



*Rivista
dell'Associazione
Medici
Diabetologi*

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Rivista trimestrale

Proprietà della testata

AMD
Associazione Medici Diabetologi

Direzione

Il Giornale di AMD
Viale delle Milizie, 96 – 00192 Roma
segreteria@aemmedi.it

**Direttore Responsabile
Editor in Chief**

Sandro Gentile
s.gentile1949@gmail.com

Editors

Paolo Di Bartolo (RA)
Giuseppe Marelli (MB)
Massimo Michelini (RE)
Giuseppina Russo (ME)

Co-Editors

Maria Linda Casagrande (UD)
Andrea Da Porto (UD)
Stefano De Riu (SA)
Iole Gaeta (NA)
Ada Maffettone (NA)

Coordinamento Editoriale

Cristina Ferrero (Roma)
segreteria@aemmedi.it
Antonio Esposito (NA)
giornale@aemmedi.it

Editore

Casa Editrice Idelson-Gnocchi s.r.l.
Via M. Pietravalle, 85
80131 Napoli
info@idelsongnocchi.it
www.idelsongnocchi.it

Registrazione del Tribunale di Napoli
n. 4982 del 17.07.1998

Consiglio Direttivo AMD

Presidente

Antonio Ceriello (Barcellona)

Vice-Presidente

Nicoletta Musacchio (MI)

Consiglieri

Vincenzo Armentano (NA)
Maria Calabrese (PO)
Francesco Calcaterra (VI)
Francesco Chiaramonte (Roma)
Giuliana La Penna (PE)
Sergio Leotta (Roma)
Luca Lione (SV)
Maria Chantal Ponziani (NO)
Gaudenzio Stagno (RC)

Segretario

Katherine Esposito (NA)

Presidenti Regionali

Abruzzo: P. Di Berardino
Basilicata: A. Venezia
Calabria: E. Dal Moro
Campania: A. Botta
Emilia-Romagna: R. Cavani
Friuli-Venezia Giulia: M.A. Pellegrini
Lazio: R. Giordano
Liguria: A. Aglialoro
Lombardia: A. Cimino
Marche: M. Sudano
Molise: A. Aiello
Piemonte: L. Richiardi
Puglia: T.A.M. Marcone
Sardegna: A. Gigante
Sicilia: B. Nativo
Toscana: F. Baccetti
Umbria: C. Lalli
Veneto: A. Nogara

Rubriche

- Editoriali
- Articoli originali
- Reviews
- Standard di cura e Linee Guida
- Raccomandazioni e Documenti di Consenso
- Position Statements
- Case report
- News dalla letteratura
- News tematiche
- News SUBITO!
- Newsletter Rete di Ricerca
- Newsletter Annali
- Metodologia della Ricerca Clinica
- Short papers da Congressi Regionali
- Reports da Congressi
- Il Diabetologo e la pratica clinica
- Esperienze di Diabetologia Clinica

Temi

- Clinica e terapia del diabete e delle malattie metaboliche
- Clinical Competence
- Educazione terapeutica
- Epidemiologia
- Governo clinico
- HTA
- Metodologia e formazione
- Miglioramento e qualità dell'assistenza diabetologica
- Normative e Politica sanitaria
- Organizzazione e Modelli assistenziali
- PDSA
- Ricerca clinica, sanitaria e traslazionale
- Vita associativa AMD
- Associazionismo

AMD

il giornale di

Rivista dell'Associazione Medici Diabetologi

PERIODICO DI APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO, FORMAZIONE, MODELLI ASSISTENZIALI

Editoriale

- *Risultati della "Survey online" sul ruolo percepito dell'iperglicemia postprandiale*
A. Ceriello, M. Gallo

Reviews

- *Utilizzo delle incretine in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica*
A. Pacilli, A. Rauseo, A. Palena, R. Viti, G. D'Amico, M. Annese, S. Bacci, S. De Cosmo

Articoli originali

- *Neuropatia periferica e sua associazione con le altre complicanze del diabete*
C. Marino, A. Micheletti, V. Pasquini, A.R. Petrelli, A. Mastroianni, S. Arnone, L. Scionti

Case Report

- *Un esordio "complicato". Un caso di diagnosi tardiva in paziente con complicanze all'esordio*
A.R. Angioni, M.F. Mulas, M. Cossu, G. Madau, F. Mastinu

Esperienze di Diabetologia clinica

- *Indagine sulla soddisfazione del personale infermieristico nell'utilizzo di penne multidose di insulina in pazienti ricoverati in ospedale*
V. Pugni, M. Babini, E. Manicardi
- *Rischio di neuropatia autonoma e compenso metabolico nel diabete mellito tipo 1: il "valore aggiunto" dello screening precoce*
M. Conti, D. Gioia, V. Morici, F. Vassallo, E. Amodio
- *L'applicazione del Percorso Diagnostico Terapeutico del Diabete (PDTDM) in ospedale: risultati*
P. Marnini, M.G. Alberio, F. Ambrosini, M.D. Bianchi, A.M. Clerici, S. Donati, E. Duratorre, C. Ermolli Dajelli, C. Giunta, F. Golonia, A. Limido, G. Pavan, A. Salvatoni, C. Ultori, G. Veronesi, C. Romano, L. Bartalena

Editorial

- *Results of the online survey on the perceived role of postprandial hyperglycemia*
A. Ceriello, M. Gallo

Reviews

- *Incretin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease*
A. Pacilli, A. Rauseo, A. Palena, R. Viti, G. D'Amico, M. Annese, S. Bacci, S. De Cosmo

Original Articles

- *Peripheral neuropathy and its association with the other microvascular complications of diabetes*
C. Marino, A. Micheletti, V. Pasquini, A.R. Petrelli, A. Mastroianni, S. Arnone, L. Scionti

Case Report

- *An onset "complicated". A case of late diagnosis in patients with complicated diabetes*
A.R. Angioni, M.F. Mulas, M. Cossu, G. Madau, F. Mastinu

Clinic Diabetology Experiences

- *Survey on nursing staff satisfaction for the use of multidose insulin pens to inpatients*
V. Pugni, M. Babini, E. Manicardi
- *Risk of autonomic neuropathy and metabolic compensation in type 1 diabetes: the early screenings' added-value*
M. Conti, D. Gioia, V. Morici, F. Vassallo, E. Amodio
- *The application of Diagnostic Therapeutic Pathways (DTPDM) for in hospital diabetes: results*
P. Marnini, M.G. Alberio, F. Ambrosini, M.D. Bianchi, A.M. Clerici, S. Donati, E. Duratorre, C. Ermolli Dajelli, C. Giunta, F. Golonia, A. Limido, G. Pavan, A. Salvatoni, C. Ultori, G. Veronesi, C. Romano, L. Bartalena

• <i>L'acidosi lattica da metformina: una complicanza non rarissima</i> N. Iovine, A. Petrosino, G. Gigliotti, V. Busillo, M. Iovino, G. Bovi, L. Lucibelli	• <i>Lactic acidosis of metformin: a complication not rare</i> N. Iovine, A. Petrosino, G. Gigliotti, V. Busillo, M. Iovino, G. Bovi, L. Lucibelli
• <i>Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri antropometrici e pressori</i> E. Spreafico, E. Cimino, S. Frara, S. Bonfadini, S. Perra, P. Gamba, F. Paleari	• <i>Long-term effects of liraglutide on anthropometric parameters and blood pressure</i> E. Spreafico, E. Cimino, S. Frara, S. Bonfadini, S. Perra, P. Gamba, F. Paleari
Documenti di Consenso • <i>Appropriatezza prescrittiva degli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidase-4 (DDP-4i)</i> F. Tuccinardi, R. Assaloni, F. Strollo, G. Corigliano, A. Giancaterini, G. Magro, M.C. Ponziani	Consensus documents • <i>Prescription appropriateness of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4i)</i> F. Tuccinardi, R. Assaloni, F. Strollo, G. Corigliano, A. Giancaterini, G. Magro, M.C. Ponziani
Documento Tecnico-Scientifico • <i>Diagnosi precoce di Malattia Renale Cronica</i> V. Mastrilli	Technical-Scientific Document • <i>Early diagnosis of Chronic Renal Disease</i> V. Mastrilli
Newsletter Annali e Rete di Ricerca AMD • <i>Newsletter Annali AMD n. 9</i> • <i>Newsletter Rete di Ricerca n. 25</i>	Research Network AMD • <i>Newsletter Annals AMD n. 9</i> • <i>Newsletter Research Network AMD n. 25</i>
News dalla letteratura • <i>News tematiche</i> M. Gallo	News from Scientific Literature • <i>Topic News</i> M. Gallo

CORRIGE

Il Giornale di AMD 2014; 17:159-175

errata attribuzione del Consensus *I percorsi assistenziali ospedale-territorio* anche a



Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva

che deve pertanto ritenersi estranea al documento

In copertina (in senso antiorario dall'alto): Castagnola rossa, Seppiola, Ippocampi, Margherite di mare.

Le foto, donate al Giornale di AMD, sono di Marco Gargiulo.

Marco Gargiulo è nato nel 1968, subacqueo dal 1973, fotografo subacqueo dal 1979, Campione Italiano individuale FIPSAS di Fotografia Subacquea Digitale Reflex 2011, Campione Italiano individuale e per Società FIPSAS di Safari Fotografico Subacqueo Cat. ARA MASTER 2010.

www.marcogargiulo.com marco.gargiulo@novartis.com

I risultati della "survey online" sul ruolo percepito dell'iperglicemia postprandiale



A. Ceriello^{1,2}, M. Gallo³
mgallo4@cittadellasalute.to.it

¹Department of Endocrinology, Hospital Clinic de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain; ³SC Endocrinologia Oncologica DU - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Diabete mellito, Iperglicemia postprandiale, Automonitoraggio glicemico, Indagine

Key words: Diabetes mellitus, Postprandial hyperglycemia, Self-monitoring blood glucose, Survey

Il Giornale di AMD, 2014;17:205-209

Riassunto

Fino a non molti anni fa, gli obiettivi glicemici della terapia del diabete comprendevano pressoché esclusivamente la riduzione dei livelli di emoglobina glicata e il controllo della glicemia a digiuno. Malgrado il controllo dell'iperglicemia basale sia necessario, questo risulta generalmente insufficiente a garantire un compenso glicemico ottimale. Evidenze crescenti indicano che la riduzione delle escursioni glicemiche postprandiali costituisce un obiettivo forse addirittura più importante per raggiungere gli obiettivi previsti di HbA1c. Già nel 2007, l'International Diabetes Federation (IDF) aveva emanato delle linee guida specificamente rivolte a questo aspetto, affermando che l'iperglicemia postprandiale è dannosa e va contrastata attraverso strategie terapeutiche specifiche, farmacologiche e non. Questa nuova survey online ha consentito di effettuare un sondaggio dei diabetologi italiani sul ruolo percepito dell'iperglicemia postprandiale, sulle modalità della sua valutazione e sugli strumenti per contrastarla. Da questa survey emerge come la quasi totalità dei partecipanti ritenga fondamentale disporre di una corretta valutazione della glicemia postprandiale, nel proprio approccio quotidiano al paziente con diabete, attraverso un impiego razionale, intelligente e appropriato dell'automonitoraggio glicemico. Lo stile di vita e i farmaci attualmente disponibili possono fornire le risposte terapeutiche necessarie per affrontare efficacemente questo importante aspetto del compenso metabolico globale.

Summary

Till recently, glycemic goals of diabetes therapy included almost exclusively the reduction of the glycated haemoglobin levels and fasting blood glucose control. Although control of fasting hyperglycaemia is necessary, it is usually insufficient to obtain optimal glycaemic control. A growing body of evidence suggests that reducing postprandial plasma glucose excursions is as important, or perhaps more important for achieving HbA1c goals. Back in 2007, the International Diabetes Federation (IDF) issued guidelines specifically aimed at this aspect, stating that postprandial hyperglycaemia is harmful and must be tackled through specific therapeutic strategies, with or without drugs. This new online survey investigated Italian Diabetologists on the perceived role of postprandial hypergly-

caemia, on the manner of its assessment and on the tools to tackle it. This survey shows that almost all of the participants deem essential having a proper assessment on the postprandial blood glucose, in their everyday approach to the diabetic patient, through a rational, intelligent, and appropriate use of self-monitoring of blood glucose. Lifestyle and currently available drugs may provide the therapeutic responses which are necessary to effectively address this important aspect of overall metabolic control.

Introduzione

A distanza di 60-120 minuti dalla conclusione di un pasto si registrano i picchi massimi dei livelli di glicemia nella giornata. Tale fenomeno, assolutamente normale entro certi limiti, è legato all'entrata in circolo del glucosio derivante dalla digestione degli alimenti glucidici e assorbito a livello intestinale. La glicemia postprandiale viene controllata dall'insulina secreta dal pancreas, allo scopo di favorire l'entrata del glucosio ematico nelle cellule, che lo utilizzano a fini energetici o lo trasformano – soprattutto a livello epatico – in riserva metabolica sotto forma di glicogeno e/o trigliceridi. Così, nelle persone sane, i livelli glicemici postprandiali salgono raramente oltre i 140 mg/dl, per poi ritornare ai livelli basali (70-100 mg/dl) entro 3-5 ore dall'ingestione del cibo.

Nelle persone con diabete manifesto o in uno stato di ridotta tolleranza al glucosio (IGT), il meccanismo appena descritto non funziona correttamente. Di conseguenza, la glicemia postprandiale sale oltre i livelli considerati normali, sconfinando nel patologico. Col passare del tempo, il ripetersi di fenomeni iperglicemici postprandiali finisce col danneggiare soprattutto il sistema cardiovascolare⁽¹⁾. Fino a pochi anni fa la prevenzione di queste complicanze, e la terapia stessa del diabete, erano principalmente focalizzate sulla riduzione dei livelli di HbA1c (emoglobina glicata) e sul controllo del glucosio plasmatico a digiuno. Oggi, invece, il trattamento è rivolto anche alla riduzione delle escursioni glicemiche postpran-

diali, considerate altrettanto importanti – se non addirittura più importanti – per il raggiungimento di un controllo glicemico ottimale e per la prevenzione delle complicanze, specie di natura macrovascolare⁽²⁻⁴⁾. Queste ultime sono responsabili del netto aumento della mortalità per patologie come infarto miocardico e ictus rispetto alla popolazione sana. Inoltre, moltissimi studi confermano che per ottenere livelli di emoglobina glicata ottimali è indispensabile controllare la glicemia postprandiale⁽³⁾.

Scopo della Survey AMD

AMD, interessata a valutare quale sia la percezione del ruolo dell'iperglicemia postprandiale nella routine clinica quotidiana dei diabetologi italiani, ha promosso questa nuova survey online con l'obiettivo di comprendere se, e in che modo, questo parametro glicemico influenzi attualmente la nostra pratica clinica.

Risultati

Alla survey AMD, composta da 13 domande e compilabile online da gennaio a maggio 2014, hanno risposto 419 partecipanti, equamente distribuiti tra i due sessi (M=51%) e per gran parte di età superiore a 50 anni (80%). Nell'83% dei casi, gli intervistati sono stati diabetologi e/o endocrinologi, mentre la maggior parte della quota rimanente era costituita da internisti (14%). La suddivisione dei partecipanti per area geografica di appartenenza lavorativa è risultata ben rappresentativa del territorio nazionale, con il 36% degli intervistati operanti nel Nord, il 21% nel Centro e il 43% nel Sud o nelle Isole. Circa i due terzi del campione (65%) è risultato costituito da medici che hanno affermato di visitare, in un mese tipo, oltre 200 pazienti affetti da diabete mellito.

Alla domanda relativa a cosa occorra puntare per ottenere un compenso glicemico ottimale, gli intervistati si sono espressi quasi all'unanimità, indicando

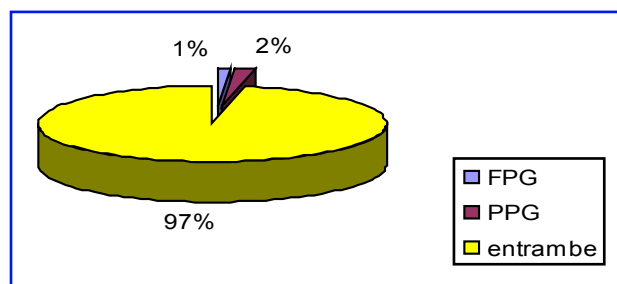


Figura 1. A cosa occorre puntare per ottenere un compenso glicemico ottimale?

la necessità di raggiungere adeguati livelli di glicemia sia a digiuno sia postprandiale (Figura 1). Tale risposta è del tutto in linea con le evidenze della letteratura, che indicano come la glicemia postprandiale è una componente essenziale del controllo glicometabolico, e che la sua riduzione rappresenta una strategia fondamentale per ottenere la migliore emoglobina glicata possibile^(2,4).

La distribuzione delle risposte è risultata più ampia alla domanda successiva, che chiedeva "In quali condizioni ritieni che sia più importante monitorare e trattare l'iperglicemia postprandiale?". La maggior parte degli intervistati ha individuato nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato e in condizioni di scompenso glicemico con HbA1c compresa tra 7,5 e 9% le situazioni nelle quali risulta più rilevante riconoscere e trattare l'iperglicemia postprandiale. Anche questa risposta indica il recepimento di dati della letteratura⁽⁵⁾, che indicano come la glicemia postprandiale svolga un ruolo fondamentale nelle situazioni di diabete con valori di emoglobina glicata compresa tra 6,5 e 8%, mentre nei quadri di maggiore scompenso glicometabolico prevalga quello dell'iperglicemia basale. È inoltre da sottolineare la terza posizione occupata da chi ha sottolineato il ruolo dell'iperglicemia postprandiale nei soggetti con scarsa adesione a un regime dietetico controllato (Figura 2).

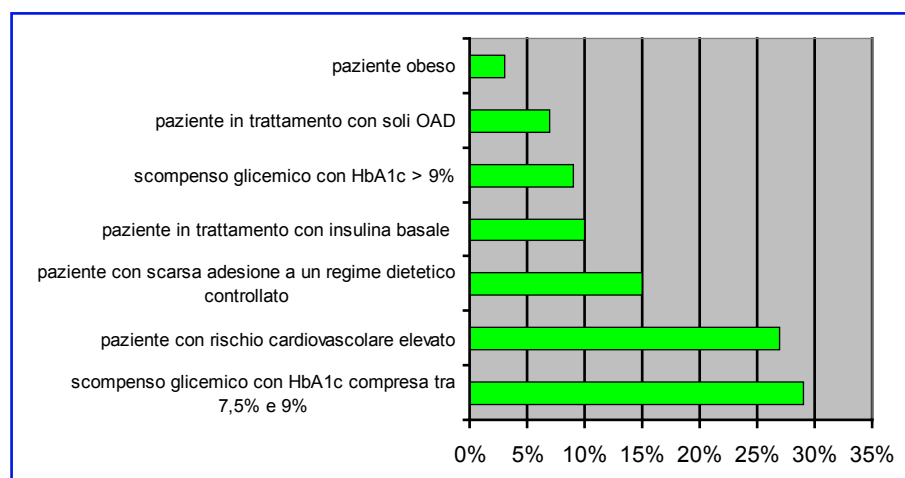


Figura 2. In quali condizioni ritieni che sia più importante monitorare e trattare l'iperglicemia postprandiale?

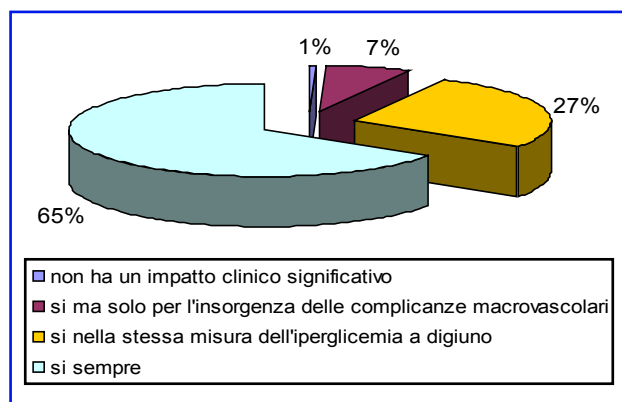


Figura 3. Ritieni che l'iperglicemia postprandiale sia dannosa?

Oltre il 90% ha affermato di ritenere dannosa l'iperglicemia postprandiale, sempre e/o nella stessa misura dell'iperglicemia a digiuno, mentre il 7% ne riconosce l'importanza esclusivamente ai fini dell'insorgenza delle complicanze macrovascolari (Figura 3).

L'aggiornamento del 2011 delle linee guida dedicate dell'IDF, International Diabetes Federation⁽⁶⁾, sulla base delle evidenze di recenti studi, consiglia la misurazione della glicemia postprandiale dopo 90' dall'inizio del pasto, momento nel quale sarebbe registrabile il picco glicemico più elevato. Nella survey AMD, tuttavia, poco più del 10% del campione ha affermato di seguire la nuova indicazione, mentre la maggior parte degli intervistati continua a raccomandare un periodo di 2 ore dal pasto (Figura 4).

Relativamente al target glicemico ritenuto appropriato per la glicemia postprandiale, circa la metà dei partecipanti ha indicato la soglia consigliata dall'IDF (<160 mg/dl), mentre il resto dei partecipanti è risultato diviso tra valori inferiori (<140 mg/dl) e superiori (<180 mg/dl) (Figura 5).

In linea con le nuove linee guida dell'IDF, invece, il 90% circa degli intervistati ha risposto di ritenere molto utile (punteggio ≥ 8 su una scala da 1 a 10) l'automonitoraggio glicemico (SMBG, self-monitoring of blood glucose) nella valutazione dell'iperglicemia postprandiale (Figura 6). Il documento, infatti, indica nell'SMBG il metodo più pratico per monitorare la glicemia postprandiale, attraverso un impiego razionale, intelligente e appropriato⁽⁶⁾.

La domanda successiva era infatti riferita proprio all'appropriatezza d'impiego dell'SMBG, chiedendo con quale frequenza venisse richiesta la misurazione

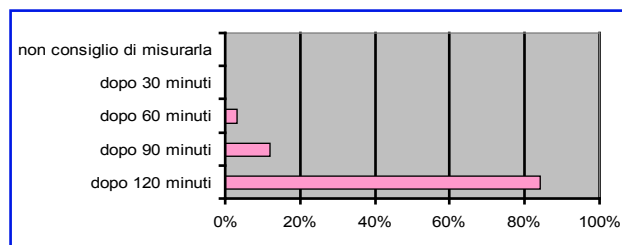


Figura 4. Dopo quanto tempo dall'inizio del pasto consigli generalmente di misurare la glicemia postprandiale?

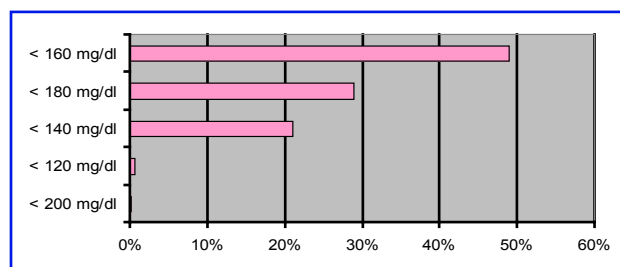


Figura 5. Quale target ritieni appropriato per la glicemia postprandiale?

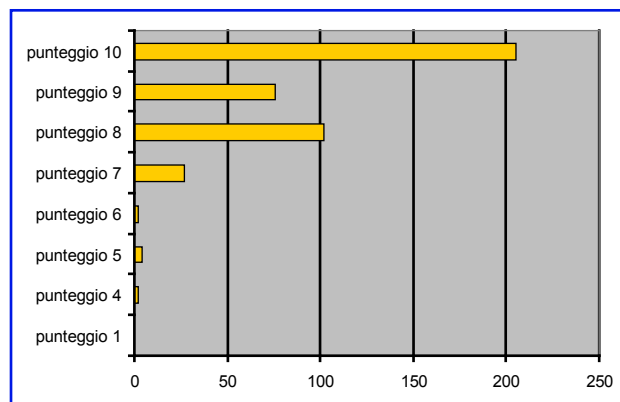


Figura 6. Su una scala da 1 a 10 (1 = marginale; 10 = estremamente rilevante), qual è, a tuo parere, l'utilità dell'automonitoraggio glicemico (SMBG) nella valutazione dell'iperglicemia postprandiale?

della glicemia postprandiale nelle varie situazioni cliniche. Come atteso, la maggior parte dei partecipanti ha affermato di richiederne la determinazione oltre 10 volte in un trimestre nei soggetti con diabete di tipo 1 (86%, Figura 7) e in quelli con diabete di tipo 2 in terapia insulinica (76%, Figura 8), mentre tali percentuali si riducono sensibilmente nella gestione

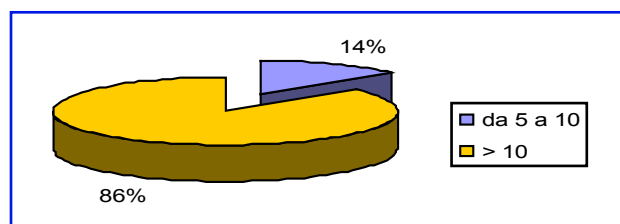


Figura 7. Quante volte, in un trimestre, richiedi generalmente la misurazione della glicemia postprandiale ai soggetti con diabete di tipo 1?

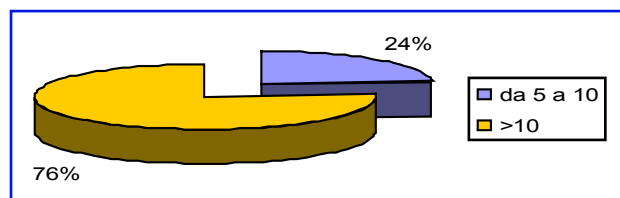


Figura 8. Quante volte, in un trimestre, richiedi generalmente la misurazione della glicemia postprandiale ai soggetti con diabete di tipo 2 trattati con insulina?

dei diabetici di tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali a rischio di ipoglicemie, come sulfoniluree e glinidi (49%, Figura 9), e ancor più in quelli che assumono farmaci non a rischio di ipoglicemia (21%, Figura 10).

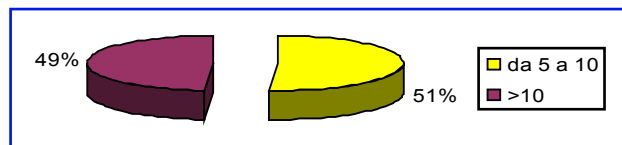


Figura 9. Quante volte, in un trimestre, richiedi generalmente la misurazione della glicemia postprandiale ai soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali a rischio di ipoglicemie?

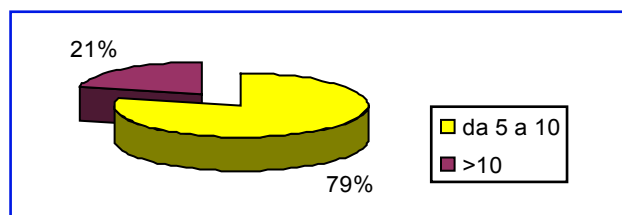


Figura 10. Quante volte, in un trimestre, richiedi generalmente la misurazione della glicemia postprandiale ai soggetti con diabete di tipo 2 in trattamento con antidiabetici orali NON a rischio di ipoglicemie?

Relativamente al trattamento dell'iperglicemia postprandiale, oltre l'80% dei partecipanti ha affermato di ritenere molto importante il ruolo dello stile di vita (punteggio ≥ 8 su una scala da 1 a 10), a sottolineare l'importanza -fin dalla diagnosi e per tutta la vita- del mantenimento di un'alimentazione corretta e del regolare svolgimento di attività fisica (Figura 11).

Per quanto riguarda i farmaci, quelli ritenuti più efficaci nel contrastare l'iperglicemia postprandiale sono risultati gli analoghi rapidi dell'insulina, la repaglinide e i farmaci incretinici; solo in posizione subalterna vengono citati gli inibitori dell'alfa-glicosidasi (Figura 12).

L'ultima domanda chiedeva "A chi richiedi più frequentemente (>10 volte) in un trimestre la misurazione della glicemia postprandiale?". Come atteso, la

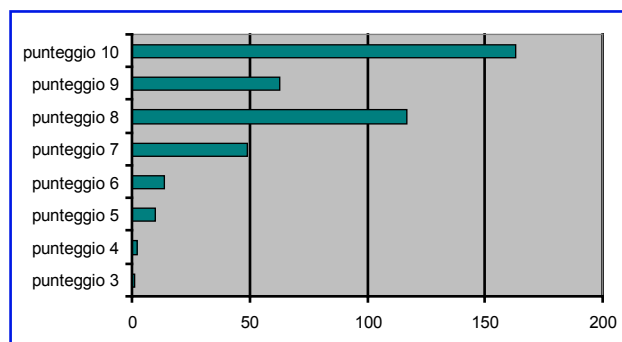


Figura 11. Su una scala da 1 a 10 (1 = marginale; 10 = estremamente rilevante), quale ritieni sia il ruolo dello stile di vita (alimentazione e attività fisica) nel contrastare l'iperglicemia postprandiale?

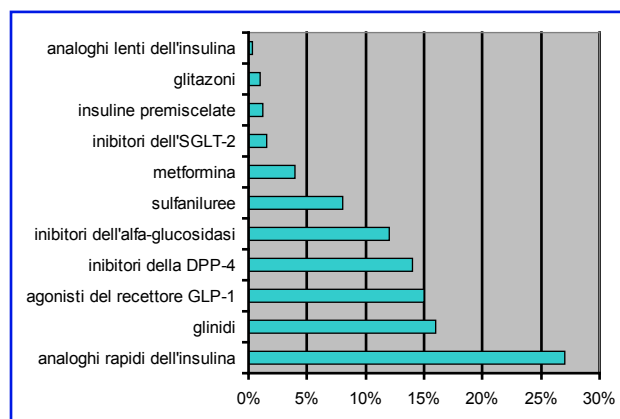


Figura 12. Quale classe di farmaci ritieni più efficace nel contrastare l'iperglicemia postprandiale?

maggioranza degli intervistati ha risposto di richiederla alle persone in terapia insulinica, ma quasi il 30% ha affermato di richiedere spesso tale valutazione anche a chi è in trattamento con altri antidiabetici (Figura 13).

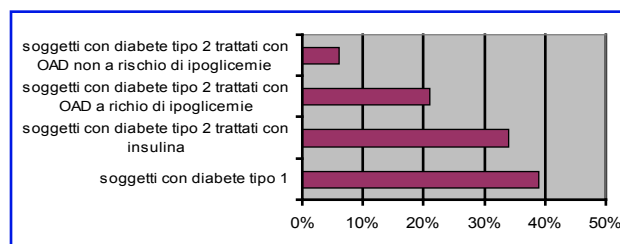


Figura 13. A chi richiedi più frequentemente (>10 volte) in un trimestre la misurazione della glicemia postprandiale?

Conclusioni

Al ruolo dell'iperglicemia postprandiale è stata riconosciuta, nel corso degli anni, un'importanza crescente, tanto che nel 2008 l'IDF ha ritenuto necessario emanare delle linee guida specificamente dedicate a questo argomento. Le evidenze emerse successivamente hanno confermato la bontà di tale intuizione, spingendo l'IDF a pubblicare un aggiornamento delle linee guida con importanti novità, destinate a fornire risposte concrete per la pratica diabetologica quotidiana⁽⁵⁾.

La nuova survey online, condotta da AMD e sponsorizzata da AstraZeneca, compilabile in pochi minuti, ha consentito di effettuare un rapido e interessante sondaggio volto a valutare l'opinione di chi si occupa quotidianamente di diabete sul ruolo percepito dell'iperglicemia postprandiale, sulle modalità della sua valutazione e sugli strumenti per contrastarla.

In accordo con quanto fortemente affermato nella linea guida IDF, i partecipanti hanno sostenuto di essere consapevoli del fatto che l'ottimizzazione del compenso glicemico, specie nei primi anni di malattia e per valori di HbA1c non troppo elevati, ma anche

nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato, passa attraverso la riduzione dell'iperglicemia postprandiale, oltre che di quella a digiuno. Come noto, diverse società scientifiche quali l'AACE-ACE⁽⁷⁾ e AMD stessa, nell'algoritmo sulla terapia personalizzata proposto in sinergia con la SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)⁽⁸⁾, enfatizzano da tempo la personalizzazione della terapia anche sul tipo di iperglicemia prevalente: una fenotipizzazione il cui ruolo è stato recentemente riconosciuto anche dall'IDF.

Negli ultimi anni si sono rese disponibili nuove classi farmacologiche per la terapia del diabete, sempre più efficaci nel contrastare l'iperglicemia postprandiale; alcune di queste, come gli agonisti del recettore del GLP-1, in particolare gli short-acting, già disponibili in commercio da diversi anni, e gli inibitori del SGLT-2, sebbene non ancora disponibili in Italia, dispongono già di buone evidenze di letteratura che ne testimoniano l'efficacia anche sul controllo di questo parametro.

In aggiunta alla terapia farmacologica, va comunque sottolineato che per il controllo della glicemia postprandiale è importante modificare lo stile di vita, in particolare attraverso una dieta a basso indice glicemico: oltre a indicarlo gli studi clinici e le linee guida, lo testimoniano chiaramente gli esiti di questa survey.

L'automonitoraggio della glicemia, attraverso un impiego razionale e strutturato, si conferma "lo strumento" per eccellenza nella valutazione dell'iperglicemia postprandiale: le risposte alla survey indicano come la maggior parte dei partecipanti voglia disporre con regolarità di tale parametro specialmente nei pazienti trattati con insulina o con farmaci antidiabetici a rischio di ipoglicemie (> 10 misurazioni ogni 3 mesi), ma anche, con una minore frequenza quando la terapia non esponga al rischio di ipoglicemie. Come sottolineato dall'algoritmo AMD-SIMG, la frequenza dei controlli glicemici dovrà tuttavia essere determinata dal medico su base individuale tenendo conto dello schema tera-

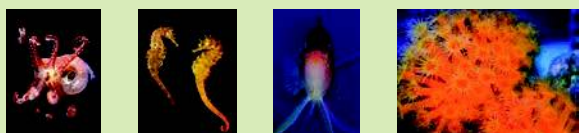
peutico, del grado di compenso e delle necessità cliniche ed educazionali, secondo principi di appropriatezza. Un criterio dal quale AMD ha recentemente sottolineato di non voler prescindere.

Conflitto di interessi: la survey è stata realizzata con un contributo educativo non condizionante di

AstraZeneca 

BIBLIOGRAFIA

1. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 164(19): 2090-5, 2004.
2. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Diabetes 54(1): 1-7, 2005.
3. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and basal Glucose in Type 2 diabetes: assessment and respective impacts. Diabetes Technol Ther 13 (Suppl) 1: s25-32, 2011.
4. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in Type 2 diabetes in a 14-year follow-up: Lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. Diabetes Care 34: 2237-43, 2011.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma increments to overall diurnal hyperglycaemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 26: 881-5, 2003.
6. International Diabetes Federation 2011 Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes. <http://www.idf.org/sites/default/files/postmeal%20glucose%20guidelines.pdf>. Ultimo accesso: 11 maggio 2014.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract 19: 536-57, 2013.
8. AMD, Gruppo di Lavoro sulla Terapia Personalizzata nel Diabete di Tipo 2. La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 (versione maggio 2013). http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013. Ultimo accesso: 11 maggio 2014.



Utilizzo delle incretine in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica



A. Pacilli, A. Rauseo, A. Palena, R. Viti, G. D'Amico, M. Annese, S. Bacci, S. De Cosmo
s.decosmo@operapadrepio.it

Struttura Complessa di Medicina Interna, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Parole chiave: Diabete mellito, Terapia antidiabetica, Nefropatia diabetica, Ipoglicemia
Key words: Diabetes mellitus, Antidiabetic therapy, Diabetic nephropathy, Hypoglycaemia

Il Giornale di AMD, 2014;17:210-219

Riassunto

La nefropatia diabetica è una complicanza con elevata prevalenza e costituisce un noto fattore di rischio di mortalità soprattutto cardiovascolare. Sia la prevenzione primaria che la terapia della nefropatia diabetica prevedono l'ottimizzazione del controllo glicemico e pressorio. La malattia renale cronica, tuttavia, costituisce un limite all'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali e, al tempo stesso, un fattore di rischio per ipoglicemia. Per tali motivi è cresciuto negli ultimi anni l'interesse per l'impiego delle incretine nel trattamento dei pazienti diabetici con nefropatia. Per gli agonisti recettoriali del GLP-1 nella malattia renale cronica moderata-grave vi sono esperienze limitate ed è comunque richiesta cautela. Gli inibitori della DPP-4, seppur in alcuni casi con differente posologia, possono essere impiegati anche nel caso di insufficienza renale moderata-grave, mostrando tutti efficacia e sicurezza in termini di rischio ipoglicemico. Inoltre sia per gli agonisti recettoriali del GLP-1 che per gli inibitori della DPP-4 sono stati dimostrati nel modello animale e in vitro meccanismi di protezione renale indipendenti dal compenso glicemico. Vi sono infine evidenze che suggeriscono che tali farmaci possono ridurre la progressione della malattia renale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, anche con un meccanismo d'azione indipendente dal compenso glicemico.

