alla base delle due complicanze sia il danno endoteliale derivante dall'insulinoresistenza, e sottolineano l'importanza del controllo pressorio, oltre che nella gestione della nefropatia e della retinopatia, anche in quello della neuropatia diabetica. La discussione viene ripresa nell'editoriale dei Dott. Bruce A. Perkins e Vera Bril (Toronto, Canada)⁽²⁾.

1) *N Engl J Med* 2005;352(4):341-350.

2) *N Engl J Med*. 2005;352(4):408-9.

Integrazione di carnitina nel trattamento della neuropatia diabetica

11 marzo 2005 – La valutazione dei risultati provenienti da due studi randomizzati e controllati verso placebo, di recente pubblicazione su *Diabetes Care*, sembra suggerire un ruolo a favore dell'integrazione di carnitina nel trattamento della neuropatia diabetica.

L'analisi, condotta dal Dott. Anders A.F. Sima (Detroit, Michigan, USA), ha valutato gli effetti di una supplementazione di L-acetil-carnitina alla dose di 500 o 1000/die (tre volte/die), condotta per 52 settimane su circa 1300 soggetti diabetici, utilizzando come parametri la morfometria del nervo surale (valutata biotopicamente), la velocità di conduzione nervosa, le soglie di sensibilità vibratoria, un punteggio di sintomatologia soggettiva e una scala di percezione del dolore.

I risultati dello studio indicano che l'assunzione di carnitina risultava associata alla riduzione della sintomatologia dolorosa (soprattutto nei soggetti trattati alla dose di 1000 mg tid) a partire dalla 26a settimana di terapia, stimolando la rigenerazione delle fibre nervose e il recupero della sensibilità vibratoria, in maniera superiore rispetto al placebo; non è stata invece osservata una differenza significativa della velocità di conduzione nervosa.

La riduzione della sintomatologia dolorosa era osservabile soprattutto nei soggetti con un diabete di tipo 2 di recente insorgenza, con un compenso glicemico sub-ottimale e un'adeguata compliance terapeutica. Sono richiesti comunque degli studi clinici di maggiore durata per valutare l'indicazione alla supplementazione di carnitina nel trattamento di questa complicanza.

Diabetes Care 2005; 28:96-101.

Trattamento di associazione con nortriptilina e gabapentin nella neuropatia diabetica più efficace delle rispettive monoterapie

14 dicembre 2009 – La neuropatia rappresenta forse la complicanza diabetica meno studiata, nei confronti della quale i risultati delle terapie sono meno soddisfacenti. I farmaci impiegati nel suo trattamento mostrano un'attività parziale, con reazioni avverse che ne limitano l'utilizzo alle dosi più efficaci.

Uno studio in doppio cieco con cross-over, pubblicato su *Lancet*, ha testato l'efficacia e la tollerabilità di una terapia di associazione con nortriptilina e gabapentin, confrontandola con le due molecole in monoterapia. Allo scopo, il Prof. Ian Gilron e coll. (Kingston, Ontario; Canada) hanno arruolato 56 soggetti affetti da polineuropatia diabetica o post-erpetica con una sintomatologia dolorosa stimata ≥ 4 su una scala da 0 a 10. Lo studio, condotto presso un unico centro canadese, ha avuto una durata di circa 3 anni (dal 2004 al 2007), arruolando soggetti secondo un disegno 1:1:1, con nortriptilina, gabapentin o la loro associazione. Ogni gruppo ha ricevuto, in tre periodi sequenziali differenti della durata di 6 settimane, ciascuna soluzione terapeutica. La posologia di ciascun farmaco è stata aumentata progressivamente fino a quella massima tollerata, valutando come outcome principale (in intention-to-treat) il punteggio medio relativo al dolore.

I pazienti che hanno completato tutti e tre i periodi di trattamento sono stati 45, con un punteggio medio di dolore al basale di 5,4 (IC 95% da 5,0 a 5,8). Alla massima posologia tollerata, il punteggio medio è sceso a 3,2 (IC 95% da 2,5 a 3,8) per il gabapentin, a 2,9 (IC 95% da 2,4 a 3,4) per la nortriptilina e a 2,3 (IC 95% da 1,8 a 2,8) per l'associazione delle due molecole. La riduzione del punteggio con il trattamento combinato è risultata significativa sia nei confronti della monoterapia con gabapentin ($-0,9$; IC 95% da $-1,4$ a $-0,3$; $p = 0,001$) sia di quella con nortriptilina ($-0,6$; IC 95% da $-1,1$ a $-0,1$; $p = 0,02$). La reazione avversa più frequente è risultata la secchezza delle fauci, più frequente nel trattamento con l'antidepressivo ($p < 0,0001$) o con quello di associazione ($p < 0,0001$), rispetto alla monoterapia con gabapentin. Non sono invece state registrate reazioni avverse di tipo severo, nel corso del trial.