Summary

Diabetic nephropathy is a disease with high prevalence and a well known risk factor especially for cardiovascular death. Both its primary prevention and therapy require optimal glycaemic and blood pressure control. Chronic kidney disease, however, represents a limitation to the use of oral hypoglycemic agents and a risk factor for hypoglycemia. For these reasons in the last years there was increasing interest about incretin treatment in diabetic patients with nephropathy. As to GLP-1 receptor agonists, there are limited experiences in chronic kidney disease and caution is required. Though often with reduced dosage, we can also use DPP-4 inhibitors in moderate to severe chronic kidney disease; all them show efficacy and safety in terms of hypoglycemic risk. Moreover, for both incretin classes, mechanisms of renal protection independent of glycaemic control have been demonstrated in both animal and in vitro model. Finally, some evidences suggest that these drugs are able to slow down kidney disease in patients with type 2 diabetes also acting regardless of glycaemic control.

Introduzione

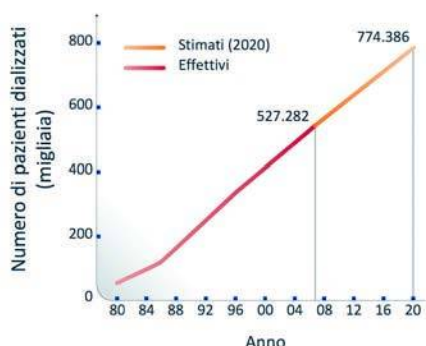
Negli ultimi decenni la prevalenza globale di obesità e diabete mellito tipo 2 (DMT2) è continuata ad aumentare e si stima che nel 2030 ci saranno 552 milioni di diabetici nel mondo⁽¹⁾. Il diabete è associato a complicanze micro e macrovascolari che hanno un peso non soltanto sanitario ma anche socio-economico di notevole entità. Tra le complicanze più temibili del diabete vi è la nefropatia, definita da anomalie strutturali e cliniche del rene causate esclusivamente dal diabete. È una complicanza con un'elevata prevalenza e negli Stati Uniti rappresenta la causa di circa il 50% dei nuovi casi di insufficienza renale terminale (ESRD) che necessita, cioè, di terapia renale sostitutiva (dialisi o trapianto) (Figura 1)^(2,3). È noto inoltre che la nefropatia diabetica (ND) rappresenta di per sé un fattore di rischio molto potente di mortalità e morbidità soprattutto per cause cardiovascolari⁽⁴⁾.

In questa revisione si farà riferimento alla classificazione della malattia renale cronica (MRC) proposta dalla National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) che definisce un filtrato glomerulare (FG) normale quando >90 ml/min/1.73 m² (MRC stadio 1, se presente albuminuria); lievemente ridotto se compreso fra 60-89 ml/min/1.73 m² (MRC stadio 2, se presente albuminuria); moderatamente ridotto se compreso tra 30-59 ml/min/1.73 m² (MRC stadio 3); gravemente ridotto se compreso tra 15-29 ml/min/1.73 m² (MRC stadio 4) ed insufficienza renale allo stadio terminale o MRC stadio 5 se <15 ml/min/1.73 m²⁽⁵⁾.

Dati australiani (studio NEFRON) mostrano come in 3.893 pazienti con DMT2 in terapia insulinica, circa il 23% aveva un FG <60 ml/min/1.73 m², il 35% aveva un'elevata escrezione urinaria di albumina (EUA) e circa il 10% entrambe le condizioni; globalmente il 47% della popolazione diabetica soffriva di MRC⁽⁶⁾. Dei 15.773 pazienti adulti italiani con DMT2 che partecipano allo studio RIACE, il 18,7% presentava uno stadio 1-2 della MRC, il 10,6% uno stadio ≥ 3 con normoalbuminuria e l'8,2% uno stadio ≥ 3 con albuminuria, quindi il 18,8% dei pazienti presentava uno stadio ≥ 3 con un FG <60 ml/min/1.73 m² (Figura 2)⁽⁷⁾. Una prevalenza simile è riportata anche nei 120.903 pazienti con DMT2 analizzati dagli Annali AMD⁽⁸⁾.

Il diabete è la causa principale della patologia renale in stadio terminale

• L'incidenza è in sensibile aumento



} Diagnosi primaria per i pazienti che iniziano la dialisi



Figura 1. Andamento dell'incidenza di pazienti dializzati e prevalenza del diabete nei pazienti dializzati negli Stati Uniti (da riferimento bibliografico 2).

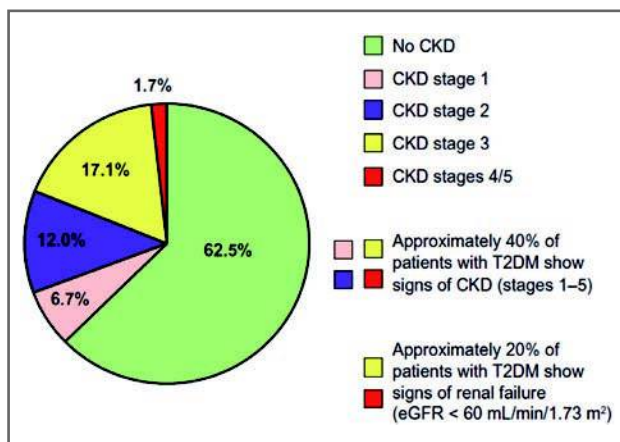


Figura 2. Prevalenza della malattia renale cronica e dei suoi stadi nella popolazione diabetica (da riferimento bibliografico 7).

Approccio terapeutico alla ND e rischio di ipoglicemia

I meccanismi patogenetici del danno renale nei pazienti con diabete, dei quali non si parlerà in questa revisione, sono stati descritti in diverse review⁽⁹⁻¹¹⁾ e riassunti nella figura 3.

Correggere l'iperglicemia, accanto al controllo ottimale della pressione arteriosa con l'utilizzo di farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina (RAS), rimane una strategia terapeutica cruciale per la prevenzione ed il trattamento della ND. Tuttavia, nonostante i moderni approcci per il trattamento del DMT2 e dell'ipertensione arteriosa, rimane un rischio residuo ancora rilevante di sviluppo e progressione della complicanza renale, tale da rimarcare l'importanza dello sviluppo di nuovi farmaci.

La terapia con gli ipoglicemizzanti orali (IO) tradizionali oltre ad avere un impatto limitato sul con-

trollo glicemico è associata ad effetti collaterali quali il rischio di ipoglicemia e l'aumento del peso corporeo^(12,13). Diversamente, farmaci come la metformina o le incretine migliorano il controllo glicemico minimizzando i rischi suddetti. Inoltre, l'utilizzo di tutti i farmaci antidiabetici orali tradizionali può essere significativamente limitato dalla presenza di comorbidità quali appunto la MRC, che come detto interessa una larga parte di pazienti con DMT2, soprattutto in età più avanzata.

La MRC è associata ad un rischio molto elevato di ipoglicemia. Moen et al. hanno documentato con uno studio retrospettivo analizzando 2.040.206 controlli glicemici di 243.222 pazienti, come pazienti con DMT2 e MRC avevano un rischio ben oltre 8 volte maggiore di sviluppare un episodio ipoglicemico (glicemia <70 mg/dl), rispetto a soggetti che non avevano né diabete né MRC (Figura 4)⁽¹⁴⁾. E questo succede per una serie di motivi che vanno dalla riduzione della metabolizzazione ed eliminazione della maggior parte dei farmaci ipoglicemizzanti al ridotto contributo che, in presenza di MRC, il rene dà alla gluconeogenesi.

Quindi, nonostante sia ben documentato come il mantenimento di un buon controllo glicemico, assieme al controllo degli altri fattori di rischio, sia essenziale nei pazienti con DMT2 e MRC lieve o moderata per rallentare la perdita della funzione renale, l'ipoglicemia rappresenta un fattore limitante importante per il raggiungimento e il mantenimento nel tempo di target glicemici adeguati. Ne deriva che, in presenza di riduzione del FG deve essere fatta un'attenta selezione degli IO da utilizzare, oltre che un appropriato adeguamento della loro posologia. Sappiamo che il dosaggio della metformina, pur essendo considerata il solo farmaco antidiabetico orale cardio-protettivo disponibile, deve essere ridotto in presenza di un FG <45 ml/min/1.73 m² e sospesa se il FG si riduce al di

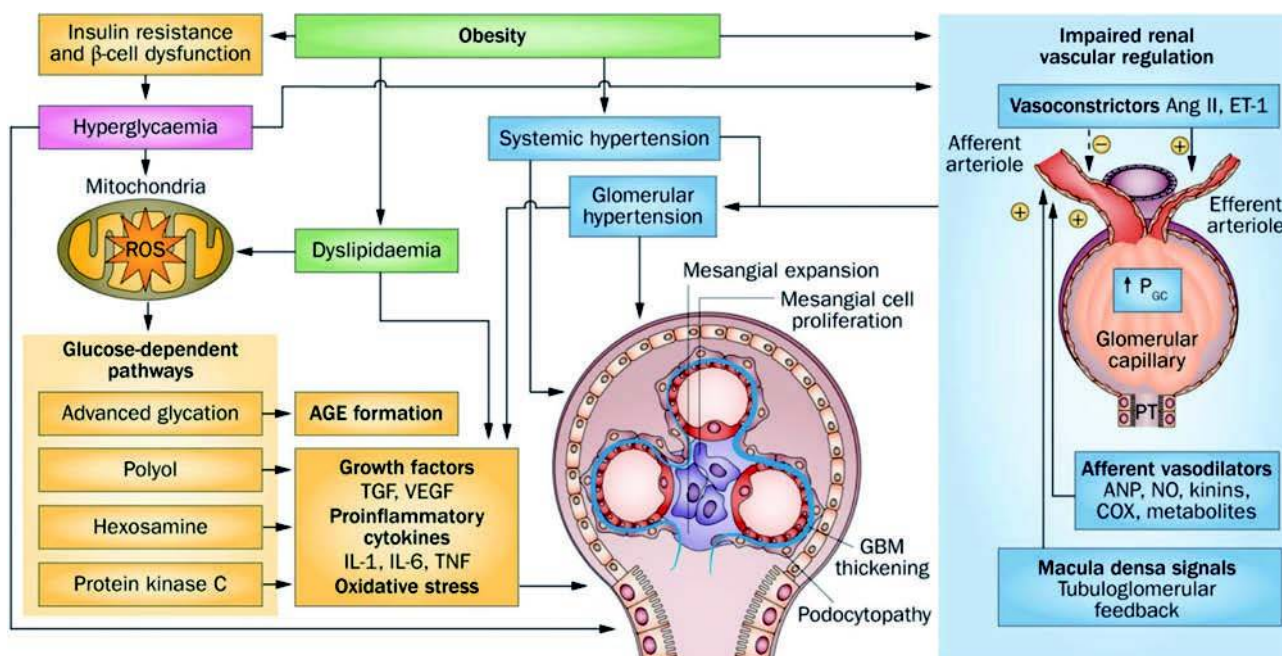


Figura 3. Meccanismi patogenetici di danno renale nei pazienti con diabete (da riferimento bibliografico 26).

sotto di 30 ml/min/1.73 m² per il possibile rischio di acidosi. Il pioglitazone non necessita di aggiustamento del dosaggio e va sospeso nei pazienti con valori di creatinina >2 mg/dl. Devono però essere tenuti bene in mente i possibili effetti collaterali quali la ritenzione idrica, lo scompenso cardiaco, l'aumento di peso e il rischio di fratture. Particolare attenzione, inoltre, deve essere prestata all'utilizzo delle sulfoniluree (gli-

benclamide in particolare) e delle glinidi, per il rischio elevato di ipoglicemie anche gravi e per l'aumento di peso associato a questa classe di farmaci. È necessario inoltre ridurre il dosaggio e monitorare accuratamente la funzione renale. Non è suggerito l'utilizzo degli inibitori delle alfa-glucosidasi in presenza di MRC per mancanza di dati sulla sicurezza del loro impiego (Tabella 1)⁽¹⁵⁾.

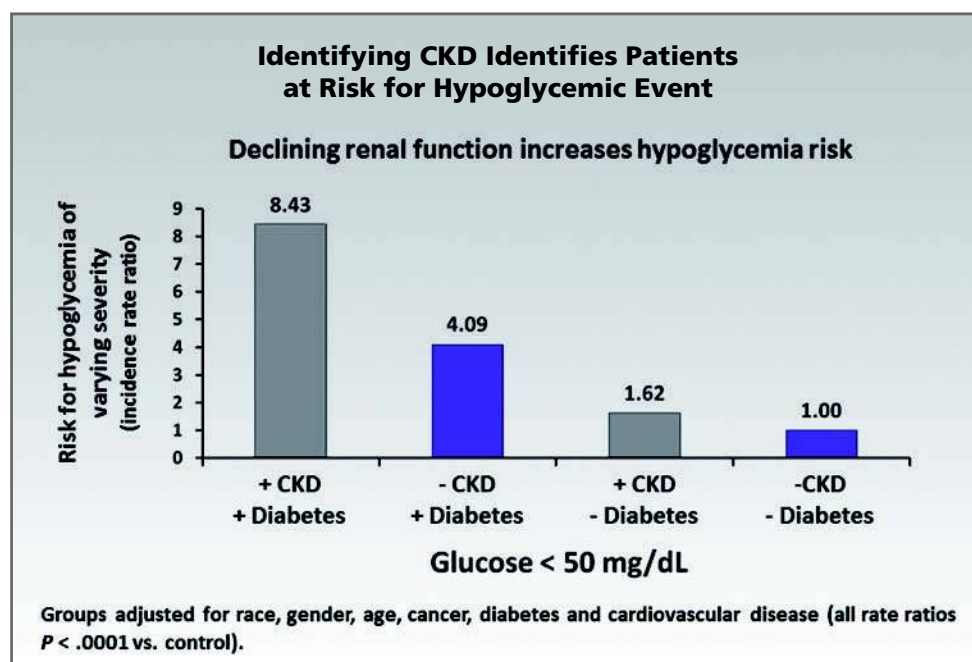


Figura 4. Rischio di ipoglicemia in rapporto alla riduzione della funzione renale (da riferimento bibliografico 14).

Tabella 1. Limiti di prescrivibilità dei farmaci antidiabetici in funzione del livello di insufficienza renale (da riferimento bibliografico 15).

Metformina	Inibitori DPP-4*	Agonisti recettore GLP-1	Sulfaniluree	Glinidi	Tiazolidinedioni	Inibitori alfa-glucosidasi	Insulina
Rischio di acidosi lattica	Ridurre la dose	Utilizzo con cautela	Aumentato rischio di ipoglicemie	Aumentato rischio di ipoglicemia con nateglinide	Rischio di ritenzione idrica, scompenso cardiaco, aumento di peso e fratture ossee	Controindicati in IRC severa	Aumentato rischio di ipoglicemia
Controindicata in caso di creatinina >1,4/1,5 mg/dl (donne/uomini)	Monitoraggio della funzione renale	Controindicati in IRC severa e ESRD	Adeguamento della posologia				Modifiche della farmacodinamica
							Adeguamento della posologia

* Eccetto linagliptin.

Incretine e controllo glicemico nei pazienti con DMT2 e ND

In considerazione delle limitazioni sopra ricordate, proprie degli IO e della metformina, è cresciuto molto interesse sul potenziale utilizzo della terapia basata sulle incretine: agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4); una serie di recenti studi ha valutato l'efficacia e la sicurezza soprattutto di quest'ultima classe di farmaci nei pazienti con DMT2 e insufficienza renale di vario grado.

Agonisti del recettore del GLP-1

L'exenatide è stata approvata dall'FDA nel 2005, seguita dalla liraglutide nel 2009. Da pochi mesi sono disponibili in Italia anche l'exenatide "a rilascio prolungato" e la lixisenatide, approvata dall'EMA nel 2013. Infine, all'inizio di quest'anno è stata approvata da FDA ed EMA l'albiglutide.

Per gli agonisti del recettore del GLP-1 le informazioni in effetti sono scarse. L'exenatide deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con FG tra 30 e 50 ml/min/1.73 m² e non è raccomandata per valori di FG <30

ml/min/1.73 m² e nei pazienti con ESRD. Alcuni case-report hanno descritto un peggioramento della funzione renale in pazienti che assumevano l'exenatide, nella maggior parte dei casi i pazienti avevano almeno un fattore di rischio di danno renale o assumevano farmaci in grado di dare un danno renale. In ogni caso, queste osservazioni hanno generato un *alert* per l'exenatide da parte dell'FDA. I risultati di una recente metanalisi hanno mostrato che l'utilizzo della liraglutide è sicuro ed efficace nei pazienti con disfunzione renale lieve, tuttavia non è raccomandato in presenza di riduzione della funzione renale moderata o severa, incluso l'ESRD (Tabella 2). Anche per la lixisenatide vi è limitata esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale moderata e nessuna esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza renale grave o con malattia renale terminale.

Recentemente è stato pubblicato uno studio che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di albiglutide, un agonista recettoriale del GLP-1 con somministrazione settimanale, con un inibitore della DPP-IV, il sitagliptin, in pazienti con DMT2 e compromissione renale di vario grado: lieve, moderata e grave⁽¹⁶⁾. L'albiglutide determinava una maggiore riduzione della HbA1c a parità di effetti collaterali che erano peraltro solo di lieve entità.

In conclusione si suggerisce molta cautela nell'utilizzo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nei pazienti

Tabella 2. Limiti di prescrivibilità delle incretine in funzione del livello di insufficienza renale (da riferimenti bibliografici 17 e 20).

	Insufficienza renale lieve (GFR 80-50 ml/min)	Insufficienza renale moderata (GFR 50-30 ml/min)	Insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min)	Dialisi
Sitagliptin	100 mg × 1	50 mg × 1	25 mg × 1	25 mg × 1
Vildagliptin	50 mg × 2	50 mg × 1	50 mg × 1	50 mg × 1
Saxagliptin	5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	Non raccomandato
Linagliptin	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1
Exenatide	No variazione dose	Riduzione della dose	Non raccomandato	Non raccomandato
Liraglutide	No variazione dose	Non raccomandato	Non raccomandato	Non raccomandato

Tabella 3. Caratteristiche farmacocinetiche degli inibitori della DPP-4 (da riferimento bibliografico 21).

Farmaco	Emivita (h)	Inibizione DPP-4	Eliminazione
Sitagliptin	8-24	Max 97% (>80% 24 h post-dose)	Stabile (80% immodificato)
Vildagliptin	1.5-4.5	Max 95% (>80% 24 h post-dose)	Metabolizzato a metabolita inattivo, escrezione renale (22% immodificato)
Linagliptin	10-40	Max 80% (~70% 24 h post-dose)	Stabile (5%), fecale (85%)
Saxagliptin	2.2-3.8	Max 80% (~70% 24 h post-dose)	Metabolizzato a metabolita attivo, escrezione renale (12-29% immodificato, 21-52% metabolita)
Alogliptin	12.5-21.1	Max 90% (~75% 24 h post-dose)	Stabile (>70% immodificato)

con DMT2 e MRC ed è necessario effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale in particolare quando si utilizza l'exenatide.

Laddove possibile impiegarli, restano al momento l'unica classe di farmaci antidiabetici doppiamente utili per la loro ben nota capacità di contribuire anche al calo ponderale, in virtù di un rallentamento dello svuotamento gastrico con conseguente riduzione dell'appetito; in tal senso possono essere di notevole beneficio per quei pazienti con insufficienza renale lieve che per fallimento secondario degli IO sarebbero candidabili alla terapia insulinica multiniettiva, la quale al contrario si associa quasi invariabilmente ad incremento ponderale.

Inibitori della DPP-4

Gli inibitori della DPP-4 aumentano la secrezione di insulina glucosio-dipendente prevenendo il degrado del GLP-1 endogeno DPP-4-mediato. Il sitagliptin è stato approvato nel 2006, seguito dal vildagliptin (disponibili nell'UE e in altri paesi dal 2007, ancora in corso di approvazione negli Stati Uniti), saxagliptin nel 2009, alogliptin in 2010 in Giappone, e linagliptin nel 2011 negli Stati Uniti e un anno dopo in Europa. Nonostante il loro meccanismo di azione comune, questi agenti hanno eterogeneità strutturale che si traduce in differenti proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (Tabella 3, Figura 5)⁽¹⁷⁻²¹⁾. Tali diversità possono

diventare di interesse quando considerate per pazienti con insufficienza renale. Ad esempio, mentre sitagliptin, vildagliptin e saxagliptin hanno essenzialmente una eliminazione renale, linagliptin è eliminato principalmente attraverso il sistema enteroepatico. Tutti gli inibitori della DPP-4 possono essere utilizzati nella MRC lieve (stadi 1 e 2) senza necessità di aggiustamento della dose. Tuttavia, per FG <50 ml/min/1.73 m², è necessaria una riduzione della dose per tutti gli inibitori della DPP-4, ad eccezione di linagliptin (Tabella 2). Per il loro meccanismo d'azione, l'accumulo nel plasma degli inibitori della DPP-4 è considerato un rischio potenziale non a causa di ipoglicemia ma, probabilmente, a causa di eventi avversi sconosciuti. La dose di sitagliptin deve essere dimezzata (50 mg/die) in pazienti con moderata disfunzione renale (FG tra 30 e 60 ml/min/1.73 m²) oppure ridotta ad un quarto (25 mg/die) nei pazienti con MRC grave (FG <30 ml/min/1.73 m²). Il dosaggio sia del saxagliptin che del vildagliptin deve essere dimezzato in presenza di MRC moderata o severa (Tabella 2). Il linagliptin, al contrario, si propone come farmaco che, prescritto in qualsiasi stadio di funzione renale non necessita di variazioni di posologia e, pertanto, non espone il paziente a rischi in caso di deterioramento anche in breve arco temporale della funzione renale.

Al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con DMT2 e MRC sono stati condotti diversi trial clinici randomiz-

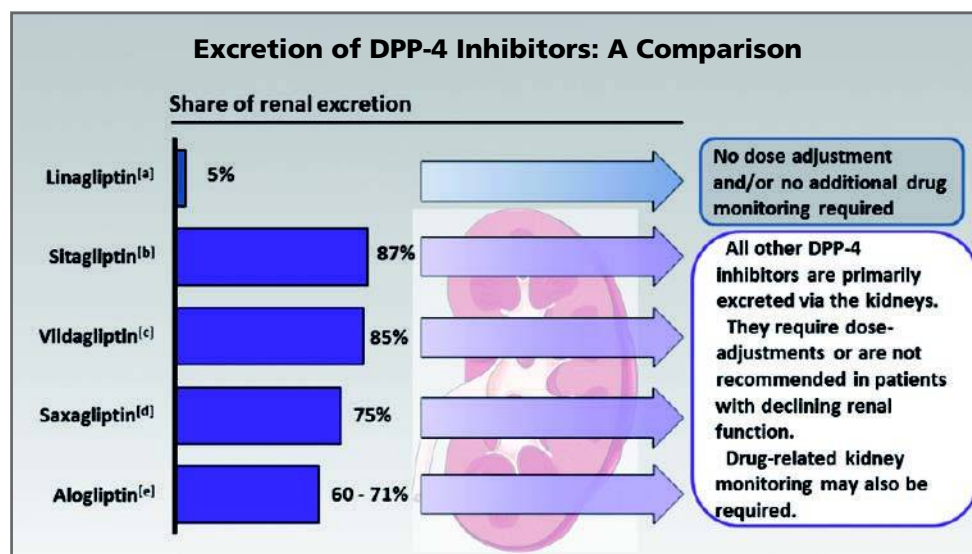


Figura 5. Differenti proprietà farmacocinetiche degli inibitori della DPP-4 (da riferimenti bibliografici 17-21).

zati. McGill et al. in uno studio randomizzato condotto in pazienti con DMT2 e grave insufficienza renale (FG <30 ml/min/1.73 m²) hanno dimostrato come il linagliptin (5 mg/die) aggiunto alla terapia ipoglicemizzante in corso, determinava a 12 settimane una riduzione significativa dell'HbA1c rispetto al placebo (differenza nei due trattamenti, -0.60%; 95% IC -0.89, -0.31; p < 0.000). Tale differenza permaneva anche a distanza di un anno. La cosa ancora più interessante è che vi era un rischio di ipoglicemie molto basso nei pazienti in trattamento attivo, simile al placebo (tre pazienti per gruppo avevano manifestato episodi ipoglicemici)⁽²²⁾.

Anche per il saxagliptin è stata dimostrata la capacità di migliorare il controllo glicemico in pazienti con alterata funzione renale. Nowicki et al. hanno infatti studiato 170 pazienti con DMT2 e vario grado di disfunzione renale dimostrando l'efficacia del farmaco ad un dosaggio di 2.5 mg/die nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave. Anche in questo studio non si documentava un aumento significativo di episodi ipoglicemici⁽²³⁾.

Arjona Ferreira et al. hanno confrontato invece l'efficacia e la sicurezza di sitagliptin rispetto a glipizide in 426 pazienti diabetici tipo 2 con inadeguato controllo glicemico (HbA1c 7,0-9,0%) ed insufficienza renale cronica moderata-grave. Dopo 54 settimane di trattamento con sitagliptin (50 mg qd per insufficienza renale cronica moderata [FG tra 30 e 50 ml/min/1.73 m²] e 25 mg qd per una insufficienza renale cronica grave [FG <30 ml/min/1.73 m²]), la riduzione della HbA1c dal basale (-0,8%) è stata non inferiore a quella ottenuta con glipizide (-0,6%), con una minore incidenza di ipoglicemie sintomatiche (6,2% contro 17,0%; p = 0.001) oltre che una riduzione del peso corporeo⁽²⁴⁾.

In definitiva, tutti gli esponenti di questa classe farmacologica, potendo essere impiegati anche nella MRC moderata-grave (pur con le variazioni posologiche sopra ricordate), risultano valide alternative alla metformina in questa fase della storia naturale della ND.

Dal punto di vista pratico, per l'assenza di rischio di ipoglicemie gli inibitori della DPP-4 non richiedono di per sé assiduo monitoraggio glicemico, da riservare ai soli casi di associazione con sulfonilurea o insulina. Tali farmaci, inoltre, si sono presentati fin da subito come valide alternative agli IO tradizionali perché contribuiscono efficacemente al raggiungimento degli specifici target glicemici senza causare incremento ponderale. Infine, la maggior parte degli inibitori della DPP-4 è somministrata con una dose standard una volta al giorno, peraltro non necessariamente legata ad un pasto, favorendo così l'aderenza alla terapia, aspetto di primaria importanza quando si considerino soprattutto pazienti diabetici come quelli con MRC, che per età e comorbidità sono di solito sottoposti a corpose politerapie. A tal proposito si rammenta anche come questa classe di farmaci non eserciti alcuna significativa influenza sul sistema enzimatico CYP e non possa essere coinvolta in interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti.

Per completezza si aggiunge che in Italia, secondo le normative AIFA vigenti, l'utilizzo di tali farmaci in mo-

noterapia in regime di rimborsabilità è prevista proprio negli stadi $\geq 3^\circ$ KDOQI di MRC; per quanto pazienti in questi stadi di MRC trattabili con successo con una monoterapia siano comunque una proporzione limitata, tale strategia terapeutica può risultare utile nella misura in cui si adotta un farmaco perlopiù in monosomministrazione giornaliera e senza incrementare il rischio degli effetti collaterali sopra ricordati (ipoglicemie, incremento ponderale) che risulterebbe al contrario elevato trattando i pazienti con sulfaniluree/insulina. Va anche ricordato che la possibilità di aggiungere tali farmaci alla terapia insulinica, recentemente riconfermata dall'AIFA in regime di rimborsabilità, consente la stabilizzazione del profilo glicemico e la riduzione della posologia dell'insulina, aspetto importante quest'ultimo soprattutto nelle categorie di pazienti anziani e con MRC in cui essa si associa in modo particolare a rischio di ipoglicemie.

Possibili meccanismi extraglicemici di protezione renale delle incretine

Dati recenti suggeriscono che gli inibitori della DPP-4 possano esercitare un effetto benefico nella prevenzione delle complicanze diabetiche al di là dei loro effetti metabolici⁽²⁵⁻²⁹⁾. Dati nell'animale hanno dimostrato ad esempio che vildagliptin è in grado di prevenire la degenerazione dei nervi periferici mentre il sitagliptin potrebbe avere effetti anti-infiammatori e anti-apoptotici in cellule retiniche ed esercita effetti benefici sulla integrità della barriera emato-retinica nelle retine di ratti diabetici.

Per quanto riguarda la nefropatia è noto che sia il recettore del GLP-1 che la DPP-4 sono espressi a livello renale anche se le informazioni a questo proposito sono ancora incomplete. I recettori del GLP-1 sono espressi sia nei tubuli prossimali che nel glomerulo renale e nei podociti. La presenza della DPP-4 è descritta sul *brush border* del tubulo prossimale, nei podociti, nelle cellule mesangiali e nelle cellule muscolari lisce vascolari glomerulari.

Studi sperimentali nell'animale suggeriscono che gli agonisti del recettore del GLP-1 sono efficaci nel ridurre la progressione del danno renale proteggendo l'endotelio vascolare, migliorando lo stress ossidativo e la risposta infiammatoria locale⁽³⁰⁾. I recettori del GLP-1 sono ridotti nel ratto diabetico e il trattamento con exenatide ne aumenta l'espressione⁽³¹⁾. Sempre nel modello animale con diabete di tipo 1 si è documentato come il trattamento con gli agonisti del GLP-1 sia in grado di ridurre l'albuminuria, prevenire l'ipertrofia glomerulare e l'infiltrazione dei macrofagi nel glomerulo e ridurre la fibrosi glomerulare e tubulo-interstiziale, indipendentemente dai valori glicemici⁽³²⁾. Questo effetto protettivo potrebbe essere dovuto ad una inibizione, mediata dalla protein chinasi-A, della NAD(P)H ossidasi, oltre che ad una riduzione dell'espressione dei recettori degli AGE. Dati recenti, inoltre, mostrano come l'aggiunta di exendin-4 a cellule mesangiali umane in vitro diminuisce l'espressione del *transforming growth factor (TGF)-β1* e

del *connective tissue growth factor* (CTGF) indotta dall'iper-glicemia⁽³³⁾. Entrambe queste citochine inducono accumulo di matrice extracellulare e fibrosi nel mesangio glomerulare.

Dati sperimentali in vitro e in vivo mostrano anche una inibizione dell'angiotensina II mediata dal GLP1.

Un ulteriore e importante meccanismo di protezione renale è legato alla capacità natriuretica del GLP-1, ampiamente documentata, che causa una riduzione della pressione arteriosa (PA). Una recente metanalisi che ha incluso trial di fase III ha mostrato come gli agonisti del recettore del GLP-1 riducano la pressione sistolica di 2-5 mmHg con un minor effetto sulla diastolica. Questo effetto sulla PA è meno evidente per inibitori della DPP-4. L'effetto sulla PA degli agonisti del recettore del GLP-1 oltre all'effetto diuretico potrebbe essere attribuito in parte anche al loro effetto positivo sulla funzione endoteliale, all'aumento del rilascio di fattori vasoattivi (NO e ANP), alla diminuzione di ET-1 e ad un intervento sul sistema nervoso autonomo. A questi fattori può essere ascritto l'aumento della FC descritto per gli agonisti recettoriali del GLP-1 e non per gli inibitori della DPP-4.

Tutti questi differenti meccanismi convergono nel determinare un'inibizione della sclerosi glomerulare ed una conseguente riduzione dell'albuminuria.

La DPP-4 appare avere un ruolo nel modulare il rischio di sviluppare sia il diabete che la glomerulosclerosi. La sua espressione è aumentata nei ratti resi diabetici nutriti con dieta con alto contenuto di grassi. L'effetto protettivo renale della DPP-4 è stato documentato in ratti con DMT1 nei quali si è visto che il trattamento con vildagliptin determina una riduzione dell'albuminuria ed un miglioramento del quadro istologico glomerulare; questo si conferma anche nel DMT2. Sebbene le azioni pleiotropiche degli inibitori della DPP-4 siano attribuite principalmente ai loro effetti sul GLP-1, bisogna però ricordare che sono conosciuti altri substrati della DPP-4, come ad esempio il *brain/atrial natriuretic peptide* (BNP),

il *peptide YY*, il *neuropeptide Y* e lo *stromal-derived factor-1 alpha* che, come è noto, hanno effetti cardiovascolari e renali (Figura 6).

In sintesi, è possibile quindi ipotizzare un meccanismo di protezione renale da parte delle incretine che sia indipendente dal solo controllo glicemico.

Efficacia delle incretine nella nefropatia diabetica nell'uomo

Gli studi preclinici avvalorano l'ipotesi che l'inibizione della DPP-4 può esercitare un effetto nefro-protettivo diretto, fornendo quindi un razionale per una loro valutazione sperimentale nell'uomo. I dati riguardanti gli effetti renali dell'uso degli inibitori della DPP-4 nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave sono derivati principalmente da analisi post-hoc di popolazioni con DMT2 reclutate in studi di registrazione, mentre sono disponibili solo pochi studi disegnati ad hoc. A questo proposito Kothny et al. hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di vildagliptin, rispetto al placebo, aggiunto ad un trattamento antidiabetico stabile, in un trial randomizzato della durata di 52 settimane⁽³⁴⁾. Il FG stimato mostrava un lieve calo a un anno di follow-up in entrambi i gruppi di trattamento. Nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale, la variazione media del FG stimato rispetto al basale è stata rispettivamente di -1,62 e -1,80 ml/min/1.73 m² nei pazienti trattati con vildagliptin e placebo. In pazienti con insufficienza renale grave, la variazione media rispetto al basale è stata di -1,98 e -2,44 ml/min/1.73 m² in pazienti trattati con vildagliptin e placebo. Nello studio di Arjona Ferreira et al. ricordato precedentemente⁽²⁴⁾ e nel quale il sitagliptin è stato confrontato con glipizide, si è osservato un calo simile del FG stimato con entrambi i trattamenti (a 54 settimane: sitagliptin, -3,9 ml/min/1.73 m²; glipizide, -3.3 ml/min/1.73 m²). Tra i pazienti randomizzati con insufficienza renale moderata all'arruolamento, 28 su 149 (18,8%) con sita-

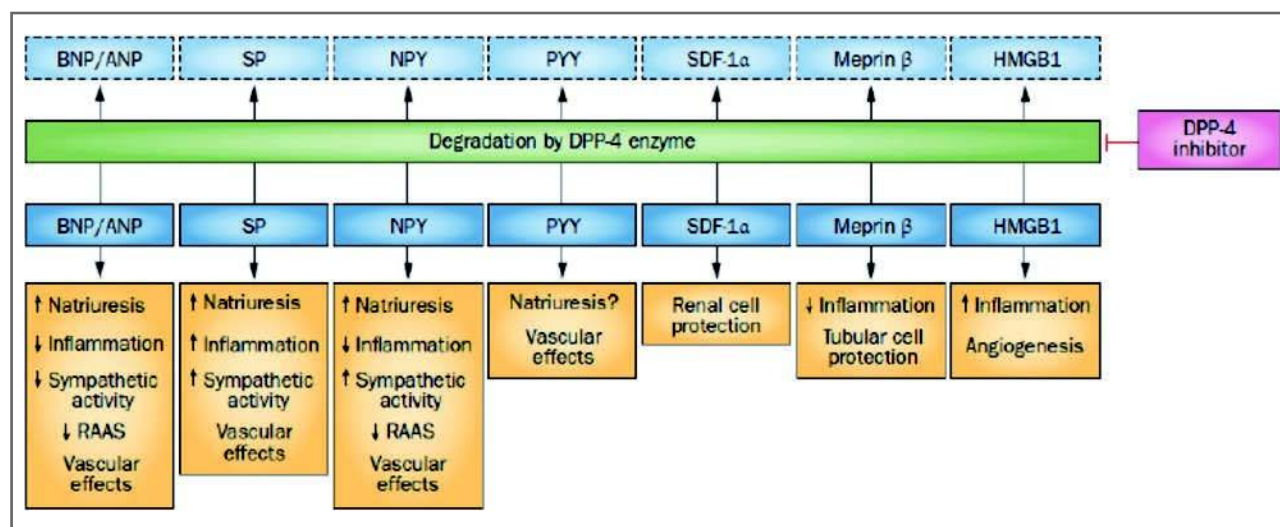


Figura 6. Possibili effetti renali degli inibitori della DPP-4 indipendenti dal GLP-1 (da riferimento bibliografico 26).

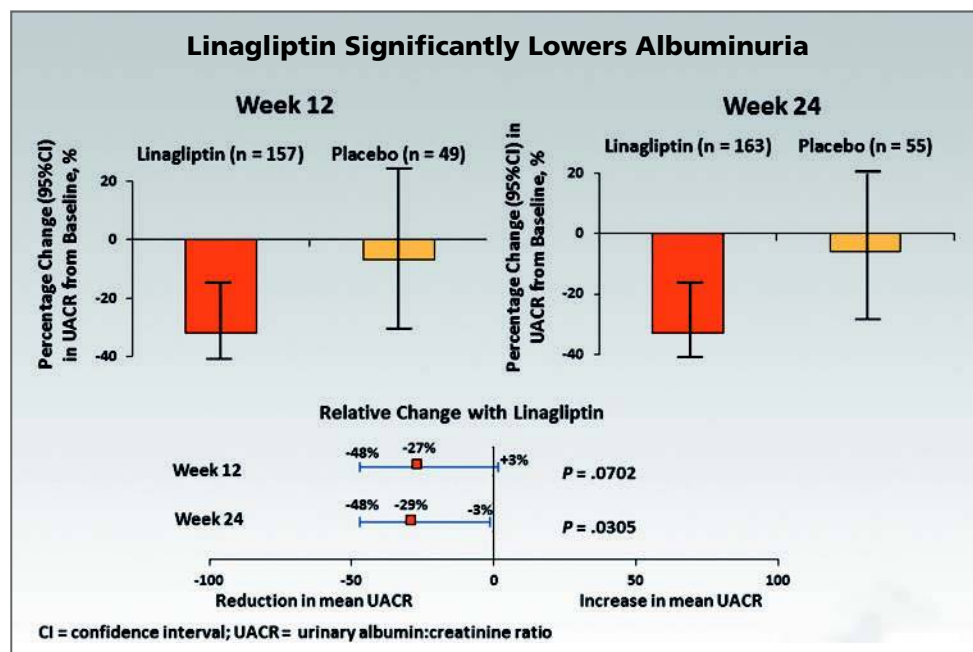


Figura 7. Effetto della terapia con linagliptin sull'albuminuria (da riferimento bibliografico 35).

gliptin e 17 su 154 (11,0%) con glipizide progredivano verso l'insufficienza renale grave durante lo studio. Le variazioni dal basale delle EUA non differivano tra i trattamenti.

Groop e coll. hanno invece studiato la capacità del linagliptin, in aggiunta alla terapia con inibitori del RAS, di influenzare la EUA nell'uomo. Per fare questo hanno analizzato i dati di quattro studi randomizzati, controllati, a doppio cieco di fase III della durata di 24 settimane⁽³⁵⁾. Sono stati identificati 217 pazienti con DMT2 e albuminuria. I pazienti sono

stati randomizzati al trattamento con 5 mg di linagliptin (n=162) o placebo (n=55); l'endpoint primario era la percentuale di variazione della EUA dal basale. A 24 settimane l'EUA si riduceva del 32% (95% IC -42,-21; P=0.05) nei pazienti in trattamento attivo e del 6% (95% IC +27, -23) nei pazienti trattati con placebo (Figura 7). La differenza tra i gruppi è stata del 28% (95% IC -47,-22; P = 0.0357). È da sottolineare come la differenza osservata era indipendente sia dalla variazione dell'HbA1c che dalla variazione dei valori pressori.

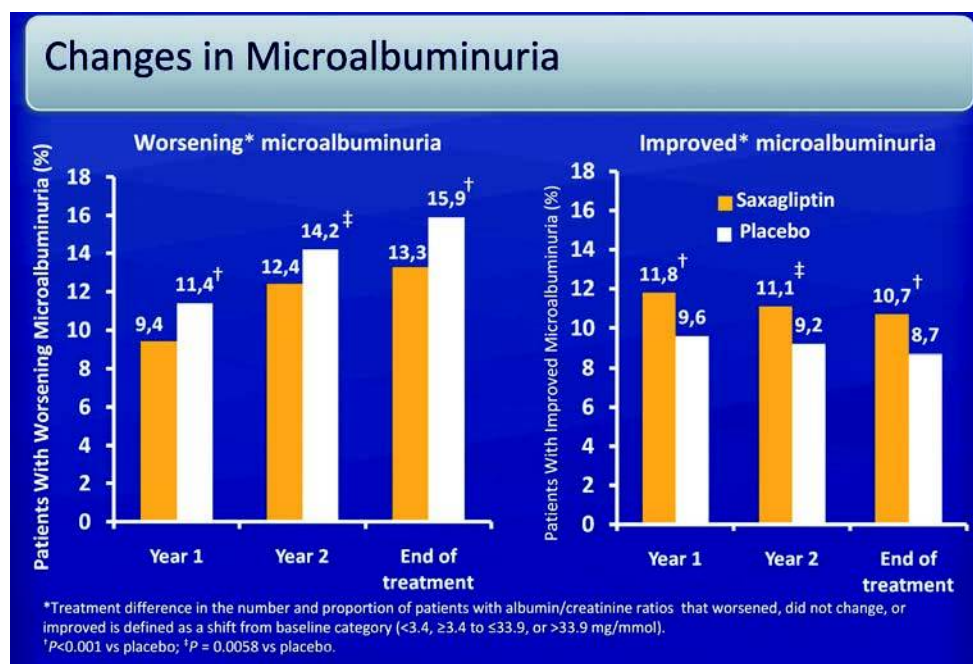


Figura 8. Effetto della terapia con saxagliptin sull'albuminuria (da riferimento bibliografico 36).

Informazioni interessanti in questo ambito sono state prodotte anche dallo studio *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus* (SAVOR)⁽³⁶⁾. Questo trial è stato disegnato per verificare la sicurezza, in termini di rischio cardiovascolare, e l'efficacia del saxagliptin. A questo scopo 16.492 pazienti con DMT2 ad alto rischio CV sono stati randomizzati a ricevere saxagliptin o placebo. L'endpoint primario era un endpoint composito formato da morte CV, IM o stroke ischemico. Lo studio concludeva che il saxagliptin non aumentava il rischio di eventi ischemici. Lo studio ha valutato anche l'impatto del saxagliptin sulla EUA dimostrando come i pazienti in trattamento attivo avevano un ridotto sviluppo e progressione della microalbuminuria. Infatti a due anni migliorava il rapporto albuminuria/creatininuria (ACR) (72 pazienti [11.1%] nel gruppo saxagliptin vs. 295 pazienti [9.2%] nel gruppo placebo) e si riduceva la probabilità di avere un peggioramento della ACR rispetto al placebo (414 pazienti [12.4%] nel gruppo saxagliptin vs. 457 pazienti [14.2%] nel gruppo placebo) (Figura 8). Diversi altri studi con ridotto numero di pazienti hanno confermato questo dato.

Conclusioni

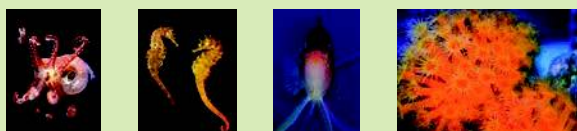
Le evidenze disponibili suggeriscono che gli agonisti recettoriali del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 possono ridurre la progressione della malattia renale nei pazienti con DMT2, anche con un meccanismo d'azione diretto sul rene. Sono a questo punto necessari trial clinici, con adeguata potenza, da condurre in pazienti con DMT2 e malattia renale con endpoint renali solidi. Informazioni a questo proposito inizieremo ad averle dai risultati dello studio MARLINA (*Efficacy, Safety & Modification of Albuminuria in Type 2 Diabetes Subjects with Renal Disease with Linagliptin*) che ha l'obiettivo di valutare la capacità proprie del linagliptin di ridurre l'albuminuria in pazienti con DMT2 e danno renale. Tutto questo al fine di comprendere se le promettenti informazioni iniziali potranno tradursi nel prossimo futuro in un reale beneficio clinico nei pazienti con DMT2 e MRC.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Whiting DR, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94: 311-321, 2011.
- United States Renal Data System. Annual data report. 2000, 2007. <http://www.usrds.org/atlas.htm>, http://www.usrds.org/adr_2000.htm.
- Williams ME, et al. Diabetic CKD/ESRD 2010: a progress report?, *Semin Dial* 23: 129-133, 2010.
- Ninomiya T, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20: 1813-1821, 2009.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (2 Suppl 1): S1-S266, 2002.
- Thomas MC, et al. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Aust* 185: 140-144, 2006.
- Penno G, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens* 29: 1802-9, 2011.
- De Cosmo S, et al. AMD-Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 29: 657-62, 2014.
- Ruggenti P, et al. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes: diverse pathophysiology, same treatment? *Nephrol. Dial. Transplant* 15: 1900-1902, 2000.
- Cooper ME, et al. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 44: 1957-1972, 2001.
- De Cosmo S, et al. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant* 28: 29-36, 2013.
- Phung OJ, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 303: 1410-1418, 2010.
- Gross JL, et al; for Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA). Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 154: 672-679, 2011.
- Moen ME, et al. Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1121-1127, 2009.
- National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 49 (Suppl 2): S1-S179, 2007.
- Leiter LA, et al. Efficacy and Safety of the Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Albiglutide Versus Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Renal Impairment: A Randomized Phase III Study. *Diabetes Care*. Jul 21. pii: DC_132855, 2014.
- Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Eli Lilly and Co. <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com>.
- Vincent SH, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* 35: 533-538, 2007.
- He H, et al. Disposition of vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 37: 545-554, 2009.
- Bristol-Myers-Squibb Company, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Available at http://packageinserts.bms.com/pi/pi_onglyza.pdf. Accessed March 12, 2012.
- Christopher R, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 30: 513-27, 2008.
- McGill JB, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36: 237-44, 2013.
- Nowicki M, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract*. 65: 1230-1239, 2011.
- Arjona Ferreira JC, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 36(5): 1067-73, 2013.

25. Tanaka T, et al. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Intern* 2014; doi:10.1038/ki.236 [Epub ahead of print], 2014.
26. Muskiet MHA, et al. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat Rev Nephrol* 10: 88-103, 2014.
27. Russo E, et al. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6: 161-70. doi: 10.2147/DMSO.S28951, 2014.
28. Giorda CB, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and renal or hepatic impairment. A systematic review of the literature. *Endocrine* 46: 406-19, 2014.
29. von Websky K, et al. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23: 000-000 DOI:10.1097/01.mnh.0000437542.77175.a0, 2014.
30. Mima A, et al. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 61: 2967-2979, 2012.
31. Park CW, et al. Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exendin-4 ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. *J Am Soc Nephrol* 18: 1227-1238, 2007.
32. Kodera R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 54: 965-978, 2011.
33. Li W, et al. Inhibition of the expression of TGF- β 1 and CTGF in human mesangial cells by exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Physiol Biochem* 30: 749-57, 2012.
34. Kothny W, et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 14: 1032-9, 2012.
35. Groop PH, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care* 36: 3460-8, 2013.
36. Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369: 1317-26, 2013.



Neuropatia periferica e sua associazione con le altre complicanze del diabete



C. Marino, A. Micheletti, V. Pasquini, A.R. Petrelli, A. Mastroianni, S. Arnone, L. Scionti
cecilia.marino@uslumbria1.it

Servizio di Diabetologia Alto Chiascio, Ospedale di Branca, ASL 1 della Regione Umbria

Parole chiave: Neuropatia periferica diabetica, Retinopatia diabetica, Nefropatia diabetica.

Key words: Diabetic peripheral neuropathy, Diabetic retinopathy, Diabetic nephropathy.

Il Giornale di AMD, 2014;17:220-225

Riassunto

Trecentottantasei persone con diabete mellito afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Ospedale di Branca, Gubbio, sono state esaminate allo scopo di documentare la prevalenza della neuropatia diabetica, la sua associazione con le altre complicanze microangiopatiche del diabete e i livelli di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia. La presenza della neuropatia periferica è stata determinata con un insieme di metodiche cliniche e strumentali semplici, atte a valutare sintomi e segni indicativi di danno del sistema nervoso periferico. Il 36,2% di tutte le persone esaminate, il 38,8% di quelle con diabete di tipo 2 e il 17,4% di quelle con diabete di tipo 1 è risultato affetto da neuropatia periferica. Un qualunque grado di retinopatia diabetica ed un rapporto albuminuria/creatininuria patologico erano documentabili rispettivamente nel 51,6% e nel 48,2% delle persone con neuropatia periferica. Rispetto alle persone senza neuropatia, quelle con questa complicanza erano più anziane, con una durata di malattia ed un peso corporeo maggiore e presentavano valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica e di uricemia superiori, mentre erano simili il grado di controllo metabolico, i lipidi plasmatici e l'abitudine al fumo di sigaretta. In conclusione, la neuropatia periferica diabetica è frequente e si associa in circa il 50% delle persone che ne sono affette con le altre complicanze microangiopatiche del diabete; inoltre, i valori più elevati di alcuni fattori di rischio per neuropatia fra i soggetti affetti autorizzano ad ipotizzare che la loro correzione possa essere utile per prevenirne lo sviluppo.

Summary

Three hundred eighty six individuals with diabetes referred to the Diabetes Clinic of the Branca Hospital, Gubbio (Italy), were examined to determine the prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its association with the other microvascular complications of diabetes and to measure some clinical and biochemical risk factors for neuropathy. Diagnosis of peripheral neuropathy was made by a set of simple clinical measurements and it was classified according to the recently published recommendations of the International Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Prevalence of peripheral neuropathy was 36.2% in the whole group, 38.8% in type 2 and 17.4% in type 1 diabetic subjects. Diabetic retinopathy and abnormal albumin/creatinine ratio were present in 51.6% and in 48.2% of the individuals with

neuropathy, respectively. Among the risk factors for neuropathy, age, BMI, duration of diabetes, systolic and diastolic blood pressure values and uric acid levels were significantly higher in subjects with neuropathy in comparison to those without neuropathy, where as lipids, HbA1c and smoking were similar in both groups. In conclusion, peripheral neuropathy is a frequent complication of diabetes and about half of neuropathic patients also suffer from retinopathy or nephropathy. Moreover the optimal treatment of some modifiable risk factors could help to prevent peripheral neuropathy in subjects with diabetes.

Introduzione

La neuropatia diabetica è una frequente e invalidante complicanza del diabete mellito. Indagini epidemiologiche eseguite in diverse nazioni, fra cui l'Italia, hanno dimostrato che circa il 30% delle persone affette da diabete mellito presenta questa complicanza⁽¹⁻¹³⁾. Anche la sua associazione con le altre complicanze microangiopatiche del diabete è stata oggetto di valutazione^(1,4,6,10,12,14,15). Gli studi epidemiologici hanno anche evidenziato quali sono i fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia diabetica, dimostrando il ruolo chiave svolto dal controllo metabolico, dalla durata della malattia e da molti dei riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il BMI e il fumo di sigaretta^(1-12,16-19).

Le informazioni sin qui ottenute sulla prevalenza della neuropatia diabetica sensitivo-motoria sono spesso il risultato di indagini di screening in cui erano valutati i sintomi e/o una o più modalità sensitive. Di conseguenza, variabili da uno studio all'altro erano anche i criteri per la definizione di neuropatia sensitivo-motoria. Del tutto recentemente un panel internazionale di esperti nel campo della neuropatia diabetica ha definito i criteri per la diagnosi clinica di questa complicanza del diabete basati sui sintomi e sui segni definendone due categorie: la neuropatia possibile e la neuropatia probabile⁽²⁰⁾.

Gli scopi di questo lavoro sono stati quindi molteplici. Il primo è stato quello di determinare la preva-

lenza della neuropatia diabetica sensitivo-motoria in un servizio diabetologico di secondo livello utilizzando diverse metodiche di indagine della funzione nervosa periferica e classificando la neuropatia secondo i criteri di recente proposti dal panel internazionale di esperti. Altri obiettivi sono stati quelli di determinare il grado di associazione fra la neuropatia e le altre complicanze microangiopatiche del diabete e di valutare i livelli dei fattori di rischio cardiovascolare, sia biochimici che clinici, nelle persone con e senza neuropatia periferica sensitivo-motoria.

Materiali e metodi

Casistica

Sono state esaminate 386 persone affette da diabete mellito, afferenti al Servizio di Diabetologia dell'Alto Chiascio presso l'Ospedale di Branca, Gubbio, per il loro periodico controllo diabetologico, le cui caratteristiche cliniche sono riportate nella tabella 1. Lo studio è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki e ciascun soggetto ha fornito il consenso all'utilizzo in forma anonima dei propri dati clinici, laboratoristici e strumentali.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle persone esaminate suddivise per tipo di diabete.

	Tutti (n= 386)	Diabete di tipo 1 (n= 46)	Diabete di tipo 2 (n= 340)
Sesso (M/F)	250/136	30/16	219/121
Età (anni)	62,4±0,4	48,2±1,7	64,3±0,3
BMI (kg/m ²)	28,6±0,2	24,3±0,4	29,2±0,2
Durata del diabete (anni)	15,0±0,5	23,0±1,8	13,9±0,4
Fumo (no/si+ex)	146/242	12/34	134/206
HbA1c (mmol/ mol)	60,9±0,7	62,3±2,2	60,7±0,8
Colesterolemia totale (mg/dl)	189,6±2,3	198,8±7,0	188,5±2,4
Colesterolemia HDL (mg/dl)	44,6±0,7	53,0±3,0	43,6±0,7
Colesterolemia LDL (mg/dl)	115,6±2,0	124,3±6,0	114,6±2,2
Trigliceridemia (mg/dl)	150,1±5,8	107,3±15,9	155,2±6,1
Uricemia (mg/ dl)	5,3±0,0	4,7±0,2	5,4±0,0
P.A. sistolica (mmHg)	137,4±0,9	122,4±2,8	139,5±0,9
P.A. diastolica (mmHg)	77,5±0,4	72,8±1,5	78,2±0,5

P.A.= pressione arteriosa (mmHg); BMI= Body Mass Index (kg/m²) da questa complicanza del diabete.

Metodi di indagine

All'arrivo in Ospedale ciascun soggetto è stato sottoposto a misurazione dei parametri antropometrici e della pressione arteriosa sistemica, ad un prelievo di sangue per gli esami ematobiochimici di routine e alla raccolta di un campione di urine per la determinazione del rapporto albuminuria/creatininuria.

La eventuale presenza della neuropatia periferica sensitivo-motoria è stata determinata mediante la ricerca dei sintomi tramite il miniquestionario del Michigan Neuropathy Screening Instrument⁽²¹⁾, il Diabetic Neuropathy Index (DNI)⁽²¹⁾, l'analisi della soglia di sensibilità vibratoria misurata con Biotesiometro e delle sensibilità pressoria, dolorifica e termica mediante monofilamento di Semmes-Weinstein da 10 g, Neurotips® e Thio-Therm®, rispettivamente. Il DNI è costituito dalla valutazione dei riflessi achillei e della sensibilità vibratoria all'alluce mediante diapason da 128 Hz, dalla ispezione del piede per la ricerca di deformità, cute secca, infezioni, ipercheratosi e ulcere in fase attiva. Per la misurazione della soglia di sensibilità vibratoria la sonda del Biotesiometro è stata posizionata per tre volte alla base del letto ungueale di entrambi gli alluci e sui due malleoli laterali e la media delle tre misurazioni in ciascuna sede è stata considerata come valore della soglia per quello specifico sito. Il monofilamento di Semmes-Weinstein è stato applicato perpendicolarmente e per meno di 1 secondo per 10 volte (con almeno 3 stimoli falsi) alla base dell'unghia di ciascun alluce esercitando una pressione sufficiente a farlo curvare. Il Neurotips per la sensibilità dolorifica è stato anch'esso applicato alla base dell'unghia di ciascun alluce chiedendo al soggetto di riferire se avvertiva o meno la sensazione di puntura. Le due superfici del Thio-Term sono state applicate in sequenze variabili in più siti sul dorso di ciascun piede chiedendo al soggetto di riferire se avvertiva la differenza di temperatura fra i due stimoli.

Il DNI è stato considerato patologico se lo score finale ottenuto era superiore a 2⁽²¹⁾, mentre l'anormalità della soglia di sensibilità vibratoria misurata con Biotesiometro era definita dal confronto con i valori normativi per fasce di età ottenuti nella popolazione italiana⁽²²⁾. Il test del monofilamento è stato considerato normale se le risposte corrette erano più di 7, mentre da 1 a 7 risposte corrette indicavano una sensibilità ridotta e nessuna risposta corretta indicava l'assenza di sensibilità pressoria. I test con il Neurotips e con il Thio-Term venivano considerati anormali se il soggetto non forniva risposte corrette per più del 50% degli stimoli.

In base ai risultati degli esami suddetti il soggetto era quindi assegnato ad una delle due classi di neuropatia periferica sensitivo-motoria clinica (neuropatia possibile o probabile) come definite dal "Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy", di recente pubblicate⁽²⁰⁾ e riportate nella tabella 2, o veniva considerato non affetto

Tabella 2. Criteri per la Diagnosi di Polineuropatia Diabetica Sensitivo-Motoria (PDSM) proposti dal "Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy".

Classe di Neuropatia	Criteri
Subclinica	Non segni o sintomi di PDSM ma della conduzione nervosa
Possibile	Sintomi o segni di PDSM. I sintomi possono comprendere: diminuita sensibilità, sintomi sensitivi neuropatici positivi (per esempio: senso di intorpidimento, dolore pungente, lancinante, urente o continuo) prevalentemente a livello delle dita, dei piedi o delle gambe. I segni possono comprendere: diminuzione simmetrica della sensibilità distale o riflessi achillei sicuramente ridotti o assenti.
Probabile	Combinazione di sintomi e segni di PDSM con due qualsiasi o più dei seguenti: sintomi neuropatici, diminuita sensibilità distale, o riflessi achillei sicuramente ridotti o assenti.
Confermata	Studio di conduzione nervosa anormale e un sintomo o sintomi o un segno o segni di PDSM.

La neuropatia autonómica è stata ricercata mediante l'analisi di 4 riflessi cardiovascolari (Deep breathing, Lying to standing, Manovra di Valsalva, Ipotensione posturale) eseguiti come suggerito dal Gruppo di Studio della Neuropatia Diabetica della Società Italiana di Diabetologia⁽²³⁾ e analizzati tramite software dedicato. L'anormalità dei test basati sulle variazioni della frequenza cardiaca era determinata dal confronto con i dati normativi ottenuti nella popolazione italiana, mentre la variazione della pressione arteriosa sistolica nel passaggio all'ortostatismo veniva considerata anormale quando era registrata una diminuzione della stessa uguale o superiore a 30 mmHg. La presenza di almeno 2 test anormali permetteva di porre la diagnosi di neuropatia autonómica⁽²³⁾.

La presenza della retinopatia diabetica è stata ricercata mediante l'esame oftalmoscopico eseguito da due specialisti in oftalmologia. Il riscontro di qualsiasi grado di retinopatia consentiva di assegnare il soggetto al gruppo di coloro i quali erano affetti da tale complicanza.

Il rapporto albuminuria/creatininuria sul campione di urine ottenuto al mattino è stato utilizzato per la diagnosi di nefropatia diabetica. In particolare sono stati considerati affetti da tale complicanza coloro i quali presentavano un rapporto albuminuria/creatininuria $\geq 2,5$ mg/mmol se maschi e $\geq 3,5$ mg/mmol se femmine.

La presenza di ipertensione arteriosa sistemica è stata definita in base al riscontro anamnestico di questa condizione e/o all'uso giornaliero di farmaci anti-ipertensivi.

Analisi statistica

I valori delle variabili continue sono espressi come media $\pm$ SEM. Per il confronto fra le medie di due va-

riabili continue è stato utilizzato il t-test per dati non appaiati, mentre per confrontare variabili categoriche è stato utilizzato il Fisher's exact test. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

anormalità

Risultati

Come evidente dalla tabella 1, la grande maggioranza dei soggetti esaminati era costituita da maschi fumatori o ex-fumatori con diabete di tipo 2. Le persone con diabete di tipo 2 erano al limite dell'obesità e al di sopra dei valori target per quel che riguarda la colesterolemia LDL e la pressione arteriosa sistolica. Anche il valore medio della HbA1c è risultato leggermente superiore ai valori desiderati sia per le persone con diabete di tipo 1 che per quelle con diabete di tipo 2.

Considerando il gruppo delle persone con diabete nella sua globalità, la prevalenza della neuropatia possibile, secondo la definizione riportata nella tabella 2, è stata pari a 20,2%, mentre quella della neuropatia probabile era del 16,0%. Complessivamente, il 36,2% delle persone diabetiche afferenti al servizio presentava sintomi e/o segni clinici di neuropatia periferica sensitivo-motoria. La prevalenza della neuropatia autonómica cardiovascolare era invece pari al 16,0%.

Nelle sole persone con diabete di tipo 2, che rappresentavano quasi il 90% della popolazione da noi esaminata, la prevalenza della neuropatia possibile era pari al 21,8%, quella della neuropatia probabile al 17,0% e quella complessiva al 38,8%. Invece, nelle persone con diabete di tipo 1 la prevalenza della neuropatia possibile e probabile era per entrambe pari a 8,7% e quella complessiva al 17,4%.

Il 39,3% delle persone diabetiche esaminate presentava un qualsiasi grado di retinopatia diabetica, mentre il 38,0% aveva un rapporto albuminuria/creatininuria superiore ai limiti sopra indicati.

Per valutare l'associazione della neuropatia periferica con le altre complicanze microangiopatiche del diabete, le persone con neuropatia possibile e quelle con neuropatia probabile sono state considerate come un unico gruppo. Il 51,6% delle persone con neuropatia sensitivo-motoria aveva anche reperti oftalmoscopici di qualsiasi grado di retinopatia diabetica, mentre quest'ultima era presente solo nel 32,6% delle persone diabetiche senza neuropatia periferica ($p = 0,0006$). Un rapporto albuminuria/creatininuria patologico era invece presente nel 48,2% delle persone con neuropatia e nel 32,7% di quelle senza neuropatia ($p = 0,006$).

Considerando solo i soggetti con diabete di tipo 2, il 49,6% di coloro i quali avevano la neuropatia periferica era anche affetto da retinopatia, mentre solo il 31,9% di quelli senza neuropatia presentava una retinopatia ($p = 0,002$). Inoltre, nel 28,5% dei soggetti con neuropatia e retinopatia, quest'ultima era di tipo proliferante, mentre questa percentuale scendeva a 8,1% in coloro

Tabella 3. Livelli dei fattori di rischio per neuropatia nei soggetti esaminati suddivisi per presenza/assenza di neuropatia periferica.

	Con neuropatia (n= 140)	Senza neuropatia (n= 246)	p
Sesso (M/F)	89/51	161/85	NS
Età (anni)	64,7±0,6	61,1±0,6	0,001
BMI (kg/m ²)	29,7±0,4	28,0±0,2	0,001
Durata del diabete (anni)	16,3±0,8	14,3±0,6	0,02
Fumo (no/si+ex)	56/84	90/156	NS
HbA1c (mmol/mol)	63,2±1,5	59,6±0,8	NS
Colesterolemia totale (mg/dl)	190,5±4,0	189,2±2,8	NS
Colesterolemia HDL (mg/dl)	44,0±1,2	44,9±0,9	NS
Colesterolemia LDL (mg/dl)	116,6±3,8	115,1±2,4	NS
Trigliceridemia (mg/dl)	158,5±10,9	145,6±6,7	NS
Uricemia (mg/dl)	5,6±0,1	5,2±0,0	0,02
P.A. sistolica (mmHg)	142,4±1,4	134,6±1,1	<0,0001
P.A. diastolica (mmHg)	79,7±0,7	76,3±0,6	<0,0001

P.A.= pressione arteriosa (mmHg); BMI= Body Mass Index (kg/m²); no = non fumatori; si= attuali fumatori; ex= ex-fumatori

i quali soffrivano di retinopatia ma non di neuropatia ($p = 0,004$).

Viceversa il 46,4% delle persone con retinopatia erano anche affette da neuropatia, mentre solo il 28,2% di quelle senza retinopatia aveva segni di neuropatia periferica ($p = 0,0006$). Fra coloro i quali presentavano una alterazione del rapporto albuminuria/creatininuria, il 44,0% aveva anche una neuropatia periferica, mentre solo il 28,7% di quelli con normale rapporto albuminuria/creatininuria aveva segni di neuropatia ($p = 0,006$).

Nella tabella 3 sono riportati i valori di alcuni fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia periferica nelle persone con e senza questa complicanza del diabete. Sebbene i valori dei parametri presi in considerazione siano sempre risultati più elevati (o più bassi nel caso della colesterolemia HDL) nelle persone con neuropatia, la significatività statistica è stata raggiunta solo per alcuni di essi. Analizzando più in dettaglio i dati relativi all'ipertensione arteriosa sistemica abbiamo riscontrato che tale condizione era presente nel 72,3% delle persone con neuropatia periferica e nel 59,4% di quelle senza neuropatia ($p = 0,01$). Risultati analoghi sono stati ottenuti per quando riguarda il peso corporeo espresso come BMI. Nelle persone con neuropatia periferica, un BMI elevato (>25) è stato trovato nel 83,6% dei casi,

mentre in quelle senza neuropatia esso era presente nel 71,5% dei casi ($p = 0,009$).

Nel confronto fra le persone con neuropatia possibile e quelle con neuropatia probabile l'età è risultata significativamente maggiore nel secondo gruppo ($63,3 \pm 0,7$ anni vs $66,5 \pm 1,0$, $p = 0,005$), mentre tutti gli altri parametri relativi a durata di malattia, peso corporeo, grado di controllo metabolico, assetto lipidico e pressione arteriosa non erano statisticamente differenti.

Conclusioni

Il risultato principale di questo lavoro è aver dimostrato che la neuropatia periferica sensitivo-motoria, valutata con una batteria di strumenti clinici semplici e classificata secondo le più recenti indicazioni internazionali, è diagnosticabile nel 36,2% delle persone diabetiche afferenti ad un servizio di diabetologia di secondo livello. La neuropatia possibile era leggermente più frequente della neuropatia probabile sia quando i soggetti esaminati venivano considerati come un unico gruppo che quando venivano suddivisi per tipo di diabete. La prevalenza di sintomi e segni di neuropatia era inoltre più elevata nelle persone con diabete di tipo 2 che in quelle con diabete di tipo 1. I nostri dati sono in linea con quanto fin qui dimostrato dalle altre indagini in questo campo. Volendosi limitare alle sole persone con diabete di tipo 2, che costituivano quasi il 90% della popolazione da noi esaminata, i nostri risultati sono assai simili a quelli ottenuti negli studi più recenti che avevano avuto come oggetto di studio una popolazione esclusivamente o in grande maggioranza composta da persone con questo tipo di diabete^(10,12,13).

La peculiarità del nostro lavoro risiede nell'utilizzazione per la prima volta in una indagine epidemiologica dei criteri proposti dal panel di esperti internazionali per la definizione su base esclusivamente clinica della neuropatia periferica in corso di diabete mellito⁽²⁰⁾. Essi non permettono di stabilire un gradiente di gravità della neuropatia, ma esprimono esclusivamente la maggiore o minore probabilità che una persona sia affetta da questa complicanza in base alla variabile associazione fra presenza di sintomi e alterazione dei riflessi osteotendinei e/o di una o più modalità sensoriali. Non è quindi possibile affermare che i soggetti con neuropatia possibile siano affetti da una forma più lieve di danno neurologico. Solo una eventuale indagine prospettica potrà eventualmente fornire informazioni utili in tal senso.

La presenza di retinopatia e/o nefropatia in un soggetto con diabete affetto da neuropatia periferica è un elemento che rafforza l'ipotesi di una eziologia diabetica della neuropatia, anche se non può darne la certezza dato che l'associazione fra le complicanze microangiopatiche del diabete non è assoluta. Nel Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study la retinopatia proliferante era presente nel 58% di quanti erano affetti da neuropatia e solo nel 19% di quanti invece non lo

erano, mentre la nefropatia manifesta era riscontrabile nel 44% dei neuropatici e solo nel 18% dei non neuropatici⁽¹⁾. Anche nello studio EURODIAB⁽⁶⁾ e nel Rochester Diabetic Neuropathy Study⁽⁴⁾ è stato indagato questo aspetto della associazione fra le complicanze del diabete, dimostrando una significativa correlazione fra neuropatia periferica e retinopatia background e proliferante e nefropatia diabetica. Nel San Luis Valley Diabetes Study in cui sono state esaminate 277 persone con diabete di tipo 2, il 36% di quelle con neuropatia presentava anche una retinopatia pre-proliferante o proliferante, mentre solo il 13% di coloro i quali erano senza neuropatia aveva una retinopatia di quel grado⁽¹⁶⁾. Il 65,7% dei soggetti arruolati nello studio ABCD che soffrivano di neuropatia periferica avevano anche una retinopatia di qualsiasi grado, mentre ciò avveniva solo nel 43% di quelli senza neuropatia⁽¹⁸⁾. In questo stesso studio una macroproteinuria era presente nel 21,5% dei soggetti con neuropatia e solo nel 8,0% di quelli senza⁽¹⁸⁾. Anche nello studio di Kärvestedt et al.⁽¹²⁾ la retinopatia di qualunque grado e la macroproteinuria erano presenti rispettivamente nel 37% e nel 16% delle persone con neuropatia e nel 25% e nel 5% di quelle senza. Anche nella nostra casistica il livello di associazione fra neuropatia e retinopatia e neuropatia e nefropatia è risultato statisticamente significativo, avendo potuto constatare che circa il 50% delle persone con neuropatia era anche affetto da retinopatia o nefropatia. Inoltre abbiamo documentato che la retinopatia di tipo proliferante era significativamente più comune fra le persone con neuropatia rispetto a quelle senza. L'implicazione pratica di questi rilievi è che diagnosticare la neuropatia diabetica in una persona con diabete impone di ricercare l'eventuale presenza anche delle altre complicanze della malattia diabetica.

Numerosi sono i fattori di rischio per lo sviluppo della neuropatia diabetica. Oltre al grado del controllo glicemico e alla durata di malattia è stato riconosciuto il ruolo importante dell'ipertensione arteriosa sistemica, dell'obesità, della dislipidemia e del fumo di sigaretta^(1-12,16-19). Nella nostra indagine abbiamo valutato anche i livelli di questi riconosciuti fattori di rischio vascolare nei soggetti con e senza neuropatia periferica e i risultati sono riportati nella Tabella 3. A differenza di altre indagini, non abbiamo riscontrato differenze significative nei valori dei lipidi plasmatici, probabilmente come conseguenza dell'uso abbastanza diffuso dei farmaci ipolipemizzanti fra i soggetti da noi esaminati, che può aver diminuito possibili differenze fra i due gruppi. Non abbiamo al momento dati numerici precisi sulla percentuale di soggetti in trattamento ipolipemizzante e sulla tipologia dei farmaci usati che, fra l'altro, possono avere essi stessi potenziali effetti negativi (le statine) e positivi (i fibrati) sulla funzionalità del nervo periferico. Queste informazioni sono in fase di raccolta e ci permetteranno di fornire spiegazioni più dettagliate ai nostri risultati. Significativa è invece risultata la differenza dei valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica e del peso

corporeo espresso come BMI fra i soggetti con e senza neuropatia, essendo essi più elevati nel primo gruppo. Abbiamo anche riscontrato che la percentuale di soggetti con storia di ipertensione e/o uso di farmaci antiipertensivi e quella di coloro che presentavano un BMI >25 erano significativamente maggiori fra i soggetti con neuropatia. Questi nostri dati, che ci sembra siano i primi ottenuti in Italia in questo campo, unitamente a quelli della letteratura internazionale, inducono a ipotizzare che il trattamento ottimale della ipertensione arteriosa e la riduzione ponderale possano condurre alla diminuzione della incidenza della neuropatia periferica nelle persone con diabete. Se ci si basasse esclusivamente sui risultati dello studio ABCD si dovrebbe concludere però che l'ottimale controllo pressorio non ha alcun effetto sulla neuropatia periferica. In questo studio, infatti, non è stata trovata alcuna differenza nella progressione della neuropatia periferica fra il gruppo in buon controllo pressorio e quello con un controllo pressorio meno stringente dopo un follow-up di 5 anni⁽²⁴⁾. È da rimarcare, tuttavia, che il controllo glicemico dei soggetti arruolati era pessimo al baseline ed è rimasto pessimo per tutta la durata del follow-up. Risultati simili sono stati ottenuti dallo UKPDS⁽²⁵⁾ in cui peraltro la neuropatia non era valutata in maniera dettagliata come le altre complicanze microangiopatiche. Lo STENO-2 ha invece dimostrato che un trattamento multifattoriale rivolto ad ottenere il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, unitamente al miglioramento del controllo glicemico, consente di ottenere una riduzione della incidenza della neuropatia autonoma cardiovascolare, ma non della neuropatia periferica somatica⁽²⁶⁾. Al contrario, lo studio DEMAND ha mostrato una riduzione della progressione della neuropatia somatica nelle persone diabetiche ed ipertese trattate con un Ca-antagonista di terza generazione e/o un ACE-inibitore, anche se non è del tutto chiaro se questo effetto sia da ricondurre ai farmaci di per sé anziché alla riduzione della pressione arteriosa peraltro del tutto simile nei tre gruppi di soggetti⁽²⁷⁾.

Un'ultima osservazione da fare è relativa ai livelli di uricemia. Nel nostro studio abbiamo riscontrato che i soggetti con neuropatia presentavano un'uricemia lievemente ma significativamente maggiore rispetto a quelli senza neuropatia. Risultati analoghi ai nostri sono stati ottenuti da un gruppo di autori greci, i quali hanno anche riscontrato una correlazione fra uricemia e gravità della neuropatia valutata mediante il Neuropathy Disability Score⁽²⁸⁾. L'ipotetico meccanismo di azione neurotossico dell'uricemia potrebbe essere legato all'incremento dello stress ossidativo che è riconosciuto essere una delle principali vie metaboliche che portano al danno del sistema nervoso periferico in corso di diabete mellito⁽²⁹⁾. Questi dati devono tuttavia essere confermati in altre coorti di soggetti con diabete.

In conclusione, questi dati indicano che poco più di un terzo dei soggetti afferenti al nostro Servizio di Diabetologia è affetto da neuropatia diabetica e che essa si as-

socia in maniera significativa alle altre complicanze microangiopatiche del diabete. Diagnosticare la neuropatia diabetica impone quindi di andare a ricercare la presenza anche delle altre complicanze.