Gli autori raccomandano l'associazione delle due molecole nei soggetti con neuropatia dolorosa che presentano una risposta parziale alla monoterapia con una di esse; auspicano inoltre la conduzione di altri trial su trattamenti combinati con farmaci di tipo differente.

Lancet 2009;374(9697):1252-1261.

Trattamento farmacologico del dolore neuropatico: aggiornamento delle linee-guida NICE

11 giugno 2010 – Le linee-guida NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) sono documenti inerenti il trattamento e la gestione di specifiche condizioni e patologie, destinati agli operatori sanitari del Galles e dell'Inghilterra. Col passare del tempo, alle raccomandazioni di questo ente è stata riconosciuta un'autorevolezza tale da renderle punto di riferimento anche per i sistemi sanitari non britannici.

Nel marzo scorso sono state pubblicate le nuove linee-guida NICE per il trattamento farmacologico del dolore neuropatico nell'adulto. Viene definito come neuropatico il dolore conseguente al danno o alla disfunzione delle vie nervose (del sistema periferico o di quello centrale) deputate alla trasmissione della sintomatologia dolorosa; tipici esempi sono la neuropatia post-herpetica, la nevralgia del trigemino e la neuropatia diabetica. Il dolore neuropatico, in grado di condizionare sfavorevolmente la qualità della vita delle persone che ne sono affette, è tipicamente resistente ai trattamenti antidolorifici standard; spesso è necessario ricorrere all'associazione di più farmaci, ma le scelte della molecola iniziale, della posologia o della sequenza ottimale d'impiego restano controverse. Le linee-guida disponibili sono spesso sfuggenti su tale questione, e raramente prendono in considerazione aspetti relativi al rapporto costo-efficacia. Il nuovo documento del NICE ha cercato di sopperire a tali limiti, emanando raccomandazioni rivolte espressamente alla 'primary' e alla 'secondary care' della neuropatia dolorosa degli adulti (escludendo pertanto i contesti clinici specialistici).

Tra i temi trattati, oltre a quelli relativi alla valutazione dei pazienti e all'invio a valutazione specialistica, viene sottolineato di prendere in considerazione, nella scelta di un trattamento farmacologico, la vulnerabilità del soggetto alle possibili reazioni avverse alla molecola (legata ad esempio alla presenza di comorbilità), le preferenze e lo stile di vita del

paziente, la sicurezza del farmaco, eventuali disturbi psichici (quali ansia e/o depressione), i trattamenti concomitanti e gli aspetti relativi ai costi.

Poste tali premesse, nella terapia di prima linea della neuropatia dolorosa viene raccomandato l'impiego dell'amitriptilina (titolando gradualmente la dose da 10 a 75 mg/die) o del pregabalin (da 150 a 600 mg/die, in due somministrazioni); un'espressa eccezione è costituita dalla neuropatia diabetica, per la quale viene raccomandato l'utilizzo in prima battuta della duloxetina (da 60 a 120 mg/die), riservando l'amitriptilina (o in alternativa l'imipramina o la nortriptilina) ai soggetti con controindicazioni alla duloxetina. Per il trattamento di seconda linea viene consigliata la sostituzione o l'associazione della molecola utilizzata con uno degli altri farmaci nominati. In caso d'insuccesso, in attesa d'inviare il paziente a valutazione specialistica, viene suggerito l'uso del tramadolo per os (50-100 mg ogni 4 ore, fino a un massimo di 400 mg/die) o della lidocaina per via topica, da soli o in associazione con le molecole di prima e seconda linea. Per quanto riguarda gli altri oppioidi, il loro impiego viene riservato ai contesti specialistici.

Linee-guida NICE – Neuropathic pain - The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG96FullGuidance.pdf>.

Acido alfa-lipoico nella neuropatia diabetica: utile, inutile o dannoso?