Inoltre è stato documentato che nei soggetti con neuropatia periferica sono significativamente più elevati alcuni fattori di rischio modificabili (peso e pressione arteriosa sistolica e diastolica) per cui la loro correzione può essere utile anche per prevenire l'insorgenza della neuropatia, e forse per rallentarne l'evoluzione, anche se per questo specifico aspetto mancano solide prove basate sull'evidenza.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 38:1456-1461, 1989.
2. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, et al. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131:633-643, 1990.
3. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36:150-154, 1993.
4. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 43:817-824, 1993.
5. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabetes Metab* 19:143-151, 1993.
6. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 39:1377-1384, 1996.
7. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 20:836-843, 1997.
8. Cabezas-Cerrato J for the Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia* 41:1263-1269, 1998.
9. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 31:464-69, 2008.
10. Davis TME, Yeap BB, Davis WA, et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 51:562-66, 2008.
11. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes & Metabolism* 35:206-13, 2009.
12. Kärvestedt L, Mårtensson E, Grill V, et al. Peripheral sensory neuropathy associates with micro- or macroangiopathy. Results from a population-based study of type 2 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 32:317-22, 2009.
13. Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes. The ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 34:2244-49, 2011.
14. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications – can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications* 20:228-37, 2006.
15. Zhao Y, Ye W, Boye KS, et al. Prevalence of other diabetes-associated complications and comorbidities and its impact on health care charges among patients with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 24:9-19, 2010.
16. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 17:1172-77, 1994.
17. Forrest KYZ, Maser RE, Pambianco G, et al. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy. A prospective study. *Diabetes* 46:665-70, 1997.
18. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle & Nerve* 21:72-80, 1998.
19. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 32:1896-900, 2009.
20. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 27:620-28, 2011.
21. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 17:1281-89, 1994.
22. Bax G, Bellavere F, Cardone C, et al. La soglia di percezione vibratoria valutata con biotesiometro nei soggetti normali e nei diabetici. *G Ital Diabet* 9:9-16, 1989.
23. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 21:69-78, 2011.
24. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23 (Suppl. 2):B54-B64, 2000.
25. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317:703-13, 1998.
26. Gæde P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348:383-93, 2003.
27. Ruggerenti P, Lauria G, Iliev IP, et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 58:776-83, 2011.
28. Papanas M, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology* 62:291-95, 2011.
29. Matheus AS de M, Tibiriçá E, da Silva PB, et al. Uric acid levels are associated with microvascular endothelial dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 28:1188-93, 2011.

Un esordio "complicato". Un caso di diagnosi tardiva in paziente con complicanze all'esordio



A. R. Angioni, M. F. Mulas, M. Cossu, G. Madau, F. Mastinu
ritangio@gmail.com

Unità Operativa Complessa di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale S. Martino di Oristano

Parole chiave: Retinopatia, Prevenzione delle complicanze, Rete assistenziale

Key words: Retinopathy, Prevention of complications, Diabetes management

Il Giornale di AMD, 2014;17:226-229

Riassunto

La retinopatia diabetica è la principale causa di cecità legale in età lavorativa. Per questo sono stati studiati e approvati metodi di screening sulla popolazione diabetica con un ottimo rapporto costo-beneficio. Il buon controllo metabolico riduce il rischio di comparsa e di progressione della retinopatia diabetica, non solo glicemico ma anche pressorio e lipidico, come dimostrato dai grandi trials eseguiti su pazienti diabetici. Una buona collaborazione tra specialisti permette di seguire la malattia nel tempo con interventi multidisciplinari condivisi e offrendo al paziente il massimo delle prestazioni disponibili. Ma cosa accade quando la retinopatia diabetica è il primo segno di un diabete fino ad allora sconosciuto? Come è possibile che possa sfuggire una diagnosi di diabete? Ci sono i mezzi perché questo non accada? Siamo oggi in grado di promuovere una medicina di base propositiva verso il paziente e non attendistica; attuare un sistema di screening sulla popolazione a rischio che permetta di non perdere queste diagnosi e non arrivare ad avere dei casi di cecità evitabili; una buona informazione mediatica che ricordi alla popolazione di eseguire un check-up annuale anche in condizioni di assoluto benessere. Questi sono solo alcuni spunti di riflessione e prove di risoluzione del caso qui presentato per provare ad immaginare un diverso esito finale.

Summary

Diabetic eye disease is a major cause of blindness in the Western World and remains one of the most serious complications of diabetes mellitus. Sometimes, there are no symptoms of diabetic retinopathy until it starts to change vision. When this happens, diabetic retinopathy is already severe. Because early detection and prompt treatment may reduce the burden of diabetes and its complications, screening for diabetes may be appropriate and recommended in a clinical setting. Combined diabetes patient care management, based on cooperation between general practitioners and specialists, is an effective way of improving the care of these patients.

Presentazione del caso

Nel novembre 2009 giungeva in prima visita presso il nostro servizio di Diabetologia e Malattie Metaboliche Angelo, di 68 anni, inviato dal college oculista. Angelo, pensionato da 14 anni, ex dipendente delle FF.SS.,

era sempre risultato idoneo alle visite annuali di idoneità al lavoro. L'anamnesi familiare risultava negativa per diabete e altre malattie di rilievo. L'anamnesi patologica prossima evidenziava un calo del visus insorto qualche mese prima, soprattutto notturno, che causava difficoltà nella guida. Pensando ad una presbiopia legata all'età, Angelo aveva consultato l'oculista che aveva posto diagnosi di retinopatia diabetica proliferante con importante edema maculare più grave in occhio sinistro (Figure 1 e 2).



Figura 1. Quadro di retinopatia diabetica proliferante.

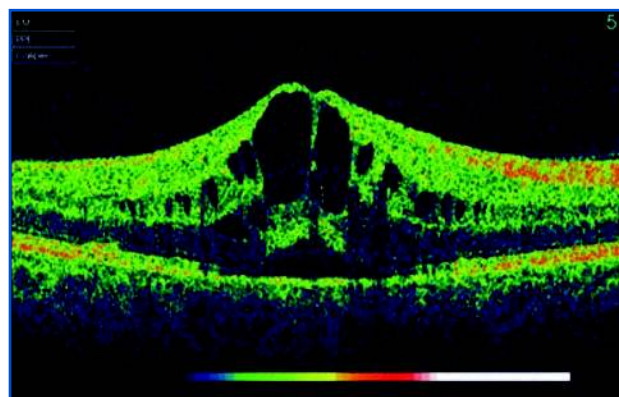


Figura 2. Esame OCT patologico per presenza di edema maculare.

Ad un approfondimento clinico Angelo riferiva da alcuni mesi una modesta astenia a cui non aveva dato importanza, e calo di alcuni chili di peso corporeo. L'esame obiettivo indicava un peso di 76 Kg, per un'altezza di 165 cm, PA 140/90 mmHg. Gli esami biochimici erano i seguenti: glicemia 315 mg/dl, HbA1c 11.2%, colesterolo totale 274 mg/dl, HDL 49 mg/dl, trigliceridi 173 mg/dl, LDL 190 mg/dl.

La diagnosi clinica iniziale risultava quindi: diabete mellito tipo 2 associato a retinopatia diabetica proliferante; ipertensione arteriosa di grado lieve, dislipidemia di tipo 2B.

Trattamento metabolico

Definita la diagnosi, è stata impostata una terapia insulinica con 3 somministrazioni quotidiane di analogo rapido ai pasti principali fino al marzo 2010 (per un totale di 5 mesi), quando il valore di HbA1c si è portato a 8,7%. A questo punto è stata sospesa l'insulina ed introdotta una terapia ipoglicemizante orale con metformina 2 g e gliclazide 30 mg / die. Il compenso ottimale (HbA1c 6,7%) è stato raggiunto con questo regime terapeutico nell'agosto 2010 (9 mesi dopo l'esordio).

Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato scelto un ACE-inibitore a basso dosaggio con ottimo controllo dei valori pressori (PA 130/80 mmHg) che si sono mantenuti tali per tutto il follow-up.

Il trattamento ipolipemizzante è stato controverso. Si è preferito utilizzare l'associazione simvastatina/ezetimibe da subito anziché un'altra statina, in considerazione dell'elevato rischio cardiovascolare del paziente. Tale terapia ha permesso di avere un livello di LDL a target già al primo controllo.

Trattamento oculistico

Dal novembre 2009 furono praticate numerose sedute di trattamento laser per la retinopatia, fino al giugno 2010 quando fu necessario un intervento di rimozione della cataratta in occhio sinistro. A causa di un notevole e progressivo aggravamento della retinopatia nel marzo 2011 si procedette ad una vitrectomia come estremo tentativo di bloccare tale progressione.

Evoluzione clinica

dopo la definizione diagnostica, la terapia metabolica ha permesso una progressiva ma lenta normalizzazione dei valori glicemici con il raggiungimento di un buon compenso gluco-metabolico, come testimoniato dal livello di HbA1c pari a 6.7% e dai livelli di colesterolo LDL inferiori a 100 mg/dl. Anche i valori della pressione arteriosa si sono normalizzati.

Dal punto di vista oculistico l'evoluzione è stata invece negativa. Dopo le prime sedute di laserterapia fu necessario provvedere alla rimozione della cataratta

in occhio sinistro, perché ostacolava la continuazione della stessa laserterapia. Questa scelta portò però ad un progressivo e rapido peggioramento del quadro di retinopatia. E, nonostante l'intervento di vitrectomia, operato come estremo tentativo di bloccare tale progressione negativa, il risultato fu la perdita completa dell'acuità visiva dell'occhio sinistro. Sul destro si continuò a praticare laserterapia fino ad arrivare ad una pan fotocoagulazione che permise il mantenimento di una residua minima visione.

Discussione

La retinopatia diabetica è la principale causa di riduzione del visus e cecità legale in età lavorativa e può colpire tutti i pazienti diabetici, sia tipo 1 che tipo 2. La diagnosi si pone con lo studio del fondo oculare e successivo approfondimento con fluorangiografia retinica, che permettono di evidenziare le lesioni caratteristiche della retinopatia. Controlli annuali del fondo oculare nei pazienti diabetici (screening) permettono di evidenziare lesioni iniziali, passibili di trattamento adeguato e limitare i casi di retinopatia proliferante grave che portano a cecità.

Il trattamento della retinopatia diabetica inizia con un buon controllo di tutti i fattori di rischio. Il controllo glicemico è il principale fattore modificabile in grado di rallentare la progressione della retinopatia diabetica, indipendentemente dalla terapia ipoglicemizante utilizzata^(1,2). Ma in presenza di una retinopatia diabetica occorre riportare lentamente alla norma uno scompenso di vecchia data perché, una sua rapida risoluzione, potrebbe accelerare e aggravare la retinopatia diabetica stessa⁽³⁾. L'ipertensione arteriosa gioca un ruolo fondamentale nella progressione delle lesioni della RD ed un suo buon controllo è efficace nel rallentarne l'evoluzione. Sia i sartanici che gli ACE-inibitori hanno dimostrato di ridurre l'incidenza e la progressione della RD^(4,5). Infine, valori di colesterolo LDL superiori a 160 mg/dl aumentano del 50% il rischio di sviluppare RD⁽⁶⁾. Considerati congiuntamente, tutti i fattori metabolici esposti creano sulla retina un danno dovuto a liberazione di radicali liberi, fattori pro infiammatori, stato ipossico, disfunzione endoteliale che sono alla base delle lesioni caratteristiche della retinopatia diabetica (Figura 3).

Nel caso descritto, il trattamento metabolico proposto ad Angelo, ha seguito tutti i presupposti appena sintetizzati: la terapia insulinica, impostata all'inizio, ha permesso di evitare complicanze acute del diabete, successivamente il passaggio alla terapia ipoglicemizante orale ha permesso di riportare il compenso alla norma in modo progressivo, la scelta della terapia ipocolesterolemizzante è stata orientata anche alla riduzione del rischio cardio-vascolare.

Dal punto di vista prettamente oculistico la laserterapia è considerata il gold standard per il trattamento della retinopatia diabetica altamente efficace in assenza

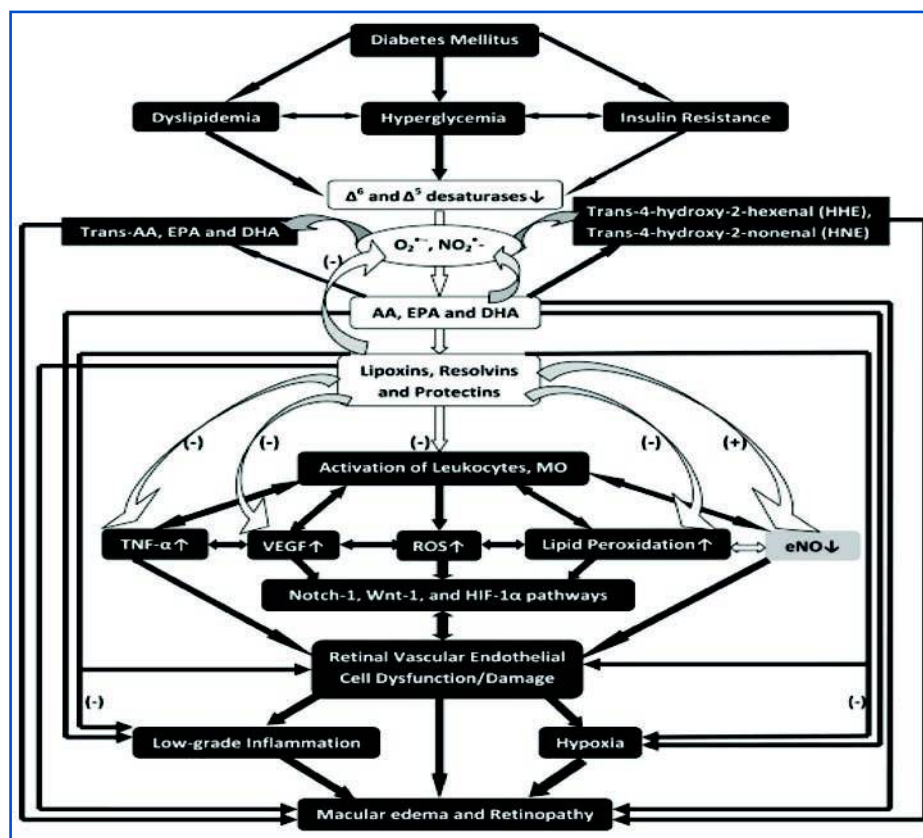


Figura 3. Le basi fisiopatologiche implicite nello sviluppo della retinopatia diabetica.

di compromissione dell'acuità visiva. Mentre per il trattamento dell'edema maculare la terapia attuale si basa sull'iniezione intravitreale di inibitori dei fattori di proliferazione dell'endotelio vascolare (anti-VEGF). Lo studio RESTORE (Ranibizuman Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema) ha dimostrato che combinando le iniezioni intravitreali di ranibizumab con il laser si ottiene un recupero dell'acuità visiva, soggettivamente percepibile dal paziente, più che con il singolo trattamento laser⁽⁷⁾.

Nell'analisi del nostro caso clinico, Angelo ha ricevuto un trattamento di pan-fotocoagulazione che è stato necessario per bloccare l'evoluzione delle lesioni ma sicuramente non ottimale per la presenza di una cataratta che ha ostacolato la buona riuscita del trattamento. L'intervento di cataratta, assolutamente necessario perché impediva di procedere con il trattamento della retina, ha fatto precipitare del quadro con irreversibilità delle lesioni che neanche la vitrectomia è stata in grado di bloccare. Non è stato fatto il tentativo con le iniezioni intravitreali di anti-VEGF perché nel 2009 tale trattamento non era ancora approvato.

In definitiva, appena due anni dopo la diagnosi di diabete, Angelo si trovava in uno stato di invalidità a causa di una cecità completa in occhio sinistro e un grave stato di ipovisione in occhio destro. Cosa è mancato ad Angelo? Una diagnosi presumibilmente tardiva ha condotto a questo esito negativo. Viene di conseguenza

spontaneo chiedersi il perché di una mancata diagnosi.

La legge 115 del 1987 espone le "disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" entrando nel merito della collaborazione tra medico di medicina generale (MMG) e centri diabetologici per l'assistenza integrata al paziente diabetico. In maniera molto esplicita, il suddetto articolo recita che "ai fini di una corretta ed ottimale gestione della malattia diabetica, deve essere recuperata in maniera estensiva la figura del MMG, che si esplica a livello preventivo, diagnostico e nella conduzione della terapia". Esso specifica che al MMG compete il ruolo primario nelle indagini epidemiologiche sul territorio e sui programmi di educazione, in accordo e con il supporto delle strutture diabetologiche di riferimento⁽⁸⁾.

Nel caso in esame, il paziente fa parte di un vecchio stile organizzativo dell'assistenza sanitaria, in cui è il paziente a richiedere la prestazione di base, individuando una propria motivazione. Il MMG, richiede poi prestazioni di secondo livello in modo relativamente autonomo e indipendente, con un conseguente livello di appropriatezza molto basso in quanto non vincolato a protocolli diagnostico-terapeutici e/o a linee guida. In questo modello esiste uno scarso livello di integrazione e di coordinamento tra i vari compartimenti. Proprio per tali motivazioni, al fine di arrivare a ribaltare questo vecchio modello assistenziali, le principali società scientifiche italiane di diabetologia (AMD e SID) e di medicina generale (SIMG) hanno stilato un documento

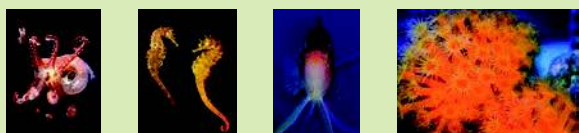
di intesa in cui sono state raccolte le raccomandazioni cliniche ed organizzative per l'assistenza al paziente diabetico. In questo documento si ribadisce che un corretto approccio alla malattia diabetica e alla prevenzione delle sue maggiori complicanze, sia, tra gli altri, la prevenzione primaria e la diagnosi precoce, compiti che spettano inevitabilmente al MMG. Il nuovo modello assistenziale prevede una sinergia di intenti tra MMG e diabetologie con condivisione di obiettivi comuni, scambio di reciproche esperienze e lavoro comune. In questo accordo, il primo punto recita: *ruolo del MMG è effettuare lo screening della popolazione a rischio per individuare casi di diabete non diagnosticato*⁽⁸⁾.

Da quanto fin qui esposto appare chiaro che la risposta potrebbe essere proprio nella disomogenea applicazione del contenuto della legge 115/87⁽⁹⁾ e del successivo atto di intesa Stato/Regioni⁽¹⁰⁾, nonché delle leggi 502-517⁽¹¹⁾ in tema di gestione integrata del paziente diabetico. Evidentemente, in alcune regioni come la nostra, manca ancora la diffusione di tali documenti, la sensibilizzazione e, forse, il maggiore coinvolgimento del MMG nella gestione della patologia diabetica, in tutte le sue fasi e principalmente nella fase di screening, fondamentale per la diagnosi precoce e di conseguenza per la prevenzione delle complicanze croniche, estremamente invalidanti, come nel caso di Angelo.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853, 1998.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). N Engl J Med 329: 977-986, 1993.
3. Lauritzen T, Larsen HW, Frost-Larsen K, Deckert T, The Steno Study Group Lancet I, 200-204, 1983.
4. EUCLID Study Group . Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normalalbuminuria. Lancet 349: 1787-1792,1997.
5. DIRECT Programme StudyGroup. Lancet 372: 9647-1385-1393, 2008.
6. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Arch Ophthalmology 114(9): 1079-84, 1996.
7. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 118(4): 615-25, 2011.
8. L'assistenza al paziente diabetico: raccomandazioni cliniche e organizzative di AMD-SID-SIMG – Dall'assistenza integrata al team diabetologico e al Disease Management della malattia diabetica. <http://www.campagnadiabete.it/documenti/docassist.pdf>.
9. Legge 16 marzo 1987, n. 115. <http://www.siditalia.it/documenti/altri-documenti.html>.
10. Atto di intesa Stato/Regioni 2012. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_primopianoNuovo_363_documenti_itemDocumenti_1_fileDocumento.pdf.
11. D. lgs 502/92 e 517/93. <http://www.tesionline.it/v2/ap-punto-sub.jsp?p=406&id=620>.



Indagine sulla soddisfazione del personale infermieristico nell'utilizzo di penne multidosate di insulina in pazienti ricoverati in ospedale



V. Pugni, M. Babini, E. Manicardi

pugni.valeria@asmn.re.it

Diabetologia Ospedaliera, ASMN, Reggio Emilia

Parole chiave: Penne, Siringhe, Soddisfazione, Infermieri

Key words: Pens, Syringes, Satisfaction, Nurses

Riassunto

Le penne multidosate sono più precise rispetto alle siringhe nella somministrazione sottocutanea di insulina, in particolare per quanto riguarda le piccole dosi; nonostante questo, in ambito ospedaliero, l'insulina sottocute viene tradizionalmente somministrata mediante siringhe. Per un periodo di 12 mesi sono state fornite penne multidosate a 8 Unità operative dell'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia: 280 infermieri addetti alla somministrazione di insulina sottocute in pazienti diabetici adulti ricoverati hanno avuto la possibilità di utilizzarle. È stata in seguito eseguita un'analisi di questionari di soddisfazione sottoposti ad un campione casuale di 75 infermieri per il confronto della soddisfazione nell'utilizzo di penne preriempite rispetto al metodo tradizionale con siringhe e flacone. Dai dati emerge in maniera significativa che il personale infermieristico reputa che l'utilizzo di penne multidosate personali per i pazienti ricoverati sia più soddisfacente, sia in termini di preparazione che in termini di somministrazione dell'insulina, e sia inoltre più veloce. La maggioranza degli infermieri inoltre sostiene di minimizzare gli errori terapeutici mediante l'utilizzo delle penne, rispetto a quelli commessi utilizzando insulina in flacone e siringa. Non sono significativi i dati di confronto sui tempi dedicati all'educazione del paziente. In conclusione, dai dati rilevati appare evidente come un campione casuale di infermieri reputi che l'utilizzo di penne preriempite sia vantaggioso sia in termini di soddisfazione che in termini di tempo. Molto importante è anche il dato sulla percezione della precisione nella somministrazione, che potrebbe avere ricadute in termini clinici e verosimilmente anche in termini di durata della degenza.

Summary

Although pen devices are more accurate than syringes to determine insulin doses, most hospital nurses choose syringes to administer insulin. Nurses at Santa Maria Hospital, Reggio Emilia, could freely decide over a period of 12 months whether to use multidose pens or syringes for insulin injections to adult diabetic patients admitted to 8 different inpatient wards. Nursing staff was invited to fill out a questionnaire about their satisfaction in preparing and administering insulin; we present here the data concerning a random sample of 75 out of the 280 nurses enrolled. Our results show that nurses considered multidose pens more satisfying and user friendly when compared to

syringes, for both insulin preparation and of administration; moreover, the majority of the nursing staff thought that errors in insulin administration could be minimized by the use of multidose pens. No differences were detected concerning the time dedicated to patient education on the use of two different devices. In conclusion, our survey demonstrated that a random sample of inpatient nurses considered prefilled pens more time saving, safe and satisfactory to use than syringes. Insulin pens were also perceived as more precise than syringes for insulin administration; therefore, advantages in terms of duration of hospitalization could derive from the use of these devices.

Introduzione

Come è noto dalla letteratura⁽¹⁾, le penne multidosate sono più accurate rispetto alle siringhe nella somministrazione di insulina, in particolare per quanto riguarda le basse dosi.

Attualmente infatti, la terapia domiciliare del paziente diabetico insulino-trattato prevede l'utilizzo di penne multidosate.

Tradizionalmente la Farmacia Ospedaliera dell'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia fornisce alle Unità Operative di degenza insuline ultrarapide ed analoghi lenti in flacone: il personale infermieristico somministra pertanto l'insulina sottocute ai pazienti ricoverati mediante siringhe e flacone.

Lo scopo della sperimentazione è stato quello di valutare, mediante un questionario, la percezione da parte del personale infermieristico della soddisfazione, della sicurezza e del tempo impiegato nella somministrazione dell'insulina sottocutanea mediante l'utilizzo di penne preriempite (messe a disposizione del personale per 12 mesi), piuttosto che con siringhe e flacone, in un'ottica di diffusione dei devices in tutte le Unità Operative impegnate nella cura di pazienti diabetici ricoverati.

Sono stati inoltre forniti aghi Novofine Autocover®, in modo da ridurre il rischio di puntura accidentale a rischio biologico da parte del personale stesso.

La sperimentazione è stata condotta dal Giugno 2011 al Giugno 2012 nell'Ospedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia.

Ha preso in esame un campione casuale di 75 soggetti del personale infermieristico coinvolto nella cura dei pazienti diabetici adulti ricoverati in regime di degenza ordinaria e posti in terapia insulinica sottocute nell'ambito di 5 Unità Operative internistiche e 3 chirurgiche.

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti nella sperimentazione tutti gli infermieri appartenenti alle unità operative di Medicina I, Medicina II, Medicina III, Lungodegenza, Pneumologia, Chirurgia Generale, Ortopedia, per un totale di 280 unità.

Per la durata di un anno, sono state messe a disposizione di tutto il personale infermieristico di queste Unità Operative penne insuliniche preriempite multidosate fornite gratuitamente dalla azienda farmaceutica produttrice. Gli infermieri del reparto hanno avuto la possibilità,

qualora lo volessero, di somministrare l'insulina sottocute mediante penne anziché mediante siringhe (come facevano prima della sperimentazione e come hanno continuato a fare in seguito).

Tali penne sono state utilizzate in modo personale per ciascun paziente trattato, applicando il barcode identificativo sul singolo device.

È infatti dimostrato che l'utilizzo promiscuo delle penne multidose può provocare la trasmissione di malattie infettive su base parenterale, infatti l'ago usa e getta costituisce un tramite tra il sangue del paziente e l'insulina contenuta nella cartuccia⁽²⁾.

Sono stati inoltre forniti aghi Novofine Autocover® 30 G 8 mm (Novonordisk) forniti gratuitamente dalla azienda farmaceutica produttrice: tali presidi sono applicabili unicamente su penna multidose e sono dotati di un meccanismo che ricopre l'ago una volta iniettata l'insulina, in modo da ridurre il rischio di puntura accidentale a rischio biologico da parte del personale stesso: la protezione ricopre l'ago sul lato che è venuto a contatto con il lato paziente (mentre non vi è alcuna protezione sul lato che entra in contatto con l'insulina).

Al termine della sperimentazione, è stato sottoposto ad un questionario anonimo di soddisfazione (Vedi questionario alle pagg. 233-34) un campione casuale di 75 infermieri sui 280 che avevano partecipato alla sperimentazione.

Hanno risposto al questionario infermieri con un'esperienza lavorativa di durata variabile da 1 a 30 anni (moda 4 anni, media 12±8 anni). Essi valutano la propria esperienza nel preparare e somministrare insulina: molto solida nel 22% dei casi, solida nel 22% dei casi e nella media nel 48% dei casi.

Il 30% degli infermieri che ha partecipato allo studio ha utilizzato le penne multidose su di un numero di circa 4 pazienti, il 15% su un numero di circa 8 pazienti, per un totale complessivo di tutto il campione intervistato di più di 1500 somministrazioni di insulina sottocute mediante penne.

Le domande del questionario sono state tratte e modificate da un lavoro del 2009 di Davis che aveva indagato lo stesso tema⁽³⁾.

Le domande vertevano sulla percezione da parte del personale infermieristico della sicurezza e soddisfazione nella preparazione e somministrazione di insulina mediante penne, rispetto alla propria esperienza individuale tradizionale di preparazione e somministrazione mediante siringhe. Ciascun soggetto pertanto fungeva da confronto per se stesso.

Lo studio non è stato sottoposto al comitato etico, in quanto non ha previsto alcun cambiamento nel trattamento dei pazienti ricoverati, ma semplicemente la possibilità temporanea per il personale di utilizzare due metodiche differenti nella somministrazione del medesimo farmaco, raccogliendo peraltro il consenso dei pazienti.

Per quanto riguarda l'analisi dei dati, le risposte dei questionari sono state riportate in termini di conta e distribuzioni percentuali. L'analisi è stata condotta attraverso l'utilizzo di software di analisi statistica GNU-SPSS. Il calcolo di p-value in questo caso è stato effet-

tuato mediante i test non parametrici Chi-quadrato e Wilcoxon. La significatività statistica è stata definita con valore $p < 0.05$.

L'indagine è stata condotta gratuitamente dal personale medico ed infermieristico della Diabetologia Ospedaliera, nel rispetto della dichiarazione di Helsinki.

Risultati

Nel confronto tra penne multidose personali rispetto al metodo tradizionale con siringhe e flacone (Tabella 1), il 62% degli infermieri intervistati si è dichiarato più soddisfatto nel preparare insulina e l'80% si è dichiarato più soddisfatto nel somministrare insulina (Figura 1); il 71%

Tabella 1. Risposte alle domande del questionario 8-15. Alle domande ha risposto il totale del campione intervistato (75 infermieri).

Domanda	In disaccordo	Incerto	D'accordo
8. Sono più soddisfatto nel preparare l'insulina con le penne che col metodo tradizionale con flacone e siringa	5	8	62
9. Sono più soddisfatto nel somministrare l'insulina con le penne che col metodo tradizionale con flacone e siringa	7	8	60
10. Le penne per l'insulina sono più comode rispetto a flacone e siringa		7	66
11. Le penne per l'insulina sono più semplici da usare rispetto a flacone e siringa	5	6	63
12. Mi sono sentito più sicuro di somministrare la dose corretta di insulina utilizzando le penne che con flacone e siringhe		12	53
13. Mi sono sentito più a mio agio nel somministrare l'insulina ai pazienti con le penne che con flacone e siringhe		9	59
14. Ho impiegato meno tempo a preparare e somministrare l'insulina con le penne che con flacone e siringhe		6	66
15. Le penne per l'insulina rappresentano un passo in avanti rispetto a flaconi e siringhe		12	62



Figura 1. Risposte espresse in percentuali sul totale del campione degli infermieri intervistati alla domanda 9 del questionario: "Sono più soddisfatto nel somministrare l'insulina con le penne che col metodo tradizionale con flacone e siringa".

Verde: in accordo, giallo: incerto, bordeaux: in disaccordo

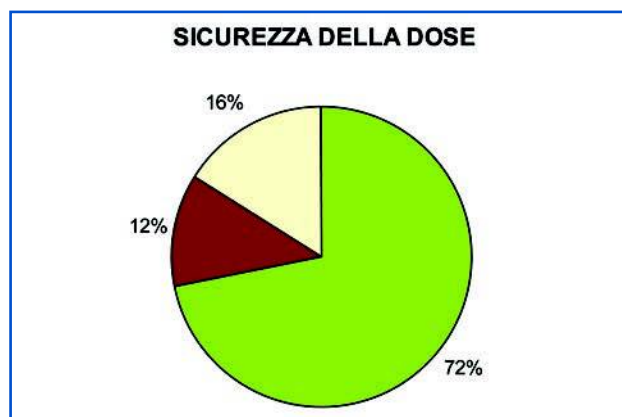


Figura 2. Risposte esprese in percentuali sul totale del campione degli infermieri intervistati alla domanda 12 del questionario: "Mi sono sentito più sicuro di somministrare la dose corretta di insulina utilizzando le penne che con flacone e siringhe".

Verde: in accordo, giallo: incerto, bordeaux: in disaccordo

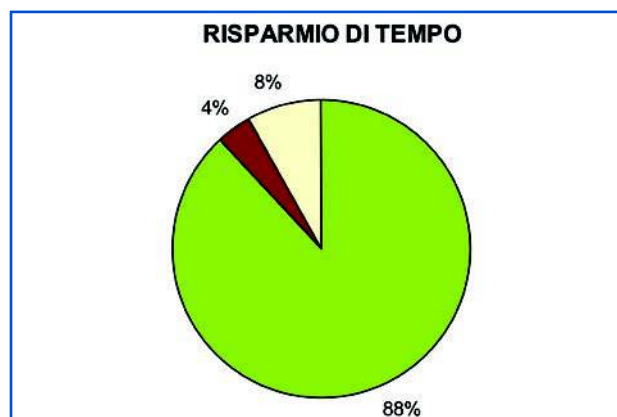


Figura 3. Risposte esprese in percentuali sul totale del campione degli infermieri intervistati alla domanda 14 del questionario: "Ho impiegato meno tempo a preparare e somministrare l'insulina con le penne che con flacone e siringhe".

Verde: in accordo, giallo: incerto, bordeaux: in disaccordo

del campione intervistato si è inoltre dichiarato più sicuro di somministrare la dose corretta di insulina con penne multidose rispetto alla somministrazione con siringhe e flacone (Figura 2) e l'88% ha stimato di impiegare meno tempo a preparare e somministrare la terapia con penne multidose rispetto alle siringhe e flacone (Figura 3).

Per quanto riguarda l'educazione del paziente all'utilizzo di insulina a domicilio (Tabella 2), il 45% del campione intervistato stima che il tempo impiegato ad educare per la prima volta un paziente ad iniettare insulina mediante siringhe e flaconi sia tra i 5 e i 15 minuti, il 26% tra i 16 e i 30 minuti.

Per quanto riguarda il confronto con la stima dei tempi relativi all'educazione di un paziente ad iniettare insulina mediante penne preriempite, il 36% degli infermieri intervistati dichiara di impiegare tra i 5 e i 15 minuti e il 29% tra i 16 e i 30 minuti.

Alle domande 16 e 17 ha risposto il totale del campione intervistato (75 infermieri); alle domande 18 e 19 hanno risposto 65 infermieri, in quanto 10 tra gli intervistati non avevano mai avuto esperienza in merito all'educazione del paziente diabetico all'utilizzo domiciliare di flacone e siringa.

Conclusioni

Dai dati rilevati appare evidente come un campione casuale di infermieri, con esperienze lavorative diverse per durata e tipologia di lavoro, oltre che per l'esperienza specifica in ambito diabetologico, reputi che l'utilizzo di penne preriempite sia vantaggioso sia in termini di soddisfazione che in termini di tempo necessario alla preparazione e alla somministrazione della terapia insulinica sottocutanea.

Inoltre emerge che la maggioranza degli infermieri sostiene di minimizzare gli errori terapeutici utilizzando le penne, rispetto al metodo tradizionale di somministrazione con siringhe: questo dato è estremamente rilevante e ha senz'altro ricadute in termini clinici e verosimilmente anche in termini di durata della degenza.

Tabella 2. Risposte alle domande del questionario 16-19. Alle domande 16 e 17 ha risposto il totale del campione intervistato (75 infermieri); alle domande 18 e 19 hanno risposto 65 infermieri in quanto 10 non avevano esperienza in merito all'educazione con flacone e siringa.

Domanda	< 5min	5-15 min	16-30 min	31-60 min	>60 min	altro
16. Per i pazienti ai quali ha insegnato per la prima volta ad iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare la penna per l'insulina	7	36	20	2	6	4
17. Per i pazienti che già sapevano iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare la penna per l'insulina	28	27	9	1	6	4
18. Per i pazienti ai quali ha insegnato per la prima volta ad iniettarsi da soli l'insulina, forniscane una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare il sistema tradizionale con flacone e siringa	4	27	22	6	2	4
19. Per i pazienti che già sapevano iniettarsi da soli l'insulina, forniscane una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare il sistema tradizionale con flacone e siringa	13	32	14	2	1	3

È infatti noto che il mantenimento di target glicemici tra i 140 e i 180 mg/dl nella maggior parte dei pazienti ricoverati migliora l'outcome della patologia acuta che ha determinato il ricovero ospedaliero⁽⁴⁾ e che l'insulina è classificata tra i "farmaci ad alto rischio o ad alto livello di attenzione" che possono determinare errori fatali nei pazienti ricoverati (ISMP's List of High Alert Medications⁽⁵⁾, raccomandazioni del Ministero della Salute⁽⁶⁾).

Non sono significativi i dati di confronto sui tempi dedicati all'educazione del paziente: è infatti verosimile che non ci siano grandi vantaggi relativamente al tempo impiegato per l'educazione, che è senz'altro maggiormente condizionato dalla complessità della terapia e della gestione della malattia nel suo complesso, piuttosto che dal gesto meccanico di preparazione e somministrazione della stessa.

L'indagine ha evidenziato che la maggioranza degli infermieri impegnati nella cura dei pazienti diabetici reputa che l'utilizzo di penne preriempite sia vantaggioso sia in termini di soddisfazione che in termini di tempo necessario alla preparazione e alla somministrazione della terapia insulinica sottocutanea.

Non sembra essere vantaggioso il confronto relativo al tempo impiegato per l'educazione del paziente all'utilizzo dell'insulina a domicilio.

I casi di lesioni accidentali da taglienti denunciati in Italia in un anno sono circa 68.000 e si stima che circa il 50% delle punture accidentali non venga notificato: è pertanto importante il fenomeno delle punture accidentali da parte del personale, soprattutto mediante aghi e da parte degli infermieri⁽⁷⁾.

Gli aghi autocover qui utilizzati sono dotati di protezione solo dal lato paziente (entrato a contatto con il sottocute) e non dal lato del serbatoio della penna (entrato in contatto con l'insulina).

Si stima tuttavia che quasi la metà delle punture accidentali mediante aghi tradizionali avvenga da questo versante dell'ago nell'atto di inserire l'ago stesso nel contenitore speciale per pungenti ed in commercio esistono anche aghi protetti su entrambi i versanti. È stato inoltre stimato che una puntura accidentale da parte del personale sanitario costi complessivamente all'Azienda circa 800 euro⁽⁸⁾.

Gli aghi auto-cover, pur non assicurando una protezione da punture accidentali del 100%, in quanto la protezione riguarda solo il lato paziente e non il lato penna, contribuiscono comunque a ridurre il rischio di punture accidentali.

Reputiamo quindi che il costo dell'acquisto di penne e di aghi Autocover® e ancor più di aghi protetti su entrambi i versanti, potrebbe essere ammortizzato dalla diminuzione del numero di punture accidentali e dei conseguenti costi Aziendali connessi.

Riteniamo infine indubbiamente etico fornire al personale gli strumenti adeguati a garantire una maggiore sicurezza sul lavoro, in particolare per quanto riguarda l'elevato rischio biologico connesso alla professione infermieristica.

I costi di penna multidose e flacone sono sovrapponibili (per es. insulina Glargine: 0.0303 euro/unità con flacone, 0.0308 euro/unità con penna).

Potrebbe risultare inoltre vantaggioso per i pazienti se la normativa vigente consentisse di consegnare una penna personalizzata in dimissione, mentre attualmente, nell'ambito di una dimissione protetta, per la continuità terapeutica ed in osservanza del DL 219/2006 (che vieta lo confezionamento dei farmaci), viene consegnata al paziente un'intera confezione di penne inte-

gra, esclusivamente da parte del farmacista ospedaliero, secondo il DL 833/1978 e TALUS 1934^(10,11).

Viceversa, i flaconi di insulina che vengono tradizionalmente eliminati 28 giorni dopo l'apertura, non possono essere consegnati in dimissione al paziente, sia per le norme sopra riportate, sia in osservanza del Dossier 123-2006 della Regione Emilia Romagna sulle "Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria" che raccomanda di non utilizzare il medesimo flacone multidose per la terapia di più pazienti, sebbene vengano utilizzati con aghi sterili usa e getta⁽⁹⁾ e ciò a differenza di quanto avviene in diverse altre regioni italiane.

Va tuttavia rilevato che mentre esiste una solida letteratura a conforto del fatto che nelle penne da insulina è stato ritrovato materiale biologico aspirato all'atto dell'iniezione di insulina, potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi⁽¹²⁾, ed è questa la ragione per cui le penne devono essere usate solo per uso personale e non promiscuo, non sono attualmente disponibili dati in letteratura circa il rischio di trasmissione di agenti infettivi attraverso l'uso promiscuo di flaconi di insulina, a patto che l'insulina venga prelevata con siringhe sterili e monouso, ed è documentato solo un basso rischio di contaminazione batterica del flacone di insulina utilizzato più volte (e questo vale sia per l'utilizzo destinato al singolo paziente, che per un uso promiscuo)⁽¹³⁾. Nella nostra Regione è comunque sconsigliato nei reparti ospedalieri l'uso promiscuo di flaconi da insulina che quindi non possono essere consegnati a quei pazienti che in precedenza, a domicilio, utilizzavano esclusivamente penne.

Reputiamo che l'utilizzo delle penne multidose all'interno delle Unità Operative di degenza ospedaliera potrebbe essere vantaggioso e vada incentivato e favorito.

Conflitto di interessi: nessuno.

QUESTIONARIO

- Da quanti anni esercita la professione infermieristica?**
n. _____
- Definirebbe la Sua esperienza nel preparare e somministrare insulina ai pazienti come**
 - Nulla
 - Limitata (<5 pazienti)
 - Nella media (>5 <20)
 - Solida (>20 <50)
 - Molto solida (>50)
- Aveva mai utilizzato le penne per la somministrazione dell'insulina in precedenza?**
 - Sì
 - No
- Fornisca una stima del numero di pazienti ai quali ha somministrato insulina utilizzando una penna**
 - Nessuno
 - 1-2
 - 3-5
 - 6-10
 - 11-15
 - 16-20
 - >20

5. Fornisca una stima del numero di somministrazioni di insulina utilizzando una penna
 - a. 1-5
 - b. 6-10
 - c. 11-20
 - d. 21-30
 - e. 31-40
 - f. 41-50
 - g. >50
 6. Fornisca una stima del numero di pazienti ai quali ha somministrato insulina utilizzando flacone e siringa
 - a. Nessuno
 - b. 1-2
 - c. 3-5
 - d. 6-10
 - e. 11-15
 - f. 16-20
 - g. >20
 7. Fornisca una stima del numero di somministrazioni di insulina utilizzando flacone e siringa
 - a. 1-5
 - b. 6-10
 - c. 11-20
 - d. 21-30
 - e. 31-40
 - f. 41-50
 - g. >50
 8. Sono più soddisfatto nel preparare l'insulina con le penne che col metodo tradizionale con flacone e siringa
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 9. Sono più soddisfatto nel somministrare l'insulina con le penne che col metodo tradizionale con flacone e siringa
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 10. Le penne per l'insulina sono più comode rispetto a flacone e siringa
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 11. Le penne per l'insulina sono più semplici da usare rispetto a flacone e siringa
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 12. Mi sono sentito più sicuro di somministrare la dose corretta di insulina utilizzando le penne che con flacone e siringhe
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 13. Mi sono sentito più a mio agio nel somministrare l'insulina ai pazienti con le penne che con flacone e siringhe
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 14. Ho impiegato meno tempo a preparare e somministrare l'insulina con le penne che con flacone e siringhe
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 15. Le penne per l'insulina rappresentano un passo in avanti rispetto a flaconi e siringhe
 - a. In disaccordo
 - b. Incerto
 - c. D'accordo
 16. Per i pazienti ai quali ha insegnato per la prima volta ad iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare la penna per l'insulina
 - a. <5 minuti
 - b. 5-15 minuti
 - c. 16-30 minuti
 - d. da 31 minuti a 1 ora
 - e. >1 ora
 - f. altro
 17. Per i pazienti che già sapevano iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare la penna per l'insulina
 - a. <5 minuti
 - b. 5-15 minuti
 - c. 16-30 minuti
 - d. da 31 minuti a 1 ora
 - e. >1 ora
 - f. altro
 18. Per i pazienti ai quali ha insegnato per la prima volta ad iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare il sistema tradizionale con flacone e siringa
 - a. <5 minuti
 - b. 5-15 minuti
 - c. 16-30 minuti
 - d. da 31 minuti a 1 ora
 - e. >1 ora
 - f. altro
 19. Per i pazienti che già sapevano iniettarsi da soli l'insulina, fornisca una stima del tempo impiegato per insegnare loro come usare il sistema tradizionale con flacone e siringa
 - a. <5 minuti
 - b. 5-15 minuti
 - c. 16-30 minuti
 - d. da 31 minuti a 1 ora
 - e. >1 ora
 - f. altro
- ## BIBLIOGRAFIA
1. Lteif AN, Schwenk WF. Accuracy of pen injectors versus insulin syringes in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(1):137-40, 1999.
 2. Kuehn BM. FDA warns against shared insulin pens. *JAMA* 301(15):1527, 2009.

3. Davis EM, Bebee A, Crawford L, Destache C. Nurse Satisfaction using Insulin Pens In Hospitalized Patients. The Diabetes Educator 35:799, 2009.
4. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ and Van den Berghe G. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism 97 nr. 1: 16-38, 2012.
5. <https://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>
6. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_675_allegato.pdf Raccomandazione per la prevenzione della morte, coma o grave danno derivate da errori in terapia farmacologica – Ministero della Salute, Raccomandazione n. 7, Marzo 2008.
7. Castella A, Vallino A, Argentero PA, Zotti CM. Preventability of percutaneous injuries in healthcare workers: a year-long survey in Italy. Journal of Hospital Infection 55(4):290-4, 2003.
8. http://www.inmi.it/progetto_SIROH.html Studio SIROH – Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV.
9. <http://assr.regione.emilia-romagna.it/it/servizi/pubblicazioni/dossier/doss123> Dossier 123-2006 della Regione Emilia Romagna sulle "Epidemie di infezioni correlate all'assistenza sanitaria".
10. Decreto Legislativo 219/2006 - Agenzia Italiana del Farmaco. www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DL_2006_219_0.pdf.
11. Legge 23 dicembre 1978, n. 833 – NORMATTIVA www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:12-23;833,1978.
12. Sonoki K, Yoshinari M, Iwase M, Tashiro K, Iino K, Wakisaka M, Fujishima M. Regurgitation of blood into insulin cartridges in the pen-like injectors. Diabetes Care 24(3): 603-4, 2001.
13. Mattner F, Gastmeier P. Bacterial contamination of multiple-dose vials: a prevalence study. Am J Infect Control 1: 12-16, 2004.

Rischio di neuropatia autonoma e compenso metabolico nel diabete mellito tipo 1: il "valore aggiunto" dello screening precoce



M. Conti¹, D. Gioia², V. Morici², F. Vassallo², E. Amodio³

michelaconti@virgilio.it

¹ U. O. Medicina Interna, Fondazione Istituto S. Raffaele - G. Giglio, Cefalù; ² U. O. Endocrinologia A. O. O. R. Villa Sofia - Cervello, Palermo; ³ U. O. Igiene, A. O. U. P. P. Giaccone, Palermo.

Parole chiave: Diabete mellito tipo 1; Polineuropatia simmetrica distale; Neuropatia autonoma diabetica; HbA1c

Key words: Type 1 diabetes mellitus; Diabetic distal sensorimotor polyneuropathy; Diabetic autonomic neuropathy; Glycosylated hemoglobin

Riassunto

Scopo del nostro lavoro è stato valutare l'utilizzo di Neuropad nella diagnosi di neuropatia in soggetti con diabete mellito tipo 1 e di verificare la correlazione tra i risultati ot-

tenuti rispetto ad alcuni parametri relativi al compenso metabolico.

Sono stati valutati 30 pazienti con DMT1 (15 donne, 15 uomini) di età media di $32,8 \pm 12$ anni e durata media del diabete $12,8 \pm 8,5$ anni, che non lamentavano disturbi riconducibili a neuropatia diabetica. La sintomatologia neuropatica è stata esclusa sottoponendo i pazienti al questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica (redatto secondo le indicazioni del gruppo di studio SID). La Neuropatia periferica è stata valutata utilizzando il Diabetic Neuropathy Index. Il DNI è stato valutato mediante una scala da 1 a 8. La neuropatia sudomotoria è stata valutata mediante NEUROPAD ed i risultati sono stati classificati in base al viraggio del colore dopo 10 minuti di applicazione. Tutti i dati sono stati inseriti in database creato con Excel 2007 e analizzati con il pacchetto software statistico R. Neuropad nel campione in oggetto risulta associato in maniera statisticamente significativa con la durata di malattia e con il compenso metabolico: Neuropad ha permesso di diagnosticare un' iniziale neuropatia sudomotoria in oltre il 70% dei soggetti affetti da DMT1 studiati, dei quali nessuno presentava alterato DNI. Avere una metodica di screening rapido e non invasivo promuove una scrupolosa stratificazione del rischio atto ad evitare l'insorgenza di complicanze a lungo termine migliorandone l'aspettativa di vita.

Summary

The aim of our study was to evaluate the use of Neuropad in the diagnosis of neuropathy in patients with diabetes mellitus type 1 and to verify the correlation between the results obtained and some parameters related to metabolic control.

We evaluated 30 patients with T1DM (15 women, 15 men) with a mean age of 32.8 ± 12 years, and mean duration of diabetes 12.8 ± 8.5 years old, who complained of ailments not related to diabetic neuropathy. The neuropathic symptoms were excluded by subjecting patients to a structured questionnaire on symptoms of diabetic neuropathy (prepared according to the directions of the SID study group). The peripheral neuropathy was assessed using the Diabetic Neuropathy Index, the DNI, using a scale from 1 to 8, and the sudomotor neuropathy by NEUROPAD. The results were classified according to the change of the color after 10 minutes of application. All data were entered into a database created with Excel 2007 and analyzed using the statistical software package R. In the analyzed sample, Neuropad resulted statistically significantly associated with disease duration and metabolic control: Neuropad made the diagnosis of an initial sudomotor neuropathy possible in more than 70% of the studied patients with T1DM, none of whom had altered DNI. Having a method for rapid screening and non-invasive risk stratification helps to avoid the onset of long-term complications by improving life expectancy.

Introduzione

La neuropatia costituisce ad oggi la complicanza più comunemente sviluppata dai pazienti diabetici: si stima infatti che circa il 30% dei diabetici sviluppi nel corso della vita una neuropatia diabetica, e questa percentuale aumenta in rapporto alla durata della malattia e ad un controllo inadeguato dei parametri metabolici ad essa relativi^(1,2).

Nello sviluppo della neuropatia, il danno delle "piccole fibre" (small fibers) precede quello delle "grandi fibre" (lar-

ger fibers); le *small fibers* rappresentano l'80-90% delle fibre nervose periferiche, ma nel soggetto diabetico il loro numero è ridotto. Il danno a carico di queste fibre è responsabile sia della sintomatologia dolorosa che accompagna la neuropatia diabetica (parestesie, bruciori, dolore, etc.), sia della sintomatologia relativa alla disfunzione autonoma (ridotta sudorazione della pianta del piede, alterazioni del ritmo cardiaco, etc.). La neuropatia somatica sensitivo-motoria e la neuropatia autonoma sono insieme responsabili dell'80% delle forme di neuropatia diabetica: questo quadro nosologico viene in genere indicato col nome di Polineuropatia Simmetrica Distale (DSPN, Diabetic distal Sensorimotor Poly Neuropathy). Per quanto riguarda le alterazioni della funzione nervosa motoria autonoma, definite Neuropatia Autonoma Diabetica (DAN, Diabetic Autonomic Neuropathy), esse precedono spesso quelle motorie volontarie e quelle sensitive e, pertanto, possono essere diagnosticate prima della comparsa delle classiche manifestazioni cliniche della neuropatia periferica. Una delle prime alterazioni a comparire in caso di neuropatia autonoma è quella relativa alle ghiandole sudoripare situate sulla pianta dei piedi (disfunzione sudomotoria). Le ghiandole sudoripare sono innervate dalle *small fibers* di tipo C (sudomotor sympathetic C fibers) e la loro alterazione, che interviene precocemente nello sviluppo della ND, determina atrofia delle ghiandole. Di conseguenza, si instaura precocemente una disfunzione sudomotoria che si manifesta con ridotte o assenti secrezioni sudoripare, con successiva pelle secca con screpolature e fessurazioni. Tale disfunzione rappresenta un fattore predisponente all'insorgenza dell'ulcera del piede, motivo per cui è importante sottolineare la necessità di una maggiore attenzione allo screening per la neuropatia vegetativa, che potrebbe permettere una riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità nei diabetici affetti da tale complicanza^(3,4).

I test attualmente utilizzati per valutare la neuropatia vegetativa (cardiopatia autonoma e disfunzione sudomotoria) sono complessi⁽⁵⁾ e normalmente non vengono utilizzati in fase di screening, quindi Neuropad è l'unico test attualmente disponibile per valutare la disfunzione sudomotoria in fase di screening (Figura 1).

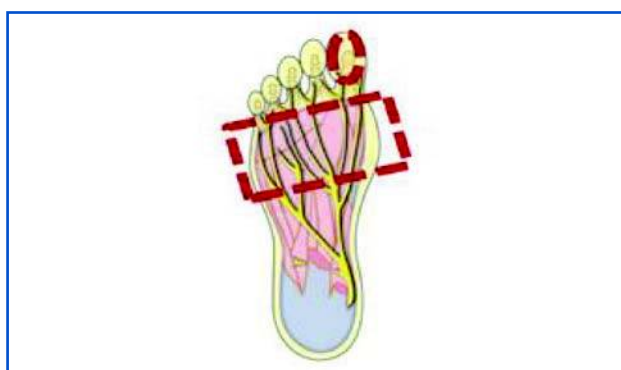


Figura 1. Come è stato evidenziato dagli studi, la presenza di risultato positivo (mancato viraggio o viraggio parziale del colore del cerotto Neuropad) si associa ad un rischio elevato di sviluppare un'ulcera diabetica. In questo caso è consigliabile ripetere il test dopo 6 mesi e programmare controlli specifici come, ad esempio, quelli previsti dalle linee guida AMD-SID.

Scopo del lavoro

Scopo del nostro lavoro è stato valutare l'utilizzo di Neuropad nella diagnosi di neuropatia in soggetti con diabete mellito tipo 1 (DMT1) e di verificare la correlazione tra i risultati ottenuti con Neuropad ed alcuni parametri relativi al compensamento metabolico dei pazienti affetti da DMT1.

Casistica e metodi

A tal fine sono stati valutati 30 pazienti con DMT1 (15 donne, 15 uomini) di età media 32.8 ± 11.9 anni e durata media del diabete pari a 10 ± 13 anni, che non lamentavano disturbi della sensibilità, della motricità e del sistema nervoso autonomo riconducibili a neuropatia diabetica. La presenza di sintomatologia neuropatica è stata esclusa sottoponendo i pazienti alla compilazione del questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica (redatto secondo le indicazioni del gruppo di studio SID sulla Neuropatia Diabetica).

I pazienti presentavano tutti anamnesi negativa per arteriopatia periferica occlusiva, abuso cronico di alcol, carenza di vitamina B12, patologie del rachide lombare, pregressa diagnosi strumentale (EMG) di neuropatia periferica da qualsivoglia eziologia.

La Neuropatia periferica è stata valutata utilizzando il Diabetic Neuropathy Index (DNI). Il DNI è un indice standardizzato per la valutazione della neuropatia periferica che comprende:

- esame obiettivo del piede (deformità, callosità, fessurazioni, secchezza della cute, presenza di processi infettivi);
- presenza di ulcera neuropatica;
- percezione della vibrazione (diapason a 128 Hz valutato a livello del *great toe*);
- valutazione del riflesso achilleo.

Il DNI è stato valutato mediante una scala da 1 a 8; un punteggio < 2 è stato considerato come assenza di neuropatia. La disfunzione sudomotoria è stata valutata mediante Neuropad.

Neuropad è dispositivo medico classe I, non-sterile. Ha un brevetto internazionale e un marchio CE registrato e segue gli standard di qualità DIN EN ISO 13485. Ogni cerotto è costituito da un film poliolefinico medicale adesivo trasparente per garantire un'applicazione sicura e protetta e massima protezione dall'umidità esterna durante l'applicazione e da un tampone indicatore composto da viscosa impregnata con una soluzione cloridrica di cobalto bivalente anidro (CoCl_2), in un rapporto definito; il cloruro di cobalto costituisce il "principio attivo" di Neuropad⁽⁶⁾.

Due cerotti reattivi adesivi di colore blu vanno applicati sotto entrambi i piedi, contemporaneamente, in corrispondenza della I/II testa metatarsale. Il test viene utilizzato come un normale cerotto da ferita ed applicato sulla rotondità del piede sottostante l'alluce o il quinto dito scegliendo l'area con minore callosità, irregolarità ed ispessimenti della pelle. Per evitare interferenze da parte del sudore si attende almeno 5 minuti prima di

effettuare il test dopo aver tolto scarpe e calze. Dopo 10 minuti il cerotto viene rimosso e viene valutato il colore assunto dalla zona di reazione per poter interpretare il risultato: se la zona di reazione vira totalmente di colore da blu a rosa, le condizioni e le funzioni protettive della cute sono conservate; diversamente se la zona di reazione non vira di colore (ossia rimane blu) o vira parzialmente (macchie blu alternate a macchie rosa), le funzioni protettive della pelle sono compromesse e la resistenza della pelle della pianta del piede è limitata, deponendo quindi per una iniziale disfunzione in senso neuropatico. Come è stato evidenziato dagli studi, la presenza di risultato positivo (mancato viraggio o viraggio parziale del colore) si associa ad un rischio elevato di sviluppare un'ulcera diabetica⁽⁷⁾. Dal momento che lo stato di idratazione della pelle varia in base all'età o in presenza di determinate patologie, Neuropad non dà risultati affidabili se utilizzato in soggetti con età inferiore ai 18 anni o superiore ai 70 anni. Per la stessa ragione, vanno valutati attentamente i risultati di Neuropad in pazienti affetti da condizioni che determinano l'insorgenza di secchezza della pelle nella regione plantare (quali morbo di Parkinson, sclerosi multipla, ecc.), in soggetti disidratati (ad esempio per l'uso di diuretici a dosi elevate) o in soggetti che assumono farmaci con forte azione colinergica (ad esempio i farmaci antidepressivi - SSRI). Il test Neuropad è caratterizzato da una modalità d'uso specifica e standardizzata, a garanzia della massima precisione del risultato indipendentemente dal livello di umidità in ambiente⁽⁸⁻¹⁰⁾.

I risultati del test Neuropad nel campione in oggetto sono stati classificati, in base al viraggio del colore dopo 10 minuti di applicazione, come segue (Tabella 1): normale = 0 punti (completo viraggio del colore); borderline = -1 punto (macchie rosa e blu); anormale = -2 punti (nessun viraggio del colore).

Tutti i dati raccolti sono stati inseriti in database creato con Excel 2007. Per le variabili qualitative si è provveduto a calcolare frequenze assolute e relative, mentre le variabili quantitative sono state riassunte come media (deviazione standard) se distribuite normalmente o mediana (range interquartile o range) se distribuite non normalmente. La verifica della normalità della distri-

Tabella 1. Caratteristiche del campione in studio.

		N=30
Sesso, numero (%)		
-	Femmine	15 (50)
-	Maschi	15 (50)
Età in anni, media (SD)		32.8 (11.9)
Anni dalla diagnosi di diabete, mediana (range interquartile)		10 (13)
HbA1c%, media (SD)		7.6 (0.86)
Score questionario, mediana (range interquartile)		3.7 (2.8)
DNI, mediana (range)		1 (0-4)
Numero di ipoglicemie settimanali, media (SD)		2.1 (1.5)
Valutazione Neuropad, numero (%)		
	0	6 (20)
	-1	15 (50)
	-2	9 (30)

buzione è stata condotta tramite lo Shapiro-Wilk test. Le variabili categoriche sono state analizzate usando il Chi-square test per trend. Le variabili quantitative invece sono state analizzate tramite ANOVA test o Mann-Whitney test. Il cut-off per la significatività è stato posto a $p < 0,05$, a due code. Tutti i dati sono stati analizzati usando il pacchetto software statistico R.

Risultati

Non ci sono state differenze tra i due piedi di uno stesso paziente in relazione al tempo necessario al completo viraggio del colore di Neuropad, che pertanto ha presentato una ottima riproducibilità intra-individuale (Tabella 2).

Il test Neuropad, nel campione in oggetto risulta associato in maniera statisticamente significativa con l'età media dei soggetti analizzati (p -value: 0,02), con la durata di malattia (anni dalla diagnosi di diabete, p -value: 0,003, Figura 2) e con il compenso metabolico (HbA1c media dei due anni precedenti, p -value: 0,003, Figura 3). Per quanto attiene alla correlazione tra il risultato ottenuto con il Neuropad ed il punteggio totalizzato con la valutazione del DNI, essa si av-

Tabella 2. Variabili in studio in relazione alla valutazione Neuropad.

		NEUROPAD			
		0	-1	-2	p-value
Sesso, numero (%)					
	- Femmine	5 (33.3)	8 (53.3)	2 (13.3)	0.71*
	- Maschi	4 (26.7)	7 (46.7)	4 (26.7)	
Età in anni, media (SD)		30.3 (12.6)	28.1 (8.2)	42.3 (12.4)	0.02**
Anni dalla diagnosi di diabete, mediana (range interquartile)		6 (7)	10 (7)	20 (5)	0.003***
HbA1c%, media (SD)		6.7 (0.24)	7.6 (0.62)	8.1 (1.1)	0.003**
Score questionario, mediana (range interquartile)		3.5 (5)	2 (4)	4 (2)	0.21***
DNI, mediana (range)		0.5 (0-2)	0 (0-2)	2 (0-2)	0.054***
Numero di ipoglicemie settimanali, media (SD)		1.5 (1.1)	2.5 (1.3)	1.9 (1.9)	0.18***

* Test esatto di Fisher, ** ANOVA test, *** Mann-Whitney test

vicina considerevolmente alla significatività statistica proprio in virtù degli elevati punteggi registrati - per i soggetti esaminati - nella parte del DNI relativa all'esame obiettivo del piede (deformità, callosità, fessurazioni, secchezza della cute). La specificità del Neuropad nell'individuare alterazioni precoci e pre-cliniche della neuropatia è confermata dal fatto che non si è osservata significatività statistica con lo score ottenuto compilando il questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica al momento dell'arruolamento. Nessuna correlazione è stata inoltre verificata nei confronti del sesso dei pazienti.

Infine il risultato del Neuropad ed il numero di ipoglicemie "non percepite" sembrerebbero avere una correlazione che - per quanto non statisticamente significativa - risulta sicuramente da un punto di vista clinico meritevole di approfondimento, sia ampliando il campione numerico dei pazienti sia riducendo eventuali bias di registrazione delle ipoglicemie "non sintomatiche" (mediante l'uso di sistemi CGMS).

Conclusioni

L'uso del Neuropad ha permesso di diagnosticare un'iniziale e misconosciuta neuropatia sudomotoria nel 70% dei soggetti affetti da DMT1 da noi studiati. Va ricordato che i pazienti in oggetto infatti non lamentavano disturbi della sensibilità, della motricità e del sistema nervoso autonomo riconducibili classicamente a neuropatia diabetica, tanto più che la compilazione del questionario strutturato sui sintomi della neuropatia diabetica ha totalizzato in ognuno di essi un punteggio molto basso.

L'esame obiettivo del piede ha evidenziato una bassa percentuale media di deformità, callosità e secchezza della cute, escludendo la presenza di processi infettivi e/o di ulcere neuropatiche per tutti i pazienti in oggetto, e la valutazione della sensibilità vibratoria e dei riflessi tendinei non ha evidenziato alterazioni in alcun soggetto esaminato, quindi nessuno di essi presentava un elevato DNI. Il motivo dipende proprio dal fatto che la disfunzione sudomotoria si sviluppa precocemente nel corso del diabete e può, di conseguenza, essere rilevata prima che siano rilevabili le alterazioni cliniche tipiche della neuropatia diabetica. L'ADA, American Diabetes Association, raccomanda di effettuare una accurata anamnesi alla ricerca dei sintomi della neuropatia autonoma. La valutazione dei segni di disfunzione sudomotoria è raccomandata in quanto è stata riconosciuta come fattore di rischio ulcerativo per il piede diabetico, ed è noto che nei diabetici di tipo 1 lo screening degli arti inferiori andrebbe eseguito già dopo 5 anni di durata della malattia.

In una popolazione come quella da noi esaminata, caratterizzata da età media relativamente giovane ma già gravata da una durata di malattia superiore a 5 anni, avere a disposizione una metodica di screening rapido e non invasivo come il Neuropad promuove la sensibilizzazione del medico ad una puntuale e scrupolosa stratificazione del rischio, ed el paziente nel perseguire

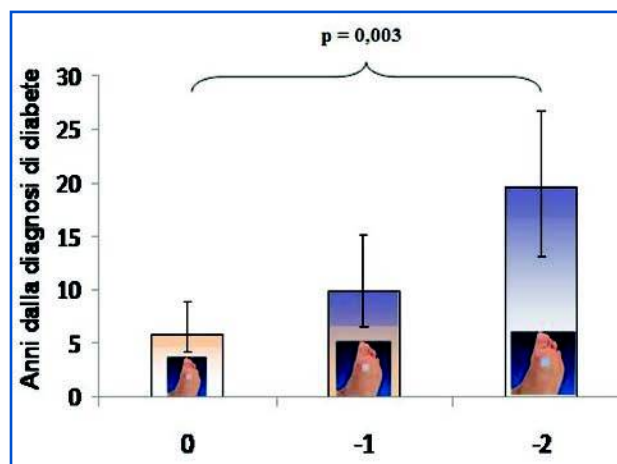


Figura 2. Correlazione tra Neuropad e durata della malattia diabetica.

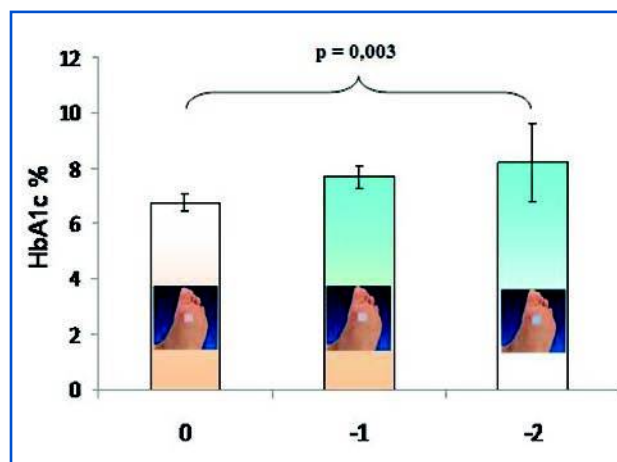


Figura 3. Correlazione tra Neuropad e compenso metabolico a lungo termine.

un controllo dei parametri metabolici atto ad evitare l'insorgenza complicanze a lungo termine migliorandone qualitativamente e quantitativamente l'aspettativa di vita.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 20:836-843, 1997.
2. Veglio M, Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte, Italy. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate. *Diabetes Care* 16:456-61, 1993.
3. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956-962, 2005.
4. Malik et al. Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetes sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 678-684, 2011.

5. Kempler et al. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27:665-677, 2011.
6. Papanas N, et al. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119(2):122-5, 2011.
7. Tentolouris N, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test Neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 33(5):1112-4, 2010.
8. Kamenov ZA, Petrova JJ, Christov VG. Diagnosis of diabetic neuropathy using simple somatic and a new autonomic (Neuropad) tests in the clinical practice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118(4):226-33, 2010.
9. Quattrini C, et al. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 51(6):1046-50, 2008.
10. Papanas N, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 21(6):353-8, 2007.

L'applicazione del Percorso Diagnostico Terapeutico del Diabete (PDTDM) in ospedale: risultati



P. Marnini¹, M.G. Alberio², F. Ambrosini³, M.D. Bianchi⁴, A.M. Clerici⁵, S. Donati⁶, E. Duratorre⁷, C. Ermolli Dajelli⁸, C. Giunta⁹, F. Golonia¹⁰, A. Limido¹¹, G. Pavan¹², A. Salvatori¹³, C. Ultori¹⁴, G. Veronesi¹⁵, C. Romano¹, L. Bartalena¹

patrizio.marnini@gmail.com

¹ Endocrinologia - Università degli Studi dell'Insubria, Varese; ² Chirurgia I, ³ Medicina II, ⁴ Pronto Soccorso, ⁵ Neurologia, ⁶ Oftalmologia - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Polo Universitario, Varese; ⁷ Medicina - Ospedale di Luino; ⁸ Cardiologia II, ⁹ Neurochirurgia, ¹⁰ Medicina I, ¹¹ Unità di Cura Coronarica, ¹² O.R.L., ¹⁴ Geriatria - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Polo Universitario, Varese; ¹³ Pediatria - Ospedale F. Del Ponte, Varese; ¹⁵ Centro Ricerche EPIMED, Epidemiologia e Medicina Preventiva, Università dell'Insubria, Varese

Parole chiave: Diabete mellito in ospedale, Percorso Diagnostico Terapeutico

Key words: In-hospital management of diabetes, Organization of care

Riassunto

Numerose evidenze sottolineano l'associazione tra livelli glicemici elevati durante il ricovero e l'esito della degenza in termini di mortalità, complicanze, degenze prolungate. Inoltre è importante sottolineare anche il ruolo negativo delle ipoglicemie nei pazienti ospedalizzati.

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di verificare la ricaduta positiva dell'applicazione del Percorso-Diagnostico-Terapeu-

tico-Assistenziale per la persona con diabete in ospedale curato dall'Azienda Ospedaliera Macchi di Varese, mediante l'analisi di alcuni indicatori. Nei pazienti ricoverati che sono stati inseriti nel PDTDM abbiamo osservato i seguenti risultati: compenso metabolico nel 100% dei casi, assenza di ipoglicemie gravi, riduzione delle infezioni intercorrenti, complicanze nel 5%.

La ricerca sembra dimostrare l'importanza e l'utilità di seguire per il Diabete in Ospedale un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale condiviso tra Clinico e Diabetologo.

Summary

A number of studies have demonstrated that inpatient hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality and diabetes management is rarely the primary focus of care.

Moreover, it is equally important to stress the adverse impact of hypoglycemia in hospitalized patients.

Aim of this study was to verify the positive impact of the application of PDTDM for diabetic inpatients published by Hospital Macchi of Varese, by analysis of some indicators.

In hospitalized patients who were included in the PDTDM we observed the following outcomes: good metabolic control in 100% of cases, no severe hypoglycemia, reduction in the frequency of breakthrough infections, complications rate of 5%.

Our data seem to demonstrate the importance and usefulness of managing in-hospital diabetes by means of diagnostic therapeutic care pathways shared between Clinician and Diabetologist.

Introduzione

Il 30.11.2011 la Direzione Sanitaria dell'Azienda Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese - Polo Universitario ha licenziato il documento: "Percorso diagnostico-terapeutico della persona con diabete in Ospedale (PDTDM)", allo scopo di rendere omogeneo il comportamento clinico-assistenziale degli operatori sanitari nell'affronto del diabete nei pazienti ricoverati⁽¹⁾.

Il percorso, risultato di una preziosa collaborazione tra diversi specialisti ospedalieri, comprende tutti gli aspetti del diabete in ospedale (Tabella 1):

Tabella 1. I Contenuti del PDTDM.

1) Definizione, classificazione, criteri diagnostici	
2) Raccomandazioni clinico-terapeutiche nel paziente diabetico	
noto critico- non critico, diabetico non noto:	
- in ambito internistico, glicemia nelle terapie intensive	
- in gravidanza, in età neonatale, pediatrica, senile	
- con problematiche particolari (nutrizione parenterale, insufficienza renale, esami con contrasto iodato, diabete secondario, pazienti in terapia con microinfusore, pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali)	
3) Indicazioni di carattere assistenziale:	
- presa in carico diabetologica, dimissione condivisa e follow-up diabetologico	
- educazione terapeutica da parte del personale infermieristico	
- prescrizione di esenzioni, presidi, piani terapeutici	
- prevenzione delle ipoglicemie	
4) Appendice:	
- ruolo delle Associazioni dei non operon diabete in Ospedale	
- piano terapeutico ospedaliero	
- manuale divulgativo sul diabete destinato ai pazienti	

Il PDTDM è stato inviato a tutte le Unità Operative (U. O.) dotate di degenza per l'applicazione pratica, raccomandando che tutti i ricoverati con riscontro di diabete venissero inseriti nel percorso.

Scopo del lavoro

Numerose evidenze sottolineano l'associazione tra i livelli glicemici durante il ricovero e l'esito della degenza stessa, in termini di mortalità, complicanze, degenze prolungate, trasferimenti in Reparti di Terapia Intensiva, infezioni nosocomiali, ecc.⁽²⁻¹⁶⁾. Anche durante il travaglio di parto il controllo glicemico materno è essenziale⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Inoltre è importante sottolineare il ruolo negativo delle ipoglicemie nei pazienti fragili e/o con comorbidità⁽²⁰⁻²²⁾. È quindi ipotizzabile che un corretto percorso diagnostico-terapeutico condiviso tra lo Specialista diabetologo e i Colleghi ospedalieri non possa che migliorare sia l'assistenza alla persona con diabete ricoverata, sia l'outcome e facilitarne il follow-up^(23,24).

È noto che il diabete e l'iperglicemia sono condizioni cliniche molto frequenti durante la degenza in ospedale^(2,3,24).

Lo scopo del presente lavoro è valutare se il PDTDM in ospedale sia stato recepito nei diversi reparti, applicato nella pratica clinica e di verificare se vi è stato un ritorno positivo in termini di outcome per i pazienti che lo hanno seguito, valutando anche l'insorgenza di alcune complicanze del diabete, rispetto alle evidenze della letteratura^(2,10).

Materiale e metodi

A) Sono state coinvolte tutte le U.O. con Degenza dell'Ospedale di Circolo di Varese, le Medicine dei Presidi del Verbano (Ospedale di Cittiglio e di Luino), la Pediatria del Presidio Ospedaliero F. del Ponte di Varese, invitando i reparti alla applicazione del PDTDM.

I criteri raccomandati per l'arruolamento dei pazienti si basavano solo sulla presenza o meno al momento del ricovero di diabete diagnosticato secondo le linee guida AMD-SID⁽²⁾ e le indicazioni della Direzione Sanitaria erano di inserire nel PDTDM tutti i pazienti.

Condizioni cliniche, motivo del ricovero, età, sesso non costituiscono pertanto criteri di inclusione-esclusione. Alla luce di quanto sopra, non abbiamo una popolazione di controllo.

B) Il metodo di lavoro si è basato su incontri tra Colleghi e su una fitta comunicazione per e-mail.

C) Ottenuta l'autorizzazione alla raccolta dati dalla Direzione Sanitaria, si è predisposto un modulo di Consenso.

D) Dopo condivisione si sono elaborate tre schede per la raccolta dati da inserire nella Flow-Chart (Tabella 2).

1. Scheda Censimento con motivazione all'eventuale non inserimento nel PDTDM (compenso metabolico adeguato, già seguito da specialista diabetologo o medico di Medicina Generale in condizioni stabili, trasferimento, rifiuto, exitus).

Tabella 2. Flow-chart PDTDM.