2 dicembre 2011 – La polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale (PSSD), la forma più comune di neuropatia diabetica, è una condizione progressiva cronica che si associa a importanti morbidità, al peggioramento della qualità della vita e ad aumentata mortalità. L'intensificazione del compenso glicemico e gli interventi multifattoriali sui fattori di rischio cardiovascolari si rivelano spesso insufficienti a rallentare la progressione di tale complicanza. Per il suo trattamento vengono utilizzati farmaci sintomatici (agenti sulla manifestazione clinica della patologia) e approcci terapeutici rivolti ai meccanismi patogenetici della neuropatia, rivelatisi molto spesso deludenti (inibitori dell'aldoso reduttasi, della protein chinasi C-beta, fattori di crescita, antiossidanti). Tra le difficoltà nel disegno degli studi clinici volti a valutare l'efficacia dei trattamenti vi è la disomogeneità dei pazienti arruolati (in termini di manifestazioni neuropatiche o di compenso glico-metabolico), la scelta degli endpoint e la breve durata del follow-up.

La rivista *Diabetes Care* ha di recente pubblicato i risultati dello studio NATHAN-1 (The Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy), volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'assunzione protratta dell'antiossidante acido alfa-lipoico per via orale nella PSSD da lieve a moderata su una vasta popolazione di pazienti⁽¹⁾. Si è trattato di uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, per gruppi paralleli, su 460 individui, trattati con 600 mg/die di acido alfa-lipoico o con placebo. Lo studio non ha dimostrato differenze statisticamente significative di efficacia, tra i pazienti del braccio attivo e quelli del placebo, relativamente all'endpoint principale dello studio: un punteggio composito derivato dall'associazione del Neuropathy Impairment Score - Lower Limbs [NIS-LL] più sette test neurofisiologici ($p = 0,1$). Sono state peraltro evidenziate differenze significative per vari indi-

ci individuati come endpoint secondari (NIS, NIS-LL da solo, conduzione nervosa, test sensitivi quantitativi), anch'essi con rilevanza clinica. La tollerabilità dei due trattamenti è risultata simile, con percentuali elevate di eventi avversi gravi sia nel gruppo trattato con acido alfa-lipoico (38%) sia in quello con placebo (28%). Secondo gli autori, il fallimento relativo all'endpoint principale era dovuto al basso tasso di peggioramento clinico nel braccio di controllo, malgrado la lunga durata del follow-up, che avrebbe attenuato la differenza tra le due strategie terapeutiche. Resta la perplessità legata a un ulteriore fallimento di un tentativo terapeutico rivolto ai processi patogenetici di questa comune complicanza diabetica.

Forse non casualmente, sullo stesso numero della rivista è pubblicato un case-report del Dott. Enrico Bresciani (Manerbio, Italia) e coll. nel quale s'ipotizza che proprio l'assunzione di acido alfa-lipoico possa essere stata responsabile dell'induzione di una risposta autoimmune anti-insulina, alla base di un quadro di ipoglicemie ripetute, in una donna caucasica di 70 anni⁽²⁾. Tale condizione autoimmune è stata spesso descritta in soggetti giapponesi, mentre è particolarmente rara in Occidente.

- 1) *Diabetes Care* 2011;34(9):2054-2060.
- 2) *Diabetes Care* 2011;34(9):e146.

Acidosi lattica e metformina

Metformina e acidosi lattica nel Fremantle Diabetes Study

8 settembre 2008 – Il rischio di acidosi lattica rappresenta la maggiore preoccupazione avvertita dai diabetologi nel trattamento dei loro pazienti con metformina; anche se gran parte dei casi segnalati riguardava l'altra biguanide (la ben più tossica fenformina), il timore di tale evento continua ad accompagnare le scelte terapeutiche.

Un gruppo di ricercatori (Dott. Niklaus Kamber e coll.) ha pubblicato sul *Medical Journal of Australia* i risultati di un'analisi volta a stabilire l'incidenza di acidosi lattica nei 1279 pazienti affetti da diabete di tipo 2 (con particolare attenzione a quelli trattati con metformina) del Fremantle Diabetes Study, un trial osservazionale longitudinale relativo a oltre 120.000 abitanti dell'Australia Occidentale.

Lo studio riguardava il periodo compreso tra il 1993 e il 2006, e ha utilizzato i database ospedalieri che riportavano le cause di ricovero. Il 33,3% dei soggetti diabetici ricoverati stava assumendo metformina, molti dei quali in presenza di controindicazioni (23,1%). Nel corso dei 12.466 anni-paziente di osservazione sono stati registrati 5 casi di acidosi lattica confermata, tutti con almeno un altro fattore di rischio per tale complicanza acuta (es. shock cardiogeno o insufficienza renale).

La differenza d'incidenza di acidosi lattica tra i pazienti trattati con metformina e quelli che non assumevano il farmaco non è risultata significativa ($p=0,4$), a indicare come tale molecola non sembri aumentare il rischio di questa complicanza nei diabetici di tipo 2 (rara, ma più frequente nei soggetti di età più avanzata e con una maggiore durata di malattia), persino in presenza di altri fattori precipitanti noti.