U.O. Medico	Valutatore
N° Cartella,	codifica SDO
Anagrafica,	Consenso
Diabete noto, non noto	
Inserimento/non inserimento	nel PDTDM
Indicatori di Processo	
Indicatori di Risultato	

- Indicatori di Processo - presa in carico diabetologica mediante canale preferenziale, prescrizione presidi per diabetici, rilascio esenzione per patologia, educazione terapeutica durante il ricovero, dimissione condivisa con epicrisi diabetologica e programmazione follow-up.
- Indicatori di Risultato - compenso metabolico soddisfacente in tre glicemie a digiuno e postprandiali per tre volte nell'ultima settimana di degenza secondo le indicazioni dei valori glicemici ottimali riportati dalla AMD-SID⁽²⁾, assenza di ipoglicemie severe che richiedono assistenza medica, valutazione infezioni nosocomiali intercorrenti, complicanze specifiche come chetoacidosi, disidratazione, condizione iperosmolare (grave / non grave) in corso di applicazione del PDTDM.

E) La ricerca è iniziata il primo gennaio 2013 e si è conclusa il 30 novembre dello stesso anno.

F) I dati pervenuti sono stati elaborati come proporzioni di pazienti (%). Riportiamo la prevalenza di compenso metabolico alla dimissione, ipoglicemie severe, infezioni nosocomiali e complicanze tra i pazienti arruolati e non arruolati nel PDTDM; l'ipotesi nulla di nessuna differenza tra i due gruppi è stata testata tramite test esatto di Fisher⁽²⁵⁾.

Risultati

Hanno aderito alla ricerca valutativa e spontanea 15 U.O., due delle quali escluse per assenza o insufficienza di dati.

I pazienti ricoverati nel periodo in studio con almeno una diagnosi di Diabete riportata nella SDO sono stati 1625.

Gli arruolati sul totale dei diabetici sono stati: 426/1625 (26.2%), mentre gli arruolati per singola U.O. che ha aderito alla ricerca sono stati 426/681 (62.5%).

La degenza media dei soggetti arruolati è stata di 9.5 giorni contro una degenza media di 11.2 per i pazienti non arruolati (meno 1.7 giorni). I diabetici noti arruolati sono 358 (81%) e i diabetici non noti 68 (19%).

Sono stati inseriti nel PDTDM 329 pazienti (77.2%), non inseriti per riferimento diabetologico antecedente al ricovero e/o buon compenso, trasferimento, altro 97 (22.8%).

I soggetti inseriti nel PDTDM (329) comprendono 264 diabetici noti (80.2%) e 65 (19.8%) diabetici non noti e hanno evidenziato gli esiti elencati in tabella 3.

Tabella 3. Risultati pazienti inseriti nel PDTDM.

1) Il compenso metabolico alla dimissione è stato raggiunto in tutti i soggetti (100 %), i pazienti non arruolati alla dimissione e i pazienti con diabete scompensato sono stati 289/1199 (24 %); tale differenza è risultata significativa al test di Fisher ($p < 0.0001$).	1) Il Percorso diagnostico-terapeutico della persona con diabete in Ospedale (PDTDM)", Direzione Sanitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, direzione.sanitaria@ospedale.varese.it, documento del 30.11.2011.
2) Le ipoglicemie severe/coma ipoglicemico sono risultate 37/1199 (3%) tra i non arruolati; differenza significativa al test di Fisher ($p < 0.0002$).	2) Standard Italiani per la cura del diabete mellito, Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 28.05.2014, www.standarditaliani.it, 2014.
3) Le infezioni nosocomiali sono state 6/329 (1.8%), in particolare 1 nel diabete noto e 1 nel diabete non noto. Le infezioni nei pazienti non arruolati sono state 66/1199 (5.5%) con degenza media di 18.4 giorni. Anche questo dato è risultato significativo al test di Fisher ($p < 0.0005$).	3) Botta A, De Feo EM, De Filippo G, Di Bonito P, Fresca R, Gatti A, et al. Manuale per la gestione del paziente con diabete mellito in Ospedale. Tipolitografia Grappone, Mercogliano (AV), 2007.
4) Le complicanze intercorrenti dei pazienti inseriti nel PDTDM sono state 18/329 (5.4%), in particolare 10 nel diabete noto (4 disidratazioni, 3 iperosmolarità, 3 chetoacidosi) e 8 nel diabete non noto (3 disidratazioni, 3 chetoacidosi, 2 iperosmolarità), tutte lievi entità clinica e nei primi giorni di degenza.	4) Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. Endocr Pract 10 (Suppl 2): 71-80, 2004. 5) Krippl JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clinic Proceed 78: 1471-1478, 2003.

Conclusioni

Il PDTDM consente al Clinico di affrontare iperglicemia e ipoglicemia in sicurezza in un percorso condiviso con il Diabetologo e standardizzato.

La percentuale dei pazienti arruolati che non hanno seguito il PDTDM è stata del 23% e il non inserimento si è verificato principalmente per buon compenso metabolico o precedente riferimento diabetologico in condizioni stabili.

La dimissione prevedeva presa in carico diabetologica, prescrizione dei presidi, esenzione e follow-up.

Durante la degenza a cura degli Infermieri Professionali si è iniziata l'Educazione terapeutica^(26,27).

I ricoverati che hanno seguito il PDTDM hanno riportato esiti soddisfacenti in particolare per il compenso, per l'assenza di ipoglicemie severe e per la riduzione delle infezioni.

Gli arruolati hanno avuto una riduzione della degenza media di circa 2 giorni rispetto ai pazienti non arruolati.

In conclusione, considerando l'epidemiologia, gli alti costi per la gestione in ospedale dell'iperglicemia-ipoglicemia e delle complicanze, il numero elevato di soggetti ricoverati con diabete nei Presidi Ospedalieri dell'Azienda Macchi di Varese, la ricerca sembra dimostrare l'importanza e l'utilità di seguire per il Diabete in ospedale un percorso diagnostico-terapeutico.

Il miglioramento di alcuni outcomes non rappresenta solo un vantaggio per il paziente in termini clinici, ma anche un ritorno positivo in termini di risparmio di risorse economiche, di qualità e di organizzazione dell'assistenza. Il lavoro ha anche consentito di sensibilizzare i Collegi sul problema "Iperglicemia in ospedale".

Si sottolinea la necessità di una maggior diffusione del PDTDM e di un monitoraggio dello stesso con indicatori più specifici per confermare la significatività statistica di alcuni esiti.

Ricerca finanziata dal Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università degli Studi dell'Insubria, Varese.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Il Percorso diagnostico-terapeutico della persona con diabete in Ospedale (PDTDM)", Direzione Sanitaria Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Varese, direzione.sanitaria@ospedale.varese.it, documento del 30.11.2011.
2. Standard Italiani per la cura del diabete mellito, Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID), 28.05.2014, www.standarditaliani.it, 2014.
3. Botta A, De Feo EM, De Filippo G, Di Bonito P, Fresca R, Gatti A, et al. Manuale per la gestione del paziente con diabete mellito in Ospedale. Tipolitografia Grappone, Mercogliano (AV), 2007.
4. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. Endocr Pract 10 (Suppl 2): 71-80, 2004.
5. Krippl JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clinic Proceed 78: 1471-1478, 2003.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, Di Nardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes care 32 (6): 1119-1131, 2009.
7. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Misurazione della glicemia: elementi confondenti quando si stabiliscono gli obiettivi nella gestione dei pazienti ricoverati. Diabetes care (Edizione italiana) 30: 32-38, 2007.
8. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. Diabetes care 26: 1064-1068, 2003.
9. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 355: 1903-1911, 2006.
10. Organizzazione dell'assistenza al paziente con diabete in ospedale e sul territorio, Gruppo di lavoro AMD, SID, SIEDP, OSDI, 1.11.2011, www.siditalia.it.
11. Smiley D, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in hospitalized patients. Ann New York Acad Sci Issue: The Year in Diabetes and Obesity 1-11, 2010.
12. Pietras SM, Hanrahan P, Arnold LM, et al. State of the art in inpatient diabetes care: the evolution of an Academic Hospital. Endocr Pract 16 (3): 512-521, 2010.
13. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. J Clin Endocrinol Metab 93 (5): 1541-1552, 2008.
14. Clement S, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes care 27 (2): 553-591, 2004.
15. Lansang MC, Umpierrez GE. Management of inpatient hyperglycemia in non-critically ill patients. Diabetes Spectrum 21 (4): 248-255, 2008.
16. Linee Guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera. Nutrizione artificiale nel paziente diabetico. Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale S5: S95-S97, 2002.
17. Landon MB, Mele L, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. Obstet Gynecol 117, 218-24, 2011.
18. Sperling CA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. Pediatr Clin North Am 51: 703-723, 2004.
19. Rearson MA, McKnight-Menci H, Steinkrauss L. Neonatal diabetes: current trends in diagnosis and management. MCN, Am J Matern Child Nursing 36 (1): 17-22, 2011.
20. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risk of vascular events and death. N Engl J Med 363 (15): 1410-1418, 2010.

21. Wright REJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 24: 353-363, 2008.
22. Zammit NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes care* 28 (12): 2948-2961, 2005.
23. AMD, FADOI, SID - TRIALOGUE La gestione dell'iperglicemia in area medica. Istruzioni per l'uso. Beltramello GP, Manicardi V, Trevisan R <http://aemmedi.it/files/Lineeguidaraccomandazioni/2012>.
24. Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes* 37, S77-S81, 2013.
25. Siegel S, Castellan NJ Jr. Statistica non parametrica, II edizione, Milano, McGraw-Hill Italia, 1992.
26. Rotella CM. Il ruolo dell'Educazione Terapeutica, SEE Firenze, 2005.
27. Erle G, Corradin H. Il Diabete e l'Educazione: Metodologia e Obiettivi, Editrice Ambrosiana, Milano, 1997.

L'acidosi lattica da metformina: una complicanza non rarissima



N. Iovine¹, A. Petrosino², G. Gigliotti², V. Busillo³, M. Iovino¹, G. Bovi², L. Lucibelli⁴

iovinendo@aliceposta.it

¹UO Endocrinologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA); ²UO Nefrologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA); ³UO Neurologia Osp. Maria SS. Addolorata – Eboli (SA);

⁴UOC Medicina generale Osp. S. Anna e SS. Madonna della Neve – Boscorecase (NA)

Parole chiave: Acidosi Lattica, Metformina, Emodialisi

Key words: Lactic acidosis, Metformin, Hemodialysis

Riassunto

L'acidosi lattica è un'acidosi metabolica minacciosa, caratterizzata da bassi valori di pH nei tessuti e nel sangue, accompagnata da accumulo di lattato. Vi sono due tipi di acidosi lattica: a) (anaerobica) e b) (aerobica). La metformina, utile agente anti-iperglicemico, potrebbe indurre acidosi lattica (tipo B) in presenza di insufficienza renale o epatica sottovalutate. L'alcolismo e le condizioni associate con ipossia sono controindicazioni all'uso di metformina. L'acidosi lattica è una complicanza della terapia con metformina del diabete mellito, definita "molto rara" ma in realtà, come mostrato dalla presentazione di questa casistica personale, è meno rara di quanto venga descritto.

Summary

Lactic acidosis is a life threatening metabolic acidosis, characterized by low pH in body tissues and blood, accompanied by buildup of lactate. There are two types of lactic-acidosis: A (anaerobic) and B (aerobic). Metformin is a useful anti-hyperglycaemic agent but significant mortality is associated with drug-induced lactic acidosis (type B): significant renal and hepatic disease, alcoholism and conditions associated with

hypoxia are contraindications to the use of metformin. Usually lactic acidosis is defined a "very rare" complication of the metformin therapy but the authors, by this study, consider the possibility that it is less rare than is told.

Introduzione

L'acidosi lattica da metformina è un'acidosi metabolica caratterizzata da una concentrazione di lattati ematici pari o superiore a 5 mmol/l con bicarbonatemia inferiore a 22 mmol/l, rilevata in soggetti in terapia con metformina o in sovradosaggio di metformina⁽¹⁾.

È una patologia ritenuta relativamente rara in termini di incidenza, pari a 1-5 casi /100.000⁽²⁾; che si rileva nello 0.8% dei ricoveri nei reparti di terapia intensiva⁽³⁾.

Alcuni autori ritengono che la sua reale incidenza sia probabilmente più alta, dato che nei programmi di farmacovigilanza esiste il problema di un'informazione sottostimata rispetto alla realtà⁽⁴⁾. La mortalità stimata è sempre molto elevata, potendo arrivare al 50% dei casi⁽⁵⁾.

La metformina è una dimetilbiguanide che migliora la sensibilità all'insulina, senza ridurre la concentrazione del glucosio al di sotto del range di normalità.

La metformina ha un'emivita di 1.5-4.9 ore, è altamente idrosolubile, ha un legame proteico bassissimo e possiede un largo volume di distribuzione, ragion per cui diffonde liberamente nel compartimento cellulare legandosi ai microsomi; viene eliminata quasi esclusivamente per via renale (90-100%), attraverso secrezione tubulare.

Non vi sono significative variazioni della sua concentrazione plasmatica fino ad un filtrato glomerulare inferiore a 30 ml/min, motivo per il quale l'acidosi lattica da metformina è osservata principalmente in associazione a insufficienza renale⁽⁶⁾ e solo in condizioni di accumulo del farmaco⁽⁷⁾.

Condizioni predisponenti all'acidosi lattica sono l'insufficienza epatica e tutte le condizioni associate a ipoperfusione o ipossia tissutale (shock, setticemia) nelle quali si verifica o una ridotta conversione metabolica del lattato in glucosio o un aumento della sua produzione tissutale.

I meccanismi attraverso cui l'accumulo di metformina causa acidosi lattica non sono ancora completamente chiariti e probabilmente sono diversi:

- shift dal metabolismo intracellulare aerobico all'anaerobico, come è stato osservato nelle cellule del tratto gastrointestinale, che appaiono come il sito di maggior produzione di acido lattico⁽⁸⁾;
- le biguanidi riducono il pH cellulare e ciò può indurre sia una riduzione della captazione epatica del lattato che un'inibizione della piruvato carbossilasi, cosa che comporta un blocco della neo-gluconeogenesi e un accumulo di lattato⁽⁹⁾.

L'acidosi severa deprime la contrattilità miocardica, riduce la gittata cardiaca e il tono vascolare e spesso ostacola il legame della noradrenalina ai suoi recettori⁽¹⁰⁾.

È una complicanza grave che deve essere sospettata nei pazienti diabetici che si presentano all'osservazione con acidosi, insufficienza renale, sintomi gastroenterici, ipotensione e/o sopore.

Il rischio è particolarmente elevato in presenza di comorbidità e condizioni in grado di causare esse stesse acidosi e/o accumulo di metformina. Fra queste l'insufficienza renale, la disidratazione, lo scompenso cardiaco, le epatopatie, le sepsi, l'uso dei mezzi di contrasto, che rappresentano di per sé controindicazioni alla somministrazione del farmaco.

Per la rilevanza clinica dell'acidosi lattica da metformina abbiamo voluto rivalutare i casi di tutti i pazienti giunti in emergenza all'osservazione nel nostro presidio ospedaliero negli ultimi dodici anni e per i quali è stata posta diagnosi in urgenza acidosi lattica da metformina per analizzare il percorso diagnostico-terapeutico di ognuno.

Caratteristiche dei pazienti

Abbiamo valutato l'iter di otto pazienti di età compresa fra i 50 e i 78 anni, tutti diabetici in trattamento con metformina con pH all'EGA compreso fra 7.1 e 6.9 e sintomatologia caratteristica (fino al coma). In tutti è stata valutata la concentrazione ematica dei lattati, effettuato in tutti i pazienti. Le principali caratteristiche generali e cliniche dei pazienti selezionati sono sintetizzate nella tabella 1. Da notare che ben quattro su otto non erano affetti da insufficienza renale cronica.

Discussione

Le possibili cause di una sottostima della frequenza dei casi di acidosi lattica da metformina sono svariate:

- 1) le dimensioni medio-piccole della nostra struttura ospedaliera ed il numero limitato di accessi all'emergenza di pazienti con problematiche metaboliche e/o nefrologiche;
- 2) la consolidata abitudine dei metabolisti a dedicarsi ad attività ambulatoriali routinarie piuttosto che a problematiche dell'area dell'emergenza e dei nefrologi a quelle di tipo dialitico;

- 3) la relativa rarità dei casi di acidosi lattica a genesi metabolica che poche volte viene presa in considerazione nella diagnostica differenziale, anche in presenza di decessi per verosimili cause cardiache e/o cerebro-vascolari.

Tutte queste verosimili cause determinano una sottostima della reale frequenza di tale patologia e addirittura la mancata menzione nelle schede di dimissione (SDO) in alcuni casi.

La terapia dell'acidosi lattica da metformina si basa sull'eliminazione del farmaco, sulla correzione dell'acidosi e sull'eliminazione delle cause precipitanti.

Sebbene vengano spessissimo utilizzate soluzioni di bicarbonato, soprattutto quando vi sono instabilità emodinamica ed esaurimento ventilatorio, queste misure non si sono mostrate in grado di migliorare la situazione emodinamica e la sopravvivenza⁽¹¹⁾.

L'uso di bicarbonato inoltre comporta la necessità di somministrare soluzioni ipertoniche, induce esso stesso la produzione di lattato, oltre a peggiorare l'acidosi intracellulare attraverso la produzione di CO₂ che diffonde nel compartimento intracellulare⁽¹²⁾.

Va inoltre considerato che nella maggior parte dei casi la coesistenza di insufficienza renale limita la possibilità di somministrazione grandi quantità di bicarbonato, in quanto l'espansione di volume e l'ipernatremia che ne conseguono possono condurre pazienti con compromessa funzione miocardica all'edema polmonare acuto.

L'emodialisi, nella modalità continua come in quella intermittente, è in grado sia di rimuovere efficacemente la metformina sia di correggere l'acidosi attraverso l'apporto di basi in modalità isovolemica⁽¹³⁾.

Una singola sessione di emodialisi è in grado di abbattere la concentrazione del lattato, rimuovere il farmaco e correggere l'acidosi: il trattamento può essere ripetuto dopo 24 ore per permettere la completa eliminazione⁽¹⁴⁾. In alternativa può essere utilizzata una modalità di dialisi continua della durata di 15/18 ore⁽¹⁵⁾. Nella nostra casistica, in sette pazienti è stata effettuata con successo la terapia dialitica e solo in un caso, per il rifiuto di praticarla opposto da parte dei familiari del paziente, è sopraggiunto l'exitus.

Tabella 1. Principali parametri dei pazienti selezionati.

Caso n. M/F	Età (anni)	BMI Kg/m ²	Cardiopatia ischemica NO/SI	IRC NO/SI	Metformina(g/die)	Causa scatenante	Esito
1F	50	34	No	Si	2,5/die	Diarrea	Guarigione
2M	60	26	No	No	2,0/die	Diarrea	Guarigione
3M	61	24	No	No	1,5/die	Diarrea	Guarigione
4F	78	27	No	Si	2,2/die	Disidratazione	Guarigione
5F	83	22	Si	Si	1,5/die	Subocclusione intestinale	Exitus
6F	64	26	No	No	2,5/die	Sepsi	Guarigione
7F	58	36	No	No	2,0/die	Diarrea	Guarigione
8F	56	30	no	Si	2,5/die	Febbre con disidratazione	Guarigione

Conclusioni

In base alla considerazioni sopra esposte, riteniamo che sia opportuno in futuro prestare maggiore attenzione alle problematiche dell'acidosi lattica da metformina, specie nelle strutture di emergenza-urgenza, ma che soprattutto in ambito specialistico ed ambulatoriale si utilizzi con cautela la metformina nei pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 50 mL/min o comunque con creatinina superiore a 1,2 mg/dL, soprattutto nei soggetti anziani: La metformina va sospesa per valori di clearance creatinica inferiori a 30 mL/min anche nei soggetti più giovani, specie in presenza di condizioni patologiche associate (insufficienza respiratoria, cardiaca, renale, ecc) che maggiormente possono esporre il paziente ad insufficienza renale acuta. Sembra sensato ritenere che proprio per la sottostima dell'acidosi lattica da metformina, questa abbia in realtà prodotto maggiori danni di quanto la letteratura abbia riportato negli ultimi anni⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Dalla personale esperienza fatta in questi anni deriva il consiglio pratico di utilizzare l'emodialisi come metodo rapido per detossicare l'organismo dalla metformina, ripristinare il pH e la normale idratazione.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Peters N, Jay N, Barraud D, et al. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Crit Care* 12; R149, 2008.
2. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 25; CD002967, 2006.
3. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, et al. Severe acidosis in patients taking metformin-rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diab Med* 23: 432-435, 2006.
4. Nisbet JC, Sturtevant JM, Prins JB. Metformin and serious adverse effect. *The Medical Journal of Australia* 19: 180(2):53-4, Jan 2004.
5. Hloch O, Charrat J, Masopust J, Havlin J. Lactic acidosis in the medical ICU-the role of diabetes mellitus and metformin. *NeuroEndocrinol Lett* 33(8):792-5, 2012.
6. Frid A, Sterner GN, Londahl M, et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. *Diabetes Care* 6, 2010.
7. Runge S, Mayerle J, Warnke C, Robinson D, Roser M, Felix SB, Friessecke S. Metformin associated lactic acidosis in patients with renal impairment solely due to drug accumulation? *Diabetes Obes Metab* 10; 91-93, 2008.
8. Hood VL. Lactic acidosis. In: Gennari FG, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE eds. *Acid-Base Disorders and their Treatment*, 1st edn. Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 351-375, 2005.
9. Arieff AI, Park R, Leach WJ, et al. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 239: f 135-f 142, 1980.
10. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ. When a friend can become an enemy. Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney International*, 72: 1157/60, 2007.
11. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 20(4):692-5, 2009.

12. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. Bicarbonate does not improve haemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492-8, 1990.
13. Baro Serra A, Guasch-Aragay B, Martin Alemany N, Sirvent JM, Valles-Prats M. The importance of early hemodialysis filtration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 32(5):664-9, 2012.
14. Korvenius Jorgensen H, Nielsen JS, Gilsaa T. Metformin-associated lactic acidosis can be treated with continuous renal replacement therapy. *Ugeskr Laeger* 4;174(23): 1602-3, Jun 2012.
15. Chalopin JM, Tanter Y, Besancenot JF, Cabanne JF, Rife G. Treatment of metformin-associated lactic acidosis with closed recirculation bicarbonate-buffered hemodialysis. *Arch Intern Med* 144(1):203-5, 1984.
16. Nye NJ, Herrington W. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 118(4): c 380-3, 2011.
17. Metformin sulphonylureas or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycaemia. *Diabetes Care* 31:2086-2091, 2008.
18. Kopec KT, Kowalski MJ. Metformin-associated lactic acidosis (mala): case file of the Einstein Medical Center medical toxicology fellowship. *J Med Toxicol* 9(1):61-6, 2013.

Effetti a lungo termine della terapia con liraglutide sui parametri antropometrici e pressori



E. Spreafico¹, E. Cimino¹, S. Frara¹, S. Bonfadini¹, S. Perra¹, P. Gamba¹, F. Paleari²

emanuele.spreafico@teletu.it

¹ UOS di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale San Gerardo di Monza. Università degli Studi di Milano-Bicocca; ² Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia, Istituti Clinici Zucchi di Monza

Parole chiave: Liraglutide, Durability, BMI, Pressione arteriosa, Circonferenza vita

Key words: Liraglutide, Durability, BMI, Blood pressure, Waist circumference

Riassunto

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia a lungo termine della Liraglutide tramite esperienze cliniche in "real-life".

Materiali e metodi. Studio osservazionale su 106 pazienti diabetici in terapia con Liraglutide (55% maschi, età media 58.5 anni) monitorando i parametri metabolici, pressori e antropometrici quadrimestralmente per 24 mesi.

Risultati. Riduzione statisticamente significativa per l'intero follow-up di: peso corporeo ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$) e circonferenza vita ($p < 0.01$). Riduzione già al quarto mese della percentuale di obesità grave. Riduzione della pressione arteriosa

sistolica statisticamente significativa fino al 20° mese ($p=0.01$) soprattutto nei pazienti ipertesi. Nessuna variazione statisticamente significativa di pressione arteriosa diastolica, né del profilo lipidico né della micoralbuminuria.

Conclusioni. Si confermano gli effetti benefici della Liraglutide su alcuni fattori di rischio cardiovascolare fino a 24 mesi, confermando la durability di questa molecola.

Summary

Objective. To evaluate the long-term efficacy of liraglutide with clinical experience in "real-life".

Design and methods. Observational study of 106 diabetic patients treated with liraglutide (55% male, mean age 58.5 years) monitoring the metabolic and anthropometric parameters and blood pressure every four months for 24 months.

Results. Significant reduction for the entire follow-up of: body weight ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$) and waist circumference ($p < 0.01$). Reduction by the fourth month of the percentage of severe obesity. Significant reduction in systolic blood pressure until the 20th month ($p = 0.01$), especially in those patients with hypertension. No significant change in diastolic blood pressure or lipid profile nor the micoralbuminuria.

Conclusions. We confirm the beneficial effects of liraglutide on cardiovascular risk factors until 24 months, confirming the durability of this molecule.

Introduzione

Liraglutide è un analogo di GLP-1, farmaco di recente introduzione clinica, approvato dall'EMA nel luglio 2009, dalla FDA nel gennaio 2010 e in commercio in Italia dal settembre 2010.

I più grandi studi che hanno dimostrato anche a lungo termine (fino a 52 settimane) l'efficacia e la sicurezza di Liraglutide sono gli studi di registrazione (programma Liraglutide Effect and Action in Diabetes - LEAD). Si tratta di studi clinici di fase IIIa multicentrici, randomizzati, in doppio cieco (ad eccezione di LEAD 6, in aperto), a gruppi paralleli con controllo attivo e/o placebo che hanno valutato gli effetti della somministrazione di liraglutide in monoterapia (LEAD 3), in duplice (LEAD 1 e 2) o in triplice (LEAD 3 e 4) terapia e in confronto con la somministrazione di exenatide bid (LEAD 6)⁽¹⁻⁶⁾.

Il mantenimento dell'efficacia nel tempo della terapia ipoglicemizzante (durability) rappresenta una delle limitazioni del trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM2) come già dimostrato in passato da importanti trias clinici come UKPDS: nel corso del tempo il trattamento farmacologico deve essere potenziato incrementando la posologia e/o associando differenti categorie di ipoglicemizzanti orali⁽⁷⁾.

Per la natura stessa degli studi di registrazione, gli accurati criteri di selezione e la modalità di conduzione dello studio, si possono determinare delle differenze tra il soggetto in studio e il paziente che tipicamente afferisce ad un ambulatorio di diabetologia.

Ancora pochi sono pertanto gli studi clinici che abbiamo valutato l'efficacia di liraglutide a più lungo termine basati su dati di real-life.

Scopo del lavoro

Questo studio si propone quindi di analizzare l'efficacia a lungo termine (24 mesi) del trattamento con liraglutide sui parametri glicemici partendo da una popolazione ambulatoriale di pazienti affetti da DM2 afferenti alla U.O.S. di Diabetologia dell'Ospedale S. Gerardo di Monza e all'ambulatorio di Diabetologia ed Endocrinologia degli Istituti Clinici Zucchi di Monza.

Metodologia e descrizione della casistica

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo di 24 mesi effettuato su tutti i soggetti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 sovrappeso o obesi, afferenti ai nostri centri che soddisfacevano i criteri di utilizzo del trattamento con analogo GLP-1 (liraglutide) secondo gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito⁽⁸⁾.

I soggetti arruolati sono stati posti in terapia con liraglutide in associazione alla preesistente terapia con ipoglicemizzanti orali, nel periodo compreso tra settembre 2010-gennaio 2013.

I criteri di inclusione erano: DM2; età inferiore a 75 anni; controllo glico-metabolico insufficiente ($HbA1c > 7\%$) con la dose massima di metformina e/o di una sulfanilurea oppure di metformina e tiazolidinedione; intolleranza alla terapia orale con metformina, sulfaniluree e pioglitazone indipendentemente dal controllo metabolico, riserva pancreatica conservata (Peptide C post-prandiale > 1 ng/mL). Criteri di esclusione invece: diabete mellito di tipo 1; anamnesi positiva per pancreatite acuta o cronica; colecistopatia nota: calcolosi della colecisti, colecistite acuta o cronica; nefropatia conclamata ($GFR < 60$ mL/min/1.7mq).

Tabella 1. Principali caratteristiche cliniche e parametri di laboratorio di interesse della popolazione studiata al baseline.

Parametri	N° pazienti	Media $\pm$ SD
Sesso (M) (%)	106	55
Età (anni)	106	58.48 $\pm$ 9.03
Anni di malattia	106	9.66 $\pm$ 7.08
Peptide C basale	75	3.32 $\pm$ 1.43
Peptide C Post-prandiale	73	6.20 $\pm$ 2.60
Peso (kg)	106	99.75 $\pm$ 19.40
BMI (Kg/m ²)	106	35.77 $\pm$ 5.80
Circonferenza vita (cm)	99	114.59 $\pm$ 13.47
HbA1c (%)	104	8.45 $\pm$ 1.31
PAS (mmHg)	96	141.98 $\pm$ 15.98
PAD (mmHg)	96	82.97 $\pm$ 9.11
Colesterolo tot (mg/dl)	75	117.17 $\pm$ 34.31
Colesterolo HDL (mg/dl)	68	45.59 $\pm$ 12.88
Colesterolo LDL (mg/dl)	68	100.53 $\pm$ 34.98
Trigliceridi (mg/dl)	73	164.68 $\pm$ 99.40

PAS pressione arteriosa sistolica; PAD pressione arteriosa diastolica

Tabella 2. Andamento dei principali parametri in studio nei diversi intervalli.

	N° pazienti	PESO (Kg)	BMI (kg/m ²)	CV* (cm)	PAS* (mmHg)	PAD* (mmHg)
Baseline	106	99.75 ± 19.40	35.77 ± 5.80	114.59 ± 13.47	141.98 ± 15.98	82.97 ± 9.11
4° mese	104	96.55 ± 19.40	34.59 ± 5.76	111.41 ± 13.80	136.69 ± 16.46	80.12 ± 7.82
8° mese	93	95.39 ± 19.92	34.24 ± 5.92	110.80 ± 13.81	134.55 ± 15.02	79.77 ± 7.19
12° mese	69	94.96 ± 19.92	33.82 ± 5.95	109.94 ± 14.03	135.63 ± 13.35	78.83 ± 5.69
16° mese	54	94.28 ± 20.71	31.82 ± 9.57	108.00 ± 13.78	135.59 ± 14.44	79.80 ± 8.94
20° mese	46	93.23 ± 20.56	33.48 ± 6.22	108.11 ± 15.22	134.40 ± 14.36	78.10 ± 6.98
24° mese	26	89.90 ± 20.00	32.57 ± 6.18	106.72 ± 13.90	131.43 ± 16.74	75.95 ± 6.82

*CV=Circonferenza Vita; PAS=Pressione Arteriosa Sistolica; PAD=Pressione Arteriosa Diastolica

I parametri analizzati ad ogni controllo sono stati: età, sesso, altezza, anni di malattia, peptide C basale e post-prandiale (valutati solo al baseline), peso, BMI (kg/m²), circonferenza vita, pressione arteriosa sistolica e diastolica, profilo lipidico, microalbuminuria, HbA1c. Le visite di follow-up sono state eseguite ogni 4 mesi fino a 24 mesi.

La popolazione individuata è costituita da 106 soggetti, 35 F e 71 M, con età anagrafica media di 58.48 ± 9.03 anni, (range 34-75 anni) ed un'età media di malattia di 9.66 ± 7.08 anni, (range 1-32 anni). Le caratteristiche generali della popolazione al basale sono indicate in tabella 1.

La terapia con liraglutide è stata impostata seguendo indicazioni AIFA sull'uso del farmaco: dose iniziale di 0.6 mg/die per la prima settimana con incremento a 1.2 mg/die dalla seconda settimana; in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi glicemici e in base alla tollerabilità si è raggiunta la dose massimale di 1.8 mg/die. Al controllo del 24° mese il 73.08% dei pazienti assumeva Liraglutide alla posologia massimale.

Liraglutide è stata utilizzata in combinazione con la precedente terapia ipoglicemizzante, considerando la possibilità di ridurre la posologia in caso di aumentato rischio di ipoglicemia.

Considerato che l'osservazione è in itinere, non tutti i pazienti inclusi nello studio hanno completato le diverse fasi di osservazione a causa del diverso tempo di inizio di assunzione della terapia. Di questi, 103 sono arrivati al controllo di 4 mesi, 95 hanno effettuato il controllo a 8 mesi, 69 a 12 mesi, 54 a 16 mesi, 46 a 20 mesi ed infine 26 a 24 mesi.

Sono state eseguite analisi statistiche con un livello di significatività $p < 0.05$. Su tutte le variabili è stato applicato il test di Kolmogorov e Smirnov per la normalità della distribuzione dei dati e nei casi in cui quest'ultima si è dimostrata non normale, la significatività delle differenze rilevate ai controlli è stata testata con metodi non parametrici (Wilcoxon test per dati appaiati), mentre per le distribuzioni gaussiane è stato utilizzato il test T di Student.

Risultati

Il trattamento con liraglutide ha comportato una riduzione significativa ($p < 0.01$) e continuativa del valore

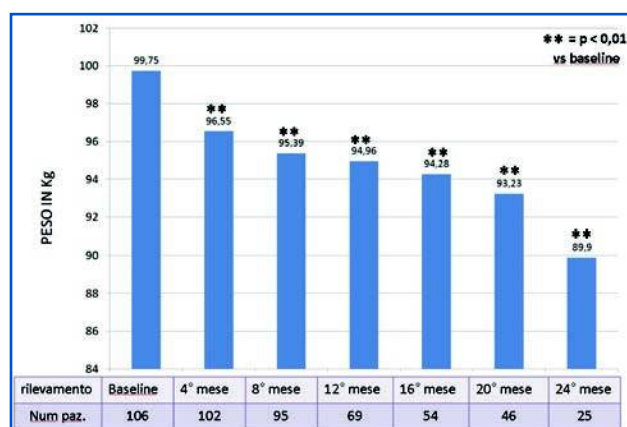


Figura 1. Distribuzione del valore medio del peso dal baseline al controllo dei 24 mesi.

medio del peso corporeo che è stato osservato in tutti gli intervalli di studio (Tabella 2, Figura 1). Parallelamente al calo ponderale si è osservato anche la riduzione significativa del BMI e della circonferenza vita ($p < 0.01$ per entrambi i parametri) (Tabella 2, Figura 2).

Si è assistito ad una riduzione già al quarto mese della percentuale di soggetti affetti da obesità di III grado (24.53% al baseline, 13.59% al controllo del 4° mese)

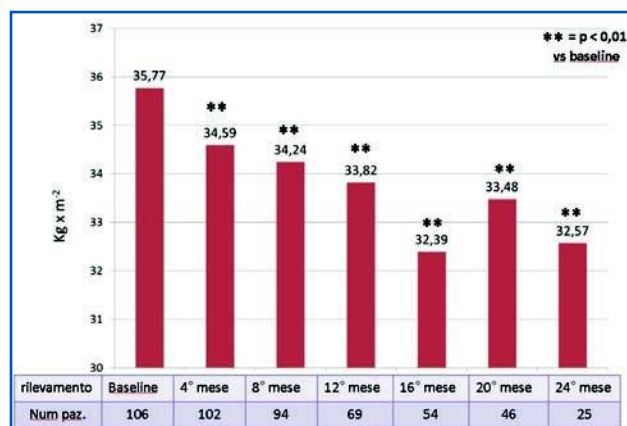


Figura 2. Distribuzione del valore medio del BMI dal baseline al controllo dei 24 mesi.

a vantaggio delle categorie di BMI più basse con il raggiungimento in 1.94% dei pazienti di una condizione di normopeso.

La riduzione della numerosità del campione ai tempi successivi a T = 4 non permette valutazione statistica di significatività sulle differenze (Tabella 2).

Abbiamo osservato una riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) statisticamente significativa fino al 20° mese di follow-up ($p=0.01$), perdendo di significatività nei mesi successivi. Dividendo il campione per quintili di PAS, il calo al quarto mese di tale parametro è risultato maggiore nei soggetti che al basale presentavano valori di PAS più alti, mentre l'effetto è risultato nullo nei normotesi (Figura 3).

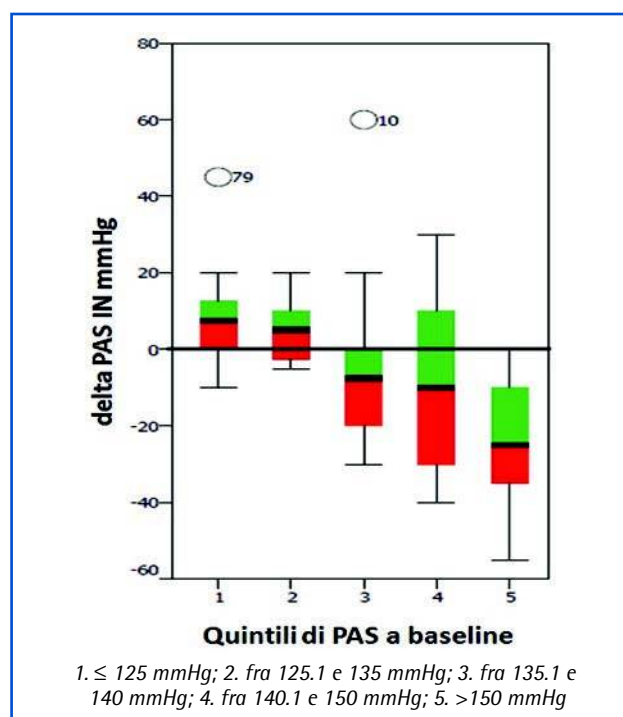


Figura 3. Confronto fra quintili di pressione arteriosa al controllo del 4° mese verso il baseline.

Non si è invece osservata una variazione statisticamente significativa per i valori di PAD, né per il profilo lipidico né per la microralbuminuria.

Durante l'osservazione 25 soggetti non hanno completato il follow-up: solo 4 per fallimento farmacologico della liraglutide (mancata riduzione dell'emoglobina glicata) e solo 1 per intolleranza (importante nausea anche al dosaggio di 0.6 mg/die); degli altri pazienti, 9 hanno interrotto il trattamento per inefficacia (paziente già candidato a terapia insulinica), 3 per riscontro di coledoliti (per cui sospesa liraglutide a scopo precauzionale), 4 per scarsa compliance, 1 per trasferimento ad altro centro e 3 per altre cause (sviluppo di IRC, necessità di intervento chirurgico, panico da iniezione).

Conclusioni

La terapia con liraglutide ha un deciso effetto sul peso corporeo e sul BMI portando ad un calo lento e graduale per tutta la durata dell'osservazione e determinando già al quarto mese una riduzione della percentuale di obesità grave a vantaggio di un aumento delle categorie di BMI più basse.

La riduzione della circonferenza vita confermerebbe ulteriormente l'efficacia di questa molecola nel migliorare il rischio cardiovascolare legato ai parametri antropometrici.

Il differente effetto sulla pressione sistolica in relazione ai quintili di PAS al *baseline* suggerisce che liraglutide tenda a normalizzare i valori pressori con un effetto ipotensivante tanto più evidente tanto maggiore è la gravità dell'ipertensione.

Nella nostra esperienza clinica quindi i dati raccolti confermano i potenziali effetti benefici della liraglutide su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, benefici che si sono mantenuti anche nel follow-up a 24 mesi, confermando la durability di questa molecola. A questo si aggiunge la buona tollerabilità e sicurezza del farmaco (solo 1 paziente ha sospeso il trattamento per intolleranza, nessun effetto collaterale).

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 26:268-78, 2009.
2. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 32:84-90, 2009.
3. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 373:473-81, 2009.
4. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. 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* 32:1224-30, 2009.
5. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52:2046-55, 2009.
6. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 374:39-47, 2009.
7. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 48(5):643-648, 1999.
8. Standard Italiani per la Cura del diabete mellito 2009-2010.

Appropriatezza prescrittiva degli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i)



F. Tuccinardi¹, R. Assaloni², F. Strollo³, G. Corigliano⁴, A. Giancaterini⁵,
G. Magro⁶, M.C. Ponziani⁷
francot@tiscali.it

¹UOC Diabetologia Endocrinologia P.O. Gaeta Azienda USL Latina; ²SOS di Diabetologia ASS2 Isontina;
³UOC Diabetologia e Dietologia ASL RME; ⁴Servizio Diabetologia AID Napoli; ⁵UOS Cure Croniche e
Diabetologia Territoriale A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento Milano; ⁶UOS Malattie Metaboliche e
Diabetologia ASO Santa Croce e Carle Cuneo; ⁷UOC Malattie Metaboliche e Diabetologia AOU Maggiore
della Carità Novara

Parole chiave: Inibitori della DPP-4, Diabete tipo 2, Appropriately, Eventi cardiovascolari
Key words: DPP 4 inhibitors, Type 2 Diabetes Mellitus, Appropriateness, Cardiovascular events

Il Giornale di AMD, 2014;17:248-256

Riassunto

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (DPP-4i) rappresentano una nuova classe di farmaci per la terapia del diabete tipo 2 ed agiscono inibendo la degradazione degli ormoni gastrointestinali "incretine". Tali farmaci oltre ad avere un'azione ipoglicemizzante simile come potenza agli altri farmaci ipoglicemizzanti orali (IGO), hanno dimostrato vantaggi aggiuntivi come buona tollerabilità, basso rischio di ipoglicemia ed effetto neutro sul peso corporeo. Per questi motivi possono rappresentare il farmaco "appropriato" da aggiungere alla metformina. Il presente lavoro esamina gli effetti glicemici, il rischio di ipoglicemia e gli effetti sul peso e l'appropriatezza del loro uso nel soggetto con insufficienza renale o epatica e in quello con malattia cardiovascolare o scompenso cardiaco. Viene inoltre esaminato il rischio di pancreatite e cancro del pancreas con l'uso dei DPP-4i.

Summary

DPP-4 inhibitors (DPP-4i) represent a new drug class for the treatment of type 2 diabetes, preventing the degradation of a group of gut hormones called "incretins". Beyond having a glucose lowering power similar to other oral antidiabetic drugs (OAD), incretins exhibit additional advantages such as high tolerability, low risk of hypoglycaemia and a neutral effect on body weight. Thus, they can represent the "appropriate" drugs as an add-on to metformin. This work examines the effect of these drugs on hypoglycaemic risk, glycaemic control and body weight. Moreover, this work deals with the appropriateness of the use of these compounds in subjects with coronary heart disease, heart, renal and liver failure. In addition, the use of DPP-4i and the concomitant risk of pancreatitis and pancreatic cancer is analysed.

Introduzione

Gli inibitori dell'enzima DPP-4 (DPP-4i o gliptine) costituiscono una classe di farmaci per la terapia orale del diabete tipo 2 che agiscono inibendo in modo se-

lettivo l'enzima responsabile della rapida degradazione di GLP-1 e GIP, con conseguente aumento dei livelli di GLP-1 e di GIP endogeni⁽¹⁾. Questa azione, ottenuta tramite la loro interazione competitiva e reversibile con l'enzima DPP-4, si traduce in incremento della secrezione insulinica e riduzione della secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente con conseguente riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale.

L'inibizione del DPP-4 di circa l'80% per 24 ore aumenta di circa 3 volte la concentrazione plasmatica del GLP1⁽²⁾. Gli inibitori del DPP-4 disponibili in commercio sono sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin.

Gli Standard di cura AMD-SID sottolineano l'importanza di una scelta terapeutica appropriata, ovvero basata sulla valutazione dei possibili rischi e dei benefici certi, qualora sia necessaria l'aggiunta di un secondo farmaco a metformina. Le gliptine hanno dimostrato un efficace effetto ipoglicemizzante, una buona tollerabilità, un basso rischio di ipoglicemia, un'azione neutra sul peso corporeo e quindi possono rappresentare farmaci di prima scelta da affiancare alla metformina.

Nell'algoritmo AMD le gliptine vengono consigliate come terapia di seconda linea in associazione a metformina.

Scopo di questo lavoro è quello di offrire un aggiornamento sulla efficacia e sulla sicurezza dei DPP-4i per orientare sulla appropriatezza prescrittiva di tali farmaci.

Caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche

I DPP-4i differiscono per caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e presentano importanti differenze in termini di emivita, esposizione sistemica, biodisponibilità, legame proteico, metabolismo, presenza di metaboliti attivi e vie di escrezione (particolarmente importanti nei soggetti con funzione epatica o renale compromesse).

Sitagliptin, linagliptin e alogliptin inibiscono il DPP-4 in maniera non covalente mentre l'inibizione di vildagliptin e saxagliptin avviene con un processo bifasico che coinvolge la lenta formazione di un complesso enzimatico di tipo covalente e reversibile seguito da una lenta dissociazione di tale complesso^(3, 4). Questo meccanismo presuppone che l'attività enzimatica possa essere inibita anche dopo che il farmaco libero è stato eliminato dalla circolazione, fornendo una possibile spiegazione della prolungata inibizione del DPP-4 da parte di queste due molecole nonostante la breve emivita⁽⁵⁾. Tutte le gliptine hanno una più alta selettività nei confronti del DPP-4 rispetto agli altri enzimi della stessa famiglia (DPP-8 e DPP-9). Questo è importante poiché gli enzimi DPP-8 e DPP-9 sono implicati nelle risposte immunitarie e la loro eventuale inibizione potrebbe essere causa di alterazioni immunologiche⁽⁶⁾. La biodisponibilità delle gliptine, ovvero la quantità e la velocità con cui il farmaco raggiunge e viene reso disponibile nella circolazione sistemica, non è influenzata dall'assunzione di cibo e varia dal 70% al 87% per le diverse molecole. Linagliptin ha una biodisponibilità del 30%⁽⁷⁾. Anche l'emivita, ovvero il tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di farmaco nel sangue, varia per le diverse gliptine. Sitagliptin ha un'emivita di 8-14 ore e alogliptin di 12-21 ore. Saxagliptin e vildagliptin hanno l'emivita più breve: rispettivamente di 2,2-3,8 ore e 2-3 ore. Saxagliptin forma un metabolita attivo, la 5-idrossi saxagliptin (BMS 510849) anch'esso inibitore selettivo del DPP-4 con una potenza del 50% rispetto al saxagliptin. Linagliptin presenta l'emivita più lunga⁽⁸⁾. L'emivita influenza la frequenza di somministrazione del farmaco per cui sitagliptin, alogliptin, linagliptin e saxagliptin sono assunte una volta al giorno, mentre vildagliptin richiede due somministrazioni al giorno.

I DPP-4i presentano alcune differenze nel loro metabolismo (Tabella 1).

Gli effetti glicemici

I DPP-4i determinano una riduzione dei livelli di HbA1c pari a circa 0,9% in monoterapia⁽⁹⁾, 0,7-0,8% quando aggiunte a metformina e 0,7-0,9% quando aggiunte ad altro ipoglicemizzante orale⁽¹⁰⁾. I dati del registro AIFA hanno evidenziato una riduzione media della emoglobina glicata >0,8%⁽¹¹⁾. In una recente metanalisi di studi clinici della durata di almeno 12 settimane i DPP-4i riducono la glicata di -0,76 rispetto al placebo (IC95% da -0,83 a -0,68)⁽¹²⁾. Rispetto a metformina in monoterapia i DPP-4i mostrano un effetto leggermente inferiore

nel ridurre la HbA1c. In confronto con sulfaniluree (SU) i DPP-4 sono meno efficaci nel ridurre l'emoglobina glicata (0,11 vs 0,13). Non c'è differenza nella riduzione dell'emoglobina glicata rispetto a pioglitazone⁽¹³⁾. Non ci sono differenze significative tra i vari DPP-4i per quanto riguarda la riduzione della emoglobina glicata⁽¹⁴⁾. In uno studio di 18 settimane saxagliptin 5 mg ha mostrato non inferiorità rispetto a sitagliptin 100 mg⁽¹⁵⁾ e una review effettuata con modello MBMA ha dimostrato la stessa efficacia per linagliptin 5 mg e sitagliptin 100 mg⁽¹⁶⁾. L'effetto ipoglicemizzante si esercita maggiormente sulla glicemia post-prandiale. Gli inibitori del DPP-4 riducono la glicemia a digiuno in media -18 mg/dl (IC95% -22 a -14) mentre riducono in modo più significativo la glicemia postprandiale (circa due volte in più rispetto alla FPG)⁽¹²⁾. In una recente metanalisi di 78 RCTs su un totale di 20.503 pazienti si è evidenziata una riduzione media della HbA1c di -0,71% con l'uso di sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin ed alogliptin. La maggiore riduzione della HbA1c era in relazione alla HbA1c più elevata al basale e ai valori di glicemia a digiuno più bassi⁽¹⁷⁾.

Ipo-glicemia

Il rischio di ipoglicemia durante trattamento con tutti i DPP-4i è particolarmente basso.

Un numero minimo di ipoglicemie si è registrato in ciascun braccio di trattamento negli studi di confronto tra inibitore della DPP-4 e metformina in monoterapia, o pioglitazone o GLP-1 agonista come trattamento di seconda linea, mentre nella maggior parte degli studi di confronto tra inibitori del DPP-4 e SU in combinazione con metformina il rischio di ipoglicemie è risultato significativamente più elevato nel gruppo in trattamento con SU⁽¹⁸⁾.

Sitagliptin: Negli studi clinici con sitagliptin in monoterapia o in associazione a metformina o pioglitazone, i tassi di ipoglicemia riportati sono stati simili ai tassi riscontrati nei pazienti che assumevano placebo. Quando sitagliptin è stato associato con insulina o SU è stata osservata ipoglicemia. Pertanto, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di SU o di insulina (RCP).

Vildagliptin: È associato con un basso rischio di ipoglicemia in particolare quando utilizzato in monoterapia o in combinazione con metformina o glitazone. I pazienti che ricevono vildagliptin con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di SU (RCP).

Tabella 1. Gli effetti glicemici.

DPP-4i	Metabolismo	Via di eliminazione
Sitagliptin	Non metabolizzato	Renale (80% immodificato)
Vildagliptin	Idrolisi epatica - metabolita inattivo (indipendente dalla dose)	Renale (22% immodificato, 55% come metabolita)
Saxagliptin	Metabolismo epatico - metabolita attivo (via P450 3A4/5)	Renale (12-29% immodificato, 21-52% come metabolita)
Linagliptin	Non metabolizzato	Biliare (>70% immodificato)
Alogliptin	Non metabolizzato	Renale (60-70% immodificato); 2 metaboliti, uno attivo

Saxagliptin: Non sono stati osservati casi di ipoglicemia nei trial che hanno valutato il saxagliptin in monoterapia. Quando utilizzato in associazione con metformina più SU, l'incidenza complessiva di ipoglicemia riportata è stata del 10,1% per saxagliptin 5 mg e 6,3% per il placebo. Nello studio SAVOR TIMI il tasso di ospedalizzazione per ipoglicemia era simile nei due gruppi: 0,6% nel gruppo saxagliptin e 0,5% nel gruppo placebo⁽¹⁹⁾.

Linagliptin: In monoterapia ha mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile al placebo. Negli studi clinici con linagliptin in associazione con medicinali che non sono noti causare ipoglicemia (metformina), i tassi di ipoglicemia riportati erano simili a quelli dei pazienti che assumevano placebo. Quando linagliptin è stato aggiunto ad una SU (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia è aumentata rispetto a quella del placebo. Può essere considerata una riduzione della dose di SU o insulina.

Alogliptin: Nello studio EXAMINE l'incidenza degli episodi di ipoglicemia è risultata simile nel gruppo alogliptin e nel gruppo placebo⁽²⁰⁾.

Gli effetti sul peso

Un effetto sostanzialmente neutro sul peso corporeo da parte dei DPP4-i è stato documentato nell'analisi di 12 studi controllati, che hanno coinvolto 9156 pazienti⁽¹⁸⁾.

Se usata in monoterapia, questa classe di farmaci determina una riduzione del peso corporeo meno pronunciata rispetto a quella che si osserva con metformina (differenza fra trattamenti 1,50kg, IC95% 0,90-2,11).

Se impiegati in associazione con metformina, i DPP4-i hanno, invece, un profilo favorevole sul peso corporeo rispetto alle SU (-1,92 kg, IC95% da -2,34 a -1,49) e al pioglitazone (-2,96kg, IC95% da -4,13 a -1,78), ma non rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 (1,56kg, IC 95% da -0,94 a -2,18)⁽¹⁸⁾.

Uso nell'insufficienza renale

L'uso di molti IGO è controindicato o non raccomandato in caso di insufficienza renale moderata o grave⁽²¹⁾. La valutazione della funzione renale deve basarsi sul GRF misurato o stimato.

La principale via di eliminazione di tutti gli inibitori del DPP-4 (eccetto linagliptin) è renale ed è quindi molto importante, in caso di alterata funzionalità renale, sapere quale dosaggio di questi farmaci debba essere utilizzato. Il linagliptin viene eliminato principalmente per via biliare⁽²²⁾. Poiché è necessario un aggiustamento del dosaggio è raccomandata la valutazione della funzione renale prima di iniziare la terapia e successivamente in modo periodico^(2,23,24).

Sitagliptin: Per i pazienti con compromissione della funzione renale lieve (clearance della creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min), non è richiesto aggiustamento di dosaggio. Per i pazienti con compromissione della funzione renale moderata (CrCl da ≥ 30 a < 50 ml/min), il dosaggio è di 50 mg in monosomministrazione giornaliera.

Per i pazienti con compromissione della funzione renale grave (CrCl < 30 ml/min) o con malattia renale

allo stadio terminale (ESRD) il dosaggio è di 25 mg in monosomministrazione giornaliera.

Vildagliptin: Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min). Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), la dose raccomandata è 50 mg una volta al giorno⁽²⁵⁾.

Saxagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose di saxagliptin in pazienti con lieve insufficienza renale. La dose di saxagliptin deve essere ridotta a 2,5 mg in pazienti con insufficienza renale moderata o grave. Non c'è indicazione all'uso nei pazienti in dialisi⁽²⁶⁾.

Linagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale

Alogliptin: Per i pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina da > 50 a ≤ 80 mL/min), non è necessario alcun aggiustamento della dose di alogliptin. Per i pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da ≥ 30 a ≤ 50 mL/min), deve essere somministrata metà della dose raccomandata di alogliptin (12,5 mg). Per i pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min) o malattia renale in fase terminale deve essere somministrato un quarto della dose raccomandata di alogliptin (6,25 mg). Alogliptin può essere somministrato indipendentemente dalla tempistica di effettuazione della dialisi. Tuttavia, l'esperienza con pazienti affetti da grave insufficienza renale o in dialisi è limitata e alogliptin deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti⁽²⁴⁾.

Tabella 2. Dosaggio raccomandato dei DPP-4i nell'insufficienza renale.

GER mL/min	60-30	< 30	Dialisi
Sitagliptin	50 mg	25 mg	25 mg
Vildagliptin	50 mg	50 mg	50 mg
Saxagliptin	2.5 mg	2.5 mg	NO
Linagliptin	5 mg	5 mg	5 mg
Alogliptin	12,5	6,25	6,25 Cautela

Uso nell'insufficienza epatica

La presenza di insufficienza epatica può interferire con la biodisponibilità dei farmaci utilizzati per la cura del diabete, con conseguente aumento delle concentrazioni circolanti e possibile tossicità. Farmaci ampiamente metabolizzati possono essere controindicati in pazienti con insufficienza epatica. Pochi sono i lavori disponibili in letteratura per l'uso degli inibitori del DPP-4 soprattutto nell'insufficienza epatica grave.

Sitagliptin: Non è necessario aggiustamento del dosaggio per sitagliptin in pazienti con compromissione della funzione epatica lieve o moderata. Poiché sitagliptin viene eliminato prevalentemente per via renale, non è previsto che la compromissione della funzione epatica grave influenzi la farmacocinetica del farmaco.

Peraltro sitagliptin non è stato studiato in pazienti con compromissione della funzione epatica grave⁽²⁷⁾.

Vildagliptin: Non deve essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartatoaminotransferasi (AST) $> 3 \times$ il limite superiore della norma. Prima di iniziare il trattamento con vildagliptin si devono effettuare esami di funzionalità epatica. Durante il trattamento con vildagliptin la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anomalità ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste pari a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con vildagliptin. Dai dati di studi controllati in monoterapia o in terapia di associazione della durata fino a 24 settimane, l'incidenza degli aumenti di livelli di ALT o AST ≥ 3 volte il limite superiore della norma è risultata rispettivamente 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o ittero⁽²⁸⁾.

Saxagliptin: Non è necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. Saxagliptin deve essere comunque usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata, mentre non è raccomandato l'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave⁽²⁹⁾.

Linagliptin: Non viene proposto alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e grave perché, anche se l'eliminazione è biliare, non viene metabolizzato a livello epatico. Uno studio ha dimostrato che linagliptin, somministrato a soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave non ha determinato un aumento dell'esposizione al farmaco dopo somministrazione singola e multipla rispetto a soggetti con funzione epatica normale⁽³⁰⁾.

Alogliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata. Alogliptin non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto, l'utilizzo in tali pazienti non è raccomandato⁽³¹⁾.

Uso in pazienti anziani

La scelta del farmaco per la cura del diabete nella popolazione anziana è influenzata dai cambiamenti fisiologici legati all'età, alla presenza di comorbidità e alla politerapia. Le linee guida italiane ed internazionali consigliano obiettivi glicemici meno ambiziosi nei pazienti anziani poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano.

Le gliptine presentano un rischio nullo o comunque basso di ipoglicemia e possono quindi rappresentare un farmaco ideale nell'anziano soprattutto se fragile. Le evidenze dagli studi clinici indicano che non vi siano differenze significative tra pazienti anziani e giovani in termini di miglioramenti nel controllo glicemico, incidenza di ipoglicemia e effetti sul peso corporeo con l'uso degli inibitori della DPP-4⁽³²⁻³⁵⁾.

Sitagliptin: Non è richiesto aggiustamento del dosaggio in base all'età. Sono disponibili dati di sicurezza limitati in pazienti di età ≥ 75 anni e in questi casi si deve agire con cautela. Uno studio su una popolazione di età ≥ 65 anni ha dimostrato che sitagliptin migliora il controllo metabolico ed è ben tollerato senza aumento di ipoglicemia o eventi avversi vs placebo⁽³⁵⁾.

Vildagliptin: L'inibizione del DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età. In uno studio condotto su pazienti di età superiore a 75 anni vildagliptin è stato efficace quanto la metformina senza provocare ipoglicemia né eventi avversi⁽³⁶⁾. In uno studio su una popolazione anziana fragile di età ≥ 75 anni con diabete di tipo 2 e moderata o grave IRC, vildagliptin è stato ben tollerato senza alcun aumento del tasso di ipoglicemia rispetto al placebo e con marcato miglioramento del controllo glicemico⁽³⁷⁾. Non è necessario un aggiustamento della dose di vildagliptin nei pazienti anziani.

Saxagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio in base all'età. L'esperienza in pazienti con età uguale o maggiore di 75 anni è molto limitata e deve essere posta attenzione quando viene trattata tale popolazione.

Nel sottogruppo di pazienti sopra i 65 e sopra i 75 anni dello studio SAVOR, l'efficacia e la sicurezza di saxagliptin sono state paragonabili a quelle della popolazione totale dello studio.

Linagliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. Una metanalisi relativa a sette studi di Fase III ha valutato parametri di sicurezza

Tabella 3. Indicazione all'uso delle gliptine nell'insufficienza epatica.

	Lieve (Child A)	Moderata (Child B)	Grave (Child C)
Sitagliptin	OK	OK	NO evidenze
Vildagliptin	OK, non utilizzare o sospendere se AST ed ALT > 3 volte i valori normali	OK	NO
Saxagliptin	OK	OK cautela	NO
Linagliptin	OK	OK	OK cautela
Alogliptin	OK	OK	Non raccomandato

ed efficacia associati al trattamento con linagliptin in pazienti anziani (≥ 65 anni) in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipoglicemicizzanti. I risultati di questa analisi mostrano che linagliptin è ben tollerato e potrebbe costituire un'opzione terapeutica per pazienti anziani (≥ 65 anni) senza richiedere aggiustamenti di dosaggio⁽³⁸⁾. L'esperienza clinica in pazienti di età $>$ di 80 anni è limitata e deve essere usata con cautela in questa popolazione (RCP).

Alogliptin: Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età. In una metanalisi di studi di fase II-III alogliptin ha dimostrato di essere efficace e ben tollerato nei pazienti anziani. I miglioramenti nell'emoglobina glicata sono risultati simili a quelli osservati in pazienti più giovani e non sono stati riscontrati, nei pazienti anziani, aumento nel rischio di ipoglicemia, guadagno di peso o altri eventi avversi⁽³²⁾. In uno studio RCT su una popolazione anziana (65-90 anni) è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di alogliptin versus glipizide: dopo un anno alogliptin ha mostrato non inferiorità sulla glicata con riduzione significativa delle ipoglicemie e del peso corporeo⁽³⁹⁾.

Sicurezza cardiovascolare

L'analisi aggregata degli studi clinici di fase 2 e 3 ha dimostrato che i DPP4-I si associano ad una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (OR= 0,689; IC 95% 0,528-0,899; $p = 0,0006$) rispetto al placebo o ad un trattamento attivo⁽⁴⁰⁾. In una metanalisi di 41 studi clinici randomizzati controllati, il rischio relativo di eventi cardiovascolari e di tutte le cause di morte con DPP-4i era 0,76 (95% CI 0,46 to 1,28) e 0,78 (95% CI 0,40 to 1,51), rispettivamente, vs placebo o vs comparatore attivo⁽⁴¹⁾. Dati favorevoli da guardare con cautela sia per il basso numero di eventi in questi studi sia perché nessuno di questi studi era stato progettato specificamente per valutare l'efficacia cardiovascolare dei DPP-4i⁽⁴¹⁾.

Una metanalisi recente indica che i DPP-4i hanno un effetto neutro su mortalità generale e cardiovascolare. Sono stati inclusi nella metanalisi 50 trial, per un totale di 55.141 partecipanti con un follow-up medio di 45,3 settimane. Gli inibitori DPP-4 rispetto a tutti gli altri comparatori (attivi e placebo) non hanno evidenziato differenze di mortalità generale (RR=1,01; $p=0,83$), mortalità CV (RR=0,97; $p=0,70$), ACS (RR=0,97; $p=0,59$) o ictus (RR=0,98; $p=0,80$). Si è però rilevato un trend statisticamente significativo verso un maggiore rischio di scompenso cardiaco (RR=1,16; $p=0,04$). Questi risultati differiscono da quelli delle precedenti metanalisi secondo le quali i DPP-4i sembravano determinare una riduzione significativa del rischio CV in particolare dell'infarto del miocardio. L'inclusione dei trial SAVOR-TIMI 53 (saxagliptin), EXAMINE (alogliptin) e VIVID (vildagliptin), ha aumentato la dimensione di questa metanalisi rispetto alle precedenti con inclusione di pazienti a maggiore rischio di outcomes CV sfavorevoli accrescendo la robustezza complessiva dei risultati⁽⁴²⁾.

Sitagliptin: I dati a disposizione dimostrano che non c'è associazione tra uso di sitagliptin ed aumento di eventi cardiovascolari maggiori, anzi metanalisi degli

studi di fase II-III hanno dimostrato una riduzione degli eventi CV⁽⁴³⁾.

Una ulteriore metanalisi di 25 studi RCT ha valutato l'incidenza di eventi avversi CV maggiori inclusi eventi ischemici e mortalità CV. Le analisi sono state effettuate in tre differenti coorti: una valutazione sulla intera coorte (25 studi), una sulla coorte sitagliptin vs placebo (19 studi) e una sulla coorte sitagliptin vs SU (3 studi). Nell'analisi relativa all'intera coorte, 78 pazienti hanno riportato almeno 1 evento correlato a MACE, di cui 40 nel gruppo sitagliptin e 38 nel gruppo non esposto. Il tasso di incidenza corretto per l'esposizione è risultato pari a 0,65 per 100 anni-paziente nel gruppo sitagliptin, e di 0,74 nel gruppo non esposto, con un rapporto di tassi di incidenza attestato a 0,83. Nell'analisi di confronto sitagliptin vs placebo, il tasso di incidenza corretto per l'esposizione è risultato di 0,80 per 100 anni-paziente con sitagliptin e di 0,76 con placebo (rapporto dei tassi di incidenza: 1,01). Dalla sottoanalisi di confronto sitagliptin vs SU è emerso un tasso superiore di eventi correlati a problemi cardiovascolari associato alla SU rispetto a sitagliptin. Più precisamente, il tasso di incidenza corretto per esposizione è risultato pari a 0,00 per 100 anni-paziente con sitagliptin e di 0,86 con la sulfonilurea (rapporto dei tassi di incidenza: 0,00). Questa analisi aggregata non indica che il trattamento con sitagliptin aumenti il rischio cardiovascolare e suggerisce che sitagliptin possa essere associato ad un rischio cardiovascolare inferiore rispetto a SU⁽⁴⁴⁾. Ulteriore evidenza sulla sicurezza del sitagliptin è stata rilevata in uno studio su 60 pazienti diabetici tipo 2 in cui il trattamento con sitagliptin produceva un miglioramento dei livelli di BNP e dell'indice di massa ventricolare sinistra⁽⁴⁵⁾. Un recente studio retrospettivo di coorte ha valutato l'effetto di sitagliptin in pazienti con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco dimostrando che l'uso di sitagliptin non aumentava il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause o di morte ma era associato ad aumento di rischio di ospedalizzazione per scompenso nei pazienti con pregresso scompenso cardiaco⁽⁴⁶⁾.

Gli effetti di sitagliptin sugli outcome cardiovascolari sono attualmente oggetto di valutazione nello studio randomizzato e controllato verso placebo TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin). Questo trial confronta l'impatto dell'aggiunta di sitagliptin alla normale terapia di base sugli outcome cardiovascolari in 14mila pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio, il cui follow up sarà di almeno 3 anni verrà completato nel 2015.

Vildagliptin: La sicurezza di vildagliptin è stata valutata in una metanalisi di 25 studi di fase III che ha evidenziato come l'uso di vildagliptin, in monoterapia o in terapia combinata, non fosse associato con un aumento del rischio CV rispetto a placebo o comparatori attivi anche nei pazienti che avevano un aumentato rischio CV. Il vildagliptin era utilizzato sia alla dose di 50 mg una volta al dì sia alla dose di 50 mg due volte al dì. Endpoint composito erano sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio, ictus o morte CV o cerebrovascolare. RR per l'endpoint composito era <1 per entrambi vildagliptin 50 mg qd (RR = 0,88, 95% CI

0,37-2,11) e vildagliptin 50 mg bid (RR = 0.84, 95% CI 0,62-1,14)⁽⁴⁷⁾. Nello studio VIVID sono stati arruolati 254 pazienti diabetici, con valori medi di HbA1c di 7,8%, con insufficienza cardiaca (9,8% classe I NYHA; 52,8% classe II e 37,4% classe III). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere vildagliptin 50 mg/12 ore oppure placebo. I pazienti già trattati con una SU ricevevano invece una dose di vildagliptin inferiore (50 mg/die). L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare, in pazienti diabetici con insufficienza cardiaca, la non inferiorità di vildagliptin rispetto a placebo sulla frazione di eiezione. L'end point era il cambiamento nella frazione di eiezione sinistra misurata con ecocardiografia dopo 52 settimane di trattamento. L'incremento della frazione di eiezione alla 52esima settimana è stato del 4,1% con vildagliptin e del 3,5% con placebo (p non significativa dimostrando la non-inferiorità). Tuttavia, nei pazienti che assumevano vildagliptin si è osservato un significativo incremento del volume telediastolico ventricolare e del volume telesistolico ventricolare indicativi di un peggioramento della funzione sisto-diastolica⁽⁴⁸⁾.

Saxagliptin: La sicurezza CV di saxagliptin è stata valutata negli studi di fase 2-3 e non si è evidenziato aumento del rischio di mortalità CV, infarto del miocardio e stroke nei pazienti trattati. Un totale di 4,607 sono stati randomizzati a saxagliptin o altri farmaci (n = 3,356 trattati con saxagliptin vs n = 1,251, comparatori [n = 656, placebo; n = 328, metformina; n = 267, glibenclamide]). Sono stati identificati 40 soggetti con Morte CV/IMA/stroke: 22 (0.7%), saxagliptin; 18 (1.4%), comparatori; RR = 0.43 (95% CI 0.23 to 0.80)^(49,50). I dati più rilevanti derivano dal trial clinico randomizzato SAVOR-TIMI. In quest'ultimo sono stati inclusi 16.492 pazienti diabetici con pregressa storia di patologia cardio vascolare accertata o con fattori di rischio multipli, trattati con saxagliptin vs placebo. Saxagliptin non incrementa né diminuisce la percentuale di eventi ischemici, ma il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco è maggiore nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo (3,5% con saxagliptin e 2,8% con placebo p=0.007)⁽¹⁹⁾.

L'osservazione di una maggiore incidenza di ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca è stata inaspettata ma dovrebbe essere considerata nel contesto dei test multipli che possono avere portato a un risultato falso positivo e merita quindi ulteriori indagini e necessità di essere confermata in altri studi, senza presumere un effetto di classe⁽¹⁹⁾. Sono state recentemente pubblicate osservazioni sulla correlazione saxagliptin/scompenso cardiaco nello studio SAVOR-TIMI evidenziando che i soggetti più a rischio di scompenso cardiaco erano quelli che avevano al basale un elevato livello di NT-pro BNP o che avevano già avuto episodi di scompenso cardiaco o che avevano insufficienza renale cronica⁽¹⁹⁾.

Linagliptin: La metanalisi degli studi di fase III ha esaminato i risultati di 19 studi in doppio cieco con dati relativi a 9.459 pazienti trattati con linagliptin (5 mg: 5.687, 10 mg: 160) o con una terapia combinata vs placebo e altri IGO (placebo: 2.675, glimepiride: 775, voglibose: 162). L'esposizione cumulativa dei pazienti è stata

di 4.421 paziente-anni nei pazienti trattati con linagliptin e di 3.254 paziente-anni nel gruppo di confronto. L'end point primario composito era rappresentato da morte per evento CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e ospedalizzazione per angina instabile. I risultati dell'analisi di sicurezza hanno mostrato un numero inferiore di eventi compresi nell'end point primario nel gruppo trattato con linagliptin rispetto al gruppo di confronto (60 eventi in 5.847 pazienti vs 62 eventi in 3.612 pazienti) con incidenza pari a 13,4 per 1.000 paziente-anni per linagliptin rispetto a 18,9 per 1.000 paziente-anni per i farmaci di confronto e minore hazard ratio pari a 0.78 (IC:0,55,1,12,NS)^(51,52).

Alogliptin: La sicurezza CV di alogliptin è stata valutata in una metanalisi di studi di fase II-III. È stata valutata l'incidenza di eventi CV (MACE e mortalità CV, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale) in pazienti trattati con alogliptin vs placebo o comparatori attivi (metformina, SU, tiazolidinedioni). L'incidenza di eventi CV non era significativamente differente tra i pazienti trattati con alogliptin e terapie di confronto (hazard ratio = 0.635, 95% confidence interval 0.0 1.41)⁽⁵³⁾. Lo studio EXAMINE, randomizzato in doppio cieco, ha arruolato 5.380 pazienti diabetici, ricoverati dai 15 ai 90 giorni precedenti l'arruolamento per infarto miocardico o per angina instabile, eseguiti fino a 40 mesi con un follow-up medio di 18 mesi. I pazienti sono stati randomizzati ad alogliptin, oppure a placebo. L'obiettivo principale dello studio era valutare la non inferiorità di alogliptin rispetto al placebo, sul rischio cardiovascolare (end point primario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto non fatale del miocardio e ictus non fatale). L'endpoint primario ha fatto registrare tassi simili nel gruppo trattato con alogliptin e in quello trattato con placebo (rispettivamente nell'11,3% dei pazienti rispetto all'11,8% dei pazienti nel corso di un periodo di follow-up mediano di 18 mesi; hazard ratio, 0,96; limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale ripetuto [CI], 1,16)⁽⁴⁸⁾. In una valutazione post-hoc effettuata per valutare il rischio di scompenso cardiaco, si è osservato un HR di 1,19, cioè un aumento del 19% non significativo del rischio di ricovero per scompenso cardiaco per alogliptin rispetto a placebo⁽⁵⁴⁾.

Le metanalisi degli studi clinici di fase II-III hanno dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori. Lo studio Savor-Timi (Saxagliptin) ed Examine (Alogliptin) hanno confermato la sicurezza di questi farmaci a livello cardiovascolare ma non hanno dimostrato riduzione del rischio. Inoltre, dato inaspettato, nel SAVOR si è riscontrato un aumento del numero di ricoveri per scompenso cardiaco senza peraltro aumento della mortalità. Anche se le evidenze attualmente disponibili non permettono di stabilire con certezza se questa classe di farmaci possa avere effetti sullo scompenso cardiaco, è necessario comprendere quali sono gli eventuali meccanismi con cui questi farmaci possono causare e/o peggiorare lo scompenso cardiaco e se eventualmente è un problema di classe o di singola molecola. Sicuramente risposte più chiare a questi dubbi potranno venire da studi in corso come il TECOS ed il CAROLINA.

Tabella 4. Uso degli inibitori del DPP-4 nello scompenso cardiaco (RCP).

Sitagliptin	Assenza di controindicazioni in scheda tecnica
Vildagliptin	Limitata esperienza in classe NYHA III e IV, raccomandato l'uso in classe IV
Saxagliptin	Esperienze limitate in III e IV NYHA usare con cautela
Linagliptin	Assenza di controindicazioni in scheda tecnica
Alogliptin	Esperienza limitata in III e IV NYHA, usare con cautela

Pancreatiti e cancro del pancreas

Sul New England Journal of Medicine di febbraio 2014 è stato pubblicato lo statement di FDA ed EMA sulla sicurezza degli analoghi GLP-1 e degli inibitori DPP-4, relativamente al rischio di pancreatiti o di carcinoma pancreatico. FDA ha incluso dati da più di 200 trials, con circa 41.000 soggetti, di cui più di 28.000 esposti a questi farmaci; EMA ha condotto analisi simili includendo tutti gli studi condotti con farmaci di questa classe autorizzati nell'Unione Europea. Entrambe le agenzie concordano sul fatto che un'associazione causale tra questi farmaci e pancreatite o cancro del pancreas appare inconsistente, sulla base dei dati attualmente disponibili⁽⁵⁵⁾. In uno studio caso-controllo condotto utilizzando dati amministrativi della regione Piemonte su 282.429 soggetti trattati con IGO sono stati identificati 1003 casi di ospedalizzazione per pancreatite acuta tra il 2008 e il 2012 e 4012 controlli comparabili per età, sesso e tempo di inizio della terapia ipoglicemizzante orale. È stata valutata l'esposizione ad incretine nei casi e nei controlli. L'uso di incretine nei 6 mesi precedenti il ricovero non era associato con un aumentato rischio pancreatico (OR 0.98)⁽⁵⁶⁾. Una metanalisi di 60 studi (n = 353.639) di cui 55 RCTs e 5 osservazionali ha dimostrato che non c'è nessun aumento di rischio di pancreatite con l'uso di incretine (sia DPP-4i che GLP1 agonisti)⁽⁵⁴⁾. Una più recente metanalisi ha esaminato un totale di 134 trials randomizzati valutando il rischio di pancreatite e cancro del pancreas nei soggetti in trattamento con DPP4i verso placebo o comparatore attivo; il rischio complessivo di cancro del pancreas e pancreatite non era differente nel gruppo trattato con DPP4i rispetto a quello trattato con comparatore (MH-OR: 0.93 – 0.51-1.69; P 0.82)⁽⁵⁷⁾. Nello studio SAVOR non sono state riscontrate differenze tra saxagliptin e placebo per quanto riguarda eventi avversi pre-definiti, tra cui pancreatite acuta o cronica⁽¹⁹⁾. Nello studio EXAMINE i tassi di pancreatite e cancro del pancreas sono stati simili per il gruppo trattato con alogliptin ed il gruppo a placebo⁽²⁰⁾.