MJA 2008;188(8):446-449.

Insufficienza cardiaca e acidosi lattica: reali controindicazioni all'utilizzo della metformina?

9 dicembre 2010 – L'unica reale controindicazione all'impiego della metformina è costituita dalle condizioni a rischio di precipitare l'insorgenza di acidosi lattica, temuta complicanza a evoluzione spesso fatale che si ritiene possa essere favorita dall'utilizzo della biguanide; tra queste condizioni, l'insufficienza renale e l'insufficienza cardiaca congestizia. Diversi studi hanno tuttavia posto in discussione la causalità di tale relazione.

Tra quelli più recenti, uno studio di coorte svedese della Dott.ssa Charlotte Anderson e coll. (Hellerup, Danimarca) (1) ha valutato l'associazione tra il rischio di mortalità per tutte le cause e vari schemi antidiabetici impiegati in quasi 11.000 soggetti diabetici d'età ≥ 30 anni ricoverati per scompenso cardiaco nel periodo compreso tra il 1997 e il 2006, e seguiti negli anni successivi (mediana di osservazione: 844 giorni). Gli autori hanno registrato una mortalità complessiva del 57%; utilizzando la monoterapia con sulfoniluree come riferimento, hanno riscontrato dei tassi di hazard ratio (HR) aggiustati di mortalità per tutte le cause pari a 0,85 per la metformina da sola (IC 95% da 0,75 a 0,98; $p=0,02$), di 0,89 per l'associazione metformina+sulfonilurea ($p=0,003$), di 0,96 per quella metformina+insulina ($p=0,6$), di 0,94 per la triplice associazione di metformina+insulina+sulfonilurea ($p=0,5$), di 0,97 per sulfonilurea+insulina ($p=0,5$) e di 1,14 per la sola insulina ($p=0,0001$). L'utilizzo di metformina, in sostanza, è risultato associato a un tasso di mortalità inferiore, rispetto alle altre terapie.

A conclusioni analoghe pervengono il Dott. David Aguilar e coll. (Houston, Texas; USA) in un altro articolo (2), nel quale avevano voluto valutare quale fosse risultato il miglior trattamento antidiabetico in una popolazione di 6185 soggetti ambulatoriali affetti da diabete e da insufficienza cardiaca.

Con un follow-up di due anni, gli autori hanno riscontrato una mortalità del 15,8% tra i soggetti trattati con metformina, rispetto al 25,5% di quelli trattati senza la biguanide ($p < 0,001$), con un tasso di ricoveri (per scompenso cardiaco o per tutte le cause) non significativamente diverso tra i due gruppi d'individui. Anche questo studio è osservazionale, e gli autori sottolineano la necessità di valutare la terapia ottimale per i pazienti diabetici affetti da insufficienza cardiaca nell'ambito di trial prospettici.

Un ulteriore articolo, pubblicato dal Dott. John N Harvey e coll. (Cardiff, Galles; Regno Unito) (3), sembra dar manforte alle osservazioni precedenti. Gli autori hanno valutato la relazione tra prescrizione di metformina e incidenza di acidosi lattica, valutata partendo dalle misurazioni della lattatemia effettuate presso un singolo ospedale locale. L'incidenza di acidosi lattica è risultata maggiore rispetto alle analisi basate sulle codifiche di dimissione nelle cartelle ospedaliere, con dei tassi più elevati tra i soggetti diabetici rispetto ai non diabetici; in questa popolazione, tuttavia, non si sono osservate differenze sulla base dell'assunzione o meno di metformina, anche dopo correzione per la presenza di disturbi cardiorespiratori. Tra le cause più comuni, identificate quali fattori precipitanti, gli autori sottolineano la presenza di patologie cardiorespiratorie acute, d'insufficienza renale acuta e di sepsi; età ($p = 0,01$), insufficienza renale acuta ($p = 0,015$) e sepsi ($p = 0,005$) sono risultate associate in maniera significativa alla mortalità. Secondo questi articoli, il rischio di acidosi lattica attribuito alla metformina sarebbe largamente sovrastimato, essendo il diabete in sé, e non la terapia con il farmaco, il principale fattore di rischio per l'insorgenza di tale complicanza.

1) Diabetologia 2010;53(12):2546-2553.

2) Circ Heart Fail. 2011 Jan;4(1):53-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556.

3) Clin Endocrinol (Oxf) 2010 Oct 11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03891.x. [Epub ahead of print].