Conclusioni

I dati di letteratura dimostrano che le gliptine hanno un buon profilo di sicurezza e una discreta potenza.

Dati preliminari inoltre suggeriscono una durabilità nel mantenimento del compenso glicemico in associa-

zione a metformina maggiore rispetto all'associazione metformina più sulfanilurea. Il basso rischio di ipoglicemie e di effetti collaterali favorisce inoltre una buona aderenza alla terapia maggiore rispetto a sulfanilurea e pioglitazone.

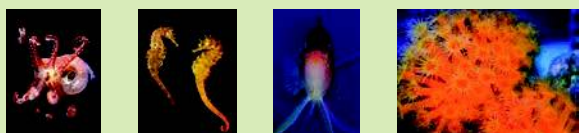
Al fine di favorire quanto più possibile una scelta terapeutica appropriata è necessaria una maggior definizione degli elementi predittivi di risposta. Alcune informazioni ci vengono dai dati relativi all'uso dei DPP-4 in Italia ottenuti dal registro AIFA che hanno dimostrato una sospensione di trattamento del 3.8% per sitagliptin e 4.1% per vildagliptin. I maschi più anziani hanno manifestato minor rischio di sospensione della terapia, mentre la durata di diabete e la glicata al baseline erano associate a maggior rischio di interruzione del trattamento. Maggiori dati a tale riguardo saranno di supporto nel guidare una scelta adeguata e personalizzata, garanzia di buona resa e utilizzo adeguato delle risorse.

BIBLIOGRAFIA

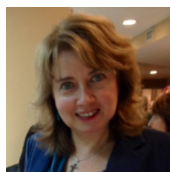
1. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 60:1454-70, 2006.
2. Gallwitz B. Emerging DPP-4 inhibitors: focus on linagliptin for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 6:1-9, 2013.
3. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 13:7-18, 2011.
4. Brandt I, Joossens J, Chen X, et al. Inhibition of dipeptidylpeptidaseIV catalyzed peptide truncation by vildagliptin((2S)-{[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino] acetyl}- pyrrolidine-2-carbonitrile). *Biochem Pharmacol* 70:134-4340, 2005.
5. Kim YB¹, Kopcho LM, Kirby MS, et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 445(1):9-18, 2006.
6. Gupta V, Kalra S. Choosing a gliptin. *Indian J Endocrinol Metab* 15(4):298-308, 2011.
7. Golightly LK, Drayna CC, McDermott MT. Comparative clinical pharmacokinetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 51(8):501-14, 2012.
8. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 12:648-58, 2010.
9. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 14:762-7, 2012.
10. Esposito K, Mosca C, Brancario C, et al. GLP-1 receptor agonists and HBA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 27(8):1519-28, 2011.
11. Moscatiello S, Montesi L, Forlani G, et al. Il monitoraggio AIFA dei nuovi farmaci per il trattamento del diabete. *G It Diabetol Metab* 31:76-81, 2011.
12. Park H, ParkC, KimY, et al. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46(11):1453-1469, 2012.
13. Sheen AJ DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes; a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 38(2):89-101, 2012.

14. Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 13(7):594-603, 2011.
15. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgen CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 26(7):540-549, 2010.
16. Gross JL, Rogers J, Polhamus D, et al. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. *BMJ open* 5:3(3), 2013.
17. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors. Meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients. *Endocrine* 46(1):43-51, 2014.
18. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 344:e1369, 2012.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369(14):1317-26, 2013.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:327-35, 2013.
21. Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patient with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Hosp Pract* (1995) 40(2):7-21, 2012.
22. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother* 13(1):81-99, 2012.
23. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* 30:1862-1864, 2007.
24. Karim A, et al. Single-dose pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in subjects with renal impairment (Abstract 538-P). *Diabetes* 57 (Suppl.1):A160, 2008.
25. Schweizer AS, Dejager S, Foley JE, et al. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 13:55-64, 2011.
26. Boulton DW, Li L, Frevert EU, et al. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet* 50(4):253-265, 2011.
27. Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, et al. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol* 16(1):e165-70, 2009.
28. Vildagliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
29. Saxagliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
30. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S, et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 74(1):75-85, 2012.
31. Alogliptin Summary of Product Characteristics <http://www.ema.europa.eu/docs/en>.
32. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, et al. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc* 57:2011-9, 2009.
33. Schwartz SL. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother* 8:405-18, 2010.
34. Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 27:863-9, 2011.
35. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly. *Curr Med Res Opin* 25 (5):1049-58, 2011.
36. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 16(1):48-56, 2014.
37. Schweizer A, Dejager S. Experience with Vildagliptin in Patients ≥75 Years with Type 2 Diabetes and Moderate or Severe Renal Impairment. *Diabetes Ther* 4(2):257-267, 2013.
38. G. Schernthaner, A. H. Barnett, S. Patel, et al. Safety and efficacy of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: a comprehensive analysis of data from 1331 individuals aged ≥65 years. *Diabetes Obes Metab* 16(11):1078-86, 2014.
39. Rosenstock J, Wilson C, Fleck P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes Obes Metab* 15(10):906-914, 2013.
40. La Manna C, Monami M, Bartoli N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular events: a prospective effects. *Diabetologia* 54:5109, 2011.
41. 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* 15(2):112-20, 2013.
42. Wu S, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther* 32 (4):147-58, 2014.
43. 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* 4:119-45, 2013.
44. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol* 12:3, 2013.
45. Weir DL, Senthilselvan A, Dyck JR, et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and heart failure in Proceeding of ADA, Abstract 1422, 2013.
46. Weir DL, McAlister FA, MD, Senthilselvan A, et al. Use in Patients With Diabetes and Heart Failure A Population-Based Retrospective Cohort Study. *JACC Heart Fail* S2213:1779, 2014.
47. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 12(6):485-494, 2010.
48. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID) (late-breaking abstract). *Heart Failure*; 25-28, 2013.
49. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, et al. A systematic drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 122(3):16-27, 2010.
50. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR - TIMI 53 Randomized Trial. *Circulation* Sep 4. [Epub ahead of print], 2014.
51. Johansen OE, Neubacher D, vonEynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specific, protective, and adjudicated meta-analysis of phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol* 11:3, 2012.

52. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial. *Diab Vasc Dis Res* 10(4):289-301, 2013.
53. Lisa Nainggolan. Withhold Gliptins From Diabetics With Heart Failure?. *Medscape*, 26 september 2013 <http://www.medscape.com/viewarticle/811705> (accesso 03.01.2014).
54. Wite WB, Pratley R, Fleck P, et al, Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ob Metabol* 15(7):668-73, 2013.
55. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic Safety of Incretin-Based Drugs — FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 370(9):794-7, 2014.
58. Giorda CB, Picariello R, Nada E, et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control study. *Lancet DiabetesEndocrinol* 2(12):111-115, 2014.
57. Ling L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patient with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized studies. *BMJ* 348:g 2366, 2014.



Diagnosi precoce di Malattia Renale Cronica (MRC)



V. Mastrilli

v.mastrilli@sanita.it

Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione

Parole chiave: Nefropatia diabetica, Diabete, Complicanze**Key words:** Diabetic nephropathy, Diabetes, Complications

Il Giornale di AMD, 2014;17:257-259

Riassunto

La Malattia Renale Cronica (MRC), classificata in 5 stadi di gravità crescente, è una malattia subdola, asintomatica nei primi stadi ma gravissima negli ultimi stadi, che terminano con la perdita completa della funzione renale e con la necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto). Si associa spesso ad altre malattie croniche: ipertensione, diabete, obesità e dislipidemia con un aumento del rischio cardiovascolare che condiziona progressione e gravità della malattia. In Italia la prevalenza di MRC è del 7,5% nei maschi e del 6,5% nelle femmine. La nefropatia diabetica è una frequente causa di danno renale (25% uomini e 19% donne) e si colloca ai primi posti come causa di insufficienza renale terminale (ESRD). In Italia l'incidenza di ESRD attribuibile al diabete sta rapidamente crescendo: 20.08% dei nuovi casi nel 2010. È possibile la prevenzione e la diagnosi precoce, con esami semplici, poco costosi e non invasivi. La prevenzione e un'adeguata presa in carico possono ritardare di circa 5 anni l'entrata in dialisi. L'evoluzione del danno renale, come le altre complicanze micro e macrovascolari, evolve in un lungo periodo di tempo e offre quindi numerose opportunità di diagnosi e d'intervento terapeutico. Il Ministero della Salute ha prodotto il Documento di indirizzo per la malattia renale cronica, scaricabile dal sito http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Summary

The Chronic Kidney Disease (CKD), classified in five stages of increasing severity, is an insidious disease, asymptomatic at the early stages, but terrible in final one for a complete loss of kidney function and the need for dialysis or transplantation. CKD is often associated with other chronic diseases: hypertension, diabetes, obesity and dyslipidemia with an increasing cardiovascular risk that affects progression and severity of the disease. The prevalence of CKD in Italy is 7.5% in males and 6.5% in females. Diabetic nephropathy is a frequent cause of kidney damage (25% among males and 19% in women) and ranks near the top as a cause of End Stage Renal Disease (ESRD). The incidence of ESRD attributable to diabetes is 20.08% of new cases in 2010 in Italy. We can prevent chronic kidney disease and also implement early detection, with simple tests, inexpensive and non-invasive. The prevention and proper care can delay of about 5 years the beginning of dialysis. The evolution of renal damage, as the other micro and macro-

vascular complications, evolves over a long period of time and therefore provides numerous opportunities for diagnosis and therapeutic intervention. The Ministry of Health has produced a policy document for chronic kidney disease, downloaded from the website http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Premessa

La Malattia Renale Cronica (MRC) è definita come "una condizione di alterata funzione renale che persiste per più di 3 mesi" e interessa prevalentemente la popolazione adulta. È classificata in 5 stadi di crescente gravità, valutati sulla base della Velocità di Filtrazione Glomerulare-VFG (Tabella 1) e della proteinuria (Tabella 2). Il quinto stadio si conclude con la perdita completa della funzione renale portando il paziente alla necessità di terapia sostitutiva (dialisi o trapianto)⁽¹⁾.

Tabella 1. Classificazione della MRC.

Stadio	Descrizione del danno renale	VFG (ml/min/1,7 m ²)
1	Funzione normale o aumentata	> 90
2	Lieve compromissione funzionale	89-60
3a	Compromissione funzionale moderata	59-45
3b		44-30
4	Compromissione funzionale grave	29-15
5	Insufficienza renale terminale	< 15 (o dialisi)

Tabella 2. Classificazione della albuminuria in base alla creatinuria.

Stadio	Albuminuria
A1	≤ 30 mg/g creatinuria
A2	31-300 mg/g creatinuria
A3	≥ 300 mg/g creatinuria

I principali fattori di rischio indipendenti sono rappresentati dall'età avanzata, dall'ipertensione arteriosa, dall'obesità, dal diabete, dalla malattia cardiovascolare

e dal fumo, e da condizioni associate all'insulino-resistenza (ipertrigliceridemia, sindrome metabolica, adiposità addominale)⁽²⁾.

La MRC ha un forte impatto sulla salute sia come malattia in quanto tale sia come complicanza di altre malattie croniche non trasmissibili (MCNT): i pazienti con MRC hanno un rischio cardiovascolare (CV) 10-20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale, così come il paziente con malattia CV ha un aumentato rischio di sviluppare la MRC⁽³⁾. In Italia la prevalenza di MRC è del 7,5% nei maschi e del 6,5% nelle femmine⁽⁴⁾.

La *nefropatia diabetica* è una frequente causa di danno renale e si colloca ai primi posti come causa di insufficienza renale terminale (ESRD)⁽⁵⁾. La prevalenza è del 25% fra gli uomini e del 19% fra le donne⁽⁶⁾. In Italia l'incidenza di ESRD attribuibile al diabete sta rapidamente crescendo. Nel 2010 in Italia il diabete è stato causa del 20,08% dei nuovi casi di ESRD ed era secondo solo all'ipertensione (21,6%) come causa nota⁽⁷⁾.

Come per molte MCNT sono possibili sia la prevenzione primaria, sia la diagnosi precoce.

La *prevenzione primaria* della MRC si colloca in generale nel contesto della prevenzione delle MCNT: malattie cardiovascolari, diabete, malattie polmonari croniche, tumori, che rappresentano il principale problema di sanità pubblica a livello mondiale, in quanto prima causa di morbosità, invalidità e mortalità. Le MCNT sono legate, alla presenza di alcuni *fattori di rischio intermedi* (iperglicemia, ipertensione, dislipidemia, etc.) che, pur non rappresentando ancora una patologia conclamata, sono da considerarsi condizioni patologiche. Tali condizioni, se diagnosticate e trattate in tempo, sono ancora, almeno in parte, reversibili tramite interventi diretti alla modifica degli stili di vita scorretti (scorretta alimentazione, sedentarietà, fumo, alcol)^(8,9).

La *diagnosi precoce* è possibile con esami semplici, poco costosi e non invasivi finalizzati alla valutazione della Velocità di Filtrazione Glomerulare (VFG) o *glomerular filtration rate* (GFR). La metodica più corretta è la misura della VFG mediante la *clearance* della creatinina. Tuttavia, per ovviare ai frequenti errori legati alla raccolta delle urine di 24 ore e per rendere più agevole la valutazione della funzione renale, da diversi anni è stata introdotta la stima del eVFG, ottenuta con formule che prescindono dal dato urinario (MDRD e CPK-EPI).

La formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)⁽¹⁰⁾ è affidabile per un filtrato < 60 ml/min, mentre la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)⁽¹¹⁾ è la più affidabile per filtrato > 60 ml/min e nell'anziano > 70 anni (Tabella 3). Inoltre, la formula CKD-EPI sembra essere più accurata rispetto a MDRD nel definire il rischio cardiovascolare in relazione alla MRC sia nella popolazione non diabetica sia in quella con diabete tipo 2⁽¹²⁾. La creatinina sierica deve essere, comunque, misurata almeno annualmente per la stima del filtrato glomerulare e per stadare la MRC in tutti gli adulti con diabete indipendentemente dal grado di escrezione urinaria di albumina^(13,14).

La nefropatia diabetica si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici⁽¹⁵⁾.

Tabella 3. Formule CKD-EPI e MDRD per la stima del eVFG.

Formula CKD-EPI	
GFR = 141 × min(Creat/κ,1) ^α × max(Creat/κ,1) - 1,209 × 0,993	
Età × C	
C: maschio/bianco = 1; femmina = 1,018; nero = 1,159	
κ: maschi = 0,9; femmine = 0,7	
α: maschi: - 0,411; femmine: - 0,329	
Formula MDRD	
Cl. Creat. = 1,86 × Creat ^{-1,154} × età ^{-0,203} × K1 × K2.	
razza bianca: K1 = 1,209; nera: K1 = 1,21	
maschio: K2 = 1,00; femmina: K2 = 0,742	

Tra i segni precoci di malattia renale cronica ci sono anomalie urinarie quali micro o macroalbuminuria, ma anche glicosuria o ematuria o infezioni ricorrenti del tratto urinario, con o senza riduzione del filtrato glomerulare e/o anomalie strutturali riscontrabili ecograficamente.

La *microalbuminuria*, ossia l'escrezione urinaria di albumina compresa tra 30 e 300 mg/24ore (20-200 µg/min) è il più semplice e sensibile parametro per rilevare il rischio di nefropatia nel diabete. Il suo valore predittivo di nefropatia, di ESRD, di morbidità e mortalità per cause cardiovascolari è riconosciuto sia nel DM di tipo 1 sia nel DM di tipo 2⁽¹⁶⁾. Va tuttavia ricordato che le strisce reattive per le urine (dipstick) sono in grado di evidenziare solo la proteinuria > 300 mg/die e quindi non la microalbuminuria.

La microalbuminuria non è solo un biomcatore di danno renale, ma anche un importante predittore sia di insufficienza renale sia di danno cardiovascolare; inoltre, rappresenta lo stadio più precoce della nefropatia diabetica.

La valutazione dell'albuminuria può essere effettuata attraverso la misurazione su urine early-morning del rapporto albuminuria/creatininuria (albumin-to-creatinine ratio, ACR, mg/g o µg/mg).

L'analisi sul campione di urine early morning per il calcolo dell'ACR è, per la sua semplicità, la metodica di screening raccomandata dalla maggior parte delle linee guida⁽¹⁷⁾.

Trattamenti che riducono l'albuminuria possono prevenire la progressione del danno renale e cardiovascolare. Studi su modelli animali e nell'uomo dimostrano che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina (sartani) riducono l'albuminuria e rallentano la perdita progressiva della funzione renale^(18,19).

Discussione

È necessario considerare la diagnosi precoce di MRC come un momento fondamentale per stratificare il rischio renale e CV di pazienti affetti da malattie croniche, quali diabetici, ipertesi o anche soggetti apparentemente privi di altre comorbidità.

Nelle prime fasi di malattia diabetica, l'impegno renale è praticamente inesistente. In seguito, come segno di sofferenza renale, compaiono la microalbuminuria e la proteinuria che continueranno a caratterizzare, assieme alla presenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia, il decorso della malattia fino alle forme più gravi di insufficienza renale. Parallelamente allo svilupparsi del

danno renale, il paziente diabetico presenterà in maniera sempre più clinicamente evidente le altre complicanze micro e macrovascolari della malattia.

La consapevolezza della diagnosi sul territorio nazionale è scarsa. La prognosi dei pazienti peggiora progressivamente per valori di VFG al di sotto di 45ml/min (stadio 3B) rispetto ai pazienti allo stadio 1 e 2. Pertanto diventano fondamentali la formazione e l'informazione di medici e pazienti.

Il medico di medicina generale (MMG) ha in carico i soggetti a rischio, pertanto è suo compito individuare precocemente una condizione patologica, la cui prognosi è influenzata dalla precocità della diagnosi.

Fondamentale è anche il ruolo del diabetologo e/o di altri specialisti che, come già illustrato, hanno in carico pazienti con un alto rischio di sviluppare una complicanza che ancor di più condiziona la loro prognosi *quoad vitam*.

In conclusione l'approccio diagnostico-terapeutico al paziente con diabete mellito di tipo 2 rappresenta probabilmente il modello clinico di riferimento per mettere in atto un percorso multidisciplinare. L'evoluzione del danno renale, come le altre complicanze micro e macrovascolari, evolve in un lungo periodo di tempo e offre quindi numerose opportunità di diagnosi e d'intervento terapeutico.

È compito del diabetologo così come del MMG e di tutti gli altri stakeholder coinvolti nel percorso, provvedere alla prevenzione primaria e alla diagnosi precoce di una malattia, che, se sottovalutata, può divenire causa di morte o di peggioramento della qualità di vita dei pazienti diabetici.

Le Istituzioni hanno dato il giusto peso alla MRC e alla sua prevenzione. Il Ministero della Salute, grazie all'istituzione di un apposito Tavolo di lavoro, ha provveduto alla stesura del *Documento di indirizzo per la MRC*, approvato in Conferenza Stato-Regioni il 5/08/2014⁽²⁰⁾. Il documento disegna una strategia nazionale mirata a contrastare tale patologia grazie alla prevenzione primaria, alla diagnosi precoce e alla definizione di percorsi diagnostico-terapeutici, sottolineando anche l'importanza di un registro di patologia. Il documento è liberamente scaricabile dal sito: http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39: s1-s266, 2002.
2. Maric C et al. Obesity, metabolic syndrome and diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 170: 28-35, 2011.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 42: 1050-1065, 2003.
4. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Epidemiologia della MRC in Italia: stato dell'arte e contributo dello studio CHARES. *G Ital Nefrol* 28: (4): 401-7, 2011.
5. Remuzzi G et al. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 346: 1145-1151, 2002.
6. Rapporti ISTISAN 07/25: Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. <http://dSPACE.iss.it/dSPACE/handle/2198/-26944>
7. SIN-RIDT Report 2011. Report Referring to the Calendar-Year 2009, <http://www.sin-ridt.org/sin-ridt.org.htm>
8. Ministero della Salute. DPCM 4 maggio 2007 – Programma “Guadagnare Salute - rendere facili le scelte salutari” (<http://www.salute.gov.it/stiliVita/stiliVita.jsp>).
9. World Health Organization (WHO). Global Action Plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020. <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-action-plan/en/>.
10. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 56(3): 486, 2010.
11. Pugliese G et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 218: 194-199, 2011.
12. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes – 2013. *Diabetes Care* 36 (suppl 1): S11-S66, 2013.
14. Caramori L et al. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17: 339-352, 2006.
15. SNLG Regioni, 23, La nefropatia diabetica: linee guida diagnostiche e terapeutiche, Regione Toscana. <http://www.regione.toscana.it/-/la-nefropatia-diabetica-linee-guida-diagnostiche-e-terapeutiche>.
16. Magee GM, et al. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia* 52: 691-697, 2009.
17. Eknoyan G, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42: 617-622, 2003.
18. Remuzzi G, Ruggenti P and Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 136, 604-615, 2002.
19. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trial Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 134: 370-379, 2001.
20. Documento di indirizzo per la malattia renale cronica http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2244.

Newsletter n. 9

Newsletter ANNALI AMD



ANNALI AMD

Direttore:

- Paolo Di Bartolo

Componenti:

- Giuseppe Armentano
- Rocco Bulzoni
- Katherine Esposito
- Edoardo Mannucci
- Andrea Nogara

Consulenti esterni:

- Antimo Aiello
- Riccardo Candido
- Antonino Cimino
- Marina Maggini
- Illidio Meloncelli
- Alberto Rocca
- Giacomo Vespasiani

Consulenti esterni CMNS:

- Antonio Nicolucci
- Maria Chiara Rossi

Referente CDN:

- Antonio Ceriello

Referente Fondazione:

- Carlo B. Giorda

CONTATTI

Segreteria

Segreteria Nazionale AMD
Viale delle Milizie, 96
00192 Roma
Tel.: 06.7000599
Fax: 06.7000499
segreteria@aemmedi.it

ECM

ecm@aemmedi.it

Eventi

eventi@aemmedi.it

L'ultimo congresso del Centro Studi e Ricerche AMD tenutosi a Baveno nei giorni 23-25 Ottobre 2014 ha rappresentato l'occasione per presentare le attività legate agli Annali AMD nel biennio 2013-2014. Alcune di queste attività sono già state realizzate, altre sono in corso. L'obiettivo di questa newsletter è ripercorrere tali attività.

Corsi dati puliti

Nel corso dell'anno 2014 AMD, grazie al contributo non condizionante di Sanofi, ha organizzato i "Corsi dati puliti", i cui obiettivi erano:

- rafforzare la motivazione alla corretta gestione dei dati in diabetologia;
- identificare, sulla base dell'esperienza di questi anni, le criticità nella rilevazione / registrazione dei dati.

I corsi sono stati articolati in un evento di start-up per la "formazione dei formatori" e 15 eventi regionali di capillarizzazione nel periodo Maggio-Ottobre 2014. I corsi hanno ottenuto un elevato grado di gradimento e hanno probabilmente contribuito a risolvere alcune criticità storiche nella registrazione dei dati. Sicuramente i corsi sono stati fondamentali per ribadire ed allargare la cultura dell'importanza della registrazione corretta dei dati e il monitoraggio continuo della qualità dell'assistenza per l'impatto clinico, organizzativo ed economico di questo tipo di attività.

Annali AMD

Sono in fase di pubblicazione i nuovi Annali AMD, l'ottava edizione, nati allo scopo di:

- indagare come si è evoluta la qualità dell'assistenza iabetologica in Italia dal 2004 al 2011 nelle singole Regioni italiane;
- impostare a livello regionale un percorso di miglioramento della propria pratica clinica.

Questo volume non dovrà essere percepito come un confronto di merito tra regioni, ma come uno strumento operativo fondamentale per una valutazione intermedia dei risultati ottenuti in questi anni nella propria regione, sia in termini di qualità dei dati che di performance sulle varie misure.

Nuovi strumenti AMD

La tabella all'inizio della pagina seguente è riassuntiva di tutti i nuovi strumenti AMD pensati come la naturale evoluzione di quelli finora utilizzati per la realizzazione degli Annali.



Lista Indicatori AMD 2014*	8 indicatori generali 2 indicatori di attività 9 indicatori di processo 23 indicatori di esito intermedio 9 indicatori di esito 14 indicatori di intensità/appropriatezza 3 indicatori di qualità a dimensione complessiva 15 indicatori condivisi con IDF
File Dati AMD 2013	Struttura dei dati esportati
Software indicatori**	Strumento per valutazione locale degli indicatori AMD 2014
Full Data Circle**	Iniziativa parallela agli Annali AMD, per raccogliere più dati di migliore qualità per allargare le possibilità di analisi (complicanze, dosaggi di farmaci, automonitoraggio, ecc.)

* Disponibili su http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/.

** In fase di realizzazione.

Le monografie

Sono 8 le monografie degli Annali AMD finora pubblicate, ovvero le analisi di approfondimento su specifici aspetti dell'assistenza. L'ultimo volume è intitolato "Differenze di genere nel diabete di tipo 1", prodotto su iniziativa del Gruppo Donna AMD.

Le monografie sono tutte facilmente scaricabili dal sito http://www.infodiabetes.it/pages/annali_amd/.

Possibili future tematiche da sviluppare come monografie saranno: fenotipo glicemico, inerzia terapeutica nelle terapie iniettabili, linkage con database amministrativi.

Le pubblicazioni

Le pubblicazioni internazionali sui dati degli Annali sono cresciute notevolmente. Oltre ai 30 abstract in lingua italiana o inglese presentati ai congressi in questi anni, sono ad oggi 7 i lavori indicizzati su Pubmed.

L'ultimo articolo inserito riguarda i dati sul miglioramento degli indicatori dal 2004 al 2011, appena accettato dalla rivista Acta Diabetologica.

I soci sono come sempre invitati a contribuire alla stesura degli articoli, utilizzando questo importante patrimonio comune che sono i dati degli Annali.

Di seguito l'elenco delle pubblicazioni indicizzate su Pubmed.

1. Rossi MCE, Nicolucci A, Arcangeli A, Cimino A, De Bigontina G, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G on behalf of the AMD Annals Study Group. Baseline quality of care data from a quality improvement program implemented by a network of diabetes outpatient clinics. *Diabetes Care* 31: 2166-2168, 2008.
2. Nicolucci A, Rossi MC, Arcangeli A, Cimino A, de Bigontina G, Fava D, Gentile S, Giorda C, Meloncelli I, Pellegrini F, Valentini U, Vespasiani G on behalf of AMD Annals Study Group. Four-year impact of a continuous quality improvement effort implemented by a network of diabetes outpatient clinics: the AMD-Annals initiative. *Diabetic Med* 27: 1041-1048, 2010.
3. Gruppo di studio ANNALI AMD. [AMD Annals: a model of continuous monitoring and improvement of the quality of diabetes care]. *Epidemiol Prev* 35:18-26, 2011.
4. Rossi MC, Cristofaro MR, Gentile S, Lucisano G, Manicardi V, Mulas MF, Napoli A, Nicolucci A, Pellegrini F, Suraci C, Giorda C, AMD Annals Study Group. Sex Disparities in the Quality of Diabetes Care: Biological and Cultural Factors May Play a Different Role for Different Outcomes: A cross-sectional observational study from the AMD Annals initiative. *Diabetes Care* 36:3162-8, 2013.
5. Giorda CB, Nicolucci A, Pellegrini F, Kristiansen CK, Hunt B, Valentine WJ, Vespasiani G. Improving quality of care in people with Type 2 diabetes through the Associazione Medici Diabetologi annals initiative: a long-term cost-effectiveness analysis. *Diabet Med* 31:615-23, 2014.
6. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, Lucisano G, Bacci S, Gentile S, Ceriello A, Russo G, Nicolucci A, Giorda C, Viazzi F, Pontremoli R, AMD Annals Study Group. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 29:657-62, 2014.
7. **NEW** Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda CB, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G on behalf of the AMD ANNALS 2012 Study Group. Trends over 8 years in quality of diabetes care. Results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetologica* [accepted].

PIEMONTE

F. Travaglino, E. Massimetti - Biella
G. Barger - Casale Monferrato
C. B. Giorda, L. Marafetti, E. Nada - Chieri
A. Chiambretti, R. Fornengo, F. Capano - Chivasso
G. Magro - Cuneo
M. Comoglio, G. Micali - Moncalieri
A. Ozzello - Pinerolo
A. Nuzzi, E. Fraticelli - Alba-Bra

LOMBARDIA

A. Cimino, U. Valentini - Brescia
N. Musacchio, A. Lovagnini Scher - Cusano Milanino
G. Marelli - Desio
L. Sciangula, E. Barfi - Mariano Comense
G. Testori, P. A. Rampini - Milano
G. Mariani - Milano

VENETO

G. P. Beltramello, A. Pianta - Bassano del Grappa
D. Fedele, G. Sartore - Padova
F. Mollo - Rovigo
R. Mingardi, F. Trevisan - Vicenza

FRIULI VENEZIA GIULIA

M. A. Pellegrini - Udine

LIGURIA

A. Corsi A. Agliarolo - Genova
L. Corsi - Chiavari
G. Viviani, A. Durante, V. Albanese - Genova

EMILIA ROMAGNA

A. Sforza, G. Corona - Bologna
V. Manicardi, M. Michelini - Montecchio Emilia
D. Zavaroni, U. De Joannon - Piacenza

TOSCANA

M. Rossi, F. Quadri - Grosseto
R. Miccoli - Pisa
A. Arcangeli, A. Sergi, M. Biagioni - Prato
F. Baccetti - Massa Carrara

MARCHE

P. Fogliani, E. Tortato - Fermo
G. Vespasiani - San Benedetto del Tronto

LAZIO

F. Chiaramonte - Roma
S. Leotta, C. Suraci, L. Fontana - Roma
C. Occeili, A. Sabbatini - Palestrina
L. Morviducci - Roma
R. Bulzoni, M. Rovere - Roma
E. Forte - Gaeta

ABRUZZO

P. Di Bernardino, P. Romagnì - Atri
J. Grosso, F. De Marco - Castel di Sangro
R. Iannarelli, A. E. Giuliani - L'Aquila
D. Antenucci - Lanciano
V. Paciotti - Avezzano

MOLISE

A. Aiello - Campobasso

CAMPANIA

G. Corigliano C. De Fazio - Napoli
S. Gentile, G. Guarino, L. Carbone - Napoli
S. Turco, B. Capaldo, E. Massimino - Napoli
V. Armentano, M. Piscopo - Napoli
M. Ciotola - Napoli
L. Imbrota - Napoli
A. Del Buono V. Starnone - Celliole (CE)
G. Clemente P. Calatola - Salerno

PUGLIA

M. Cignarelli, K. Monteleone - Foggia
S. De Cosmo - S. Giovanni Rotondo
S. Albano, M. Sciarrafia - Taranto

CALABRIA

G. Perrone - Reggio Calabria
G. Picicelli - Soverato
G. Armentano, S. Filippelli - Rossano Calabro

SICILIA

IM. Di Mauro - Catania
D. Cucinotta, L. Giorgianni - Messina
P. Pata, T. Mancuso - Messina
C. De Francesco - Catania

SARDEGNA

M. Songini, M. B. Carboni, M. Piras - Cagliari
A. Corda - Iglesias
A. Gigante, A. Cau - Nuoro



La rete di ricerca

Newsletter n. 25 novembre 2014

Cari amici,

come di consueto siamo a farvi un rapido aggiornamento sull'attività di ricerca della Rete, anche alla luce del Convegno della fondazione AMD che si è tenuto a Baveno in ottobre.

HYPOS-1

Il lavoro sul diabete di tipo 1 **"Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 Study"** è stato presentato a riviste di impact factors ed attualmente è sotto revisione. Al convegno della Fondazione a Baveno il dr Fabio Baccetti ha presentato una relazione sull'analisi dei risultati dello studio dal titolo **"Il tasso di ipoglicemie nei trial e nella real life"**. Confermiamo di essere stati contattati a livello internazionale per mettere i dati di Hypos -1 in comune a studi analoghi europei e arrivare ad una meta analisi che metta a fuoco il rischio di ipoglicemie in soggetti con diabete in Europa.

SUBITO DE

Il secondo lavoro sull'analisi dei dati di visita 1 è stato pubblicato sul Journal of Sexual Medicine e ha come titolo **"Sexual dysfunction at the onset of type 2 diabetes: the interplay of depression, hormonal and cardiovascular factors"**. Si stanno attualmente ultimando le analisi sulle schede raccolte alla visita di follow up a 18 mesi e i dati che stanno emergendo sono molto interessanti, così come il dr Giovanni Corona ci ha confermato al convegno di Baveno, in cui ha presentato alcuni dati riguardanti l'ipogonadismo emersi dalle analisi fin'ora fatte con una relazione dal titolo **"Disfunzioni sessuali e rischio cardiovascolare all'esordio. Il ruolo dell'ipogonadismo"**. Un dato molto interessante che sembra emergere è la correlazione favorevole tra l'uso delle statine e la disfunzione erettile.

La nostra intenzione, più volte sottolineata, di continuare l'osservazione dei pazienti in studio, ci auspichiamo possa essere portata avanti con successo, perché i dati che sono emersi fino ad oggi sono stati molto interessanti e degni di approfondimenti ulteriori nel tempo.

BETA DECLINE

La rivista PlosOne ha accettato il nostro lavoro dal titolo **"Factors associated with Beta cell dysfunction in type 2 diabetes: the Beta Decline study"**. Al convegno di Baveno la dr.ssa Giuseppina Russo ha fatto una panoramica dei dati emersi dall'analisi dello studio alle visite di screening e a 2 anni dal titolo **"Predittori noti e meno noti di deficit beta cellulare"** da cui emergono interessanti **"gender differences"**. Ad oggi si è ultimato l'inserimento nel database delle visite finali a 4 anni e si stanno facendo le prime analisi. Vi ricordiamo come al solito, che chiunque volesse farsi avanti per partecipare alla scrittura dei lavori è ben accetto.

STUDI FUTURI

STUDIO GENIR

Siamo ormai alle battute di avvio. Il Comitato Etico del centro coordinatore di Messina ha approvato l'emendamento e a breve tutta la documentazione per le richieste ai comitati etici dei centri satellite verranno inviate per mail agli sperimentatori coinvolti. Le analisi di laboratorio saranno centralizzate ed effettuate dal Laboratorio Exata di Verona, mentre le analisi di genetica saranno effettuate presso il Laboratorio dell'Istituto Mendel di Roma. Entrambi i laboratori sono stati scelti dopo aver indetto una gara. Le CRF dello studio saranno elettroniche e, come prassi della Rete vi sarà la possibilità di finanziare un data manager per lo studio. Essendo interamente gestito da AMD gli sperimentatori dovranno autogestirsi nelle pratiche di sottomissione al Comitato Etico e nei passaggi successivi, ricordiamo che in quanto uno studio promosso da una società scientifica senza scopi di lucro nessun onere è dovuto al Comitato per la richiesta di valutazione. Intorno alla metà di novembre i centri coinvolti avranno un audio conferenza per gestire le fasi di avvio.

DYDA TRIAL

Lo studio, promosso dalla Fondazione AMD in modo paritario con la Fondazione HCF per il tuo cuore (ANMCO), prevede l'arruolamento di 186 pazienti con diabete di tipo 2 con geometria concentrica e disfunzione sistolica asintomatica. I pazienti verranno arruolati da circa 15 centri che dovranno lavorare in stretta collaborazione con i rispettivi laboratori di ecocardiografia di riferimento. In questi giorni si stanno inviando le schede di adesione ai servizi che avevano mostrato interesse alla partecipazione. I servizi coinvolti sono servizi che già nel corso del Dyda 1 avevano mostrato un'ottima performance e nuovi servizi che hanno mostrato interesse con un buon rapporto con le cardiologie collegate (requisito fondamentale per l'inclusione è l'utilizzo del metodo di trasmissione dati ecocardiografici de-

nominato DICOM). La lista dei primi centri che hanno aderito serve per la preparazione delle carte per la sottomissione al Comitato Etico. Niente vieta in corso d'opera ad altri servizi interessati di prendervi parte. Stando alle tempistiche definite lo studio dovrebbe passare al Comitato Etico del centro coordinatore nella seduta di dicembre e, una volta ottenuto parere favorevole si potrà procedere con l'invio ai Comitati dei centri satellite. A breve si definirà una data per un investigator's meeting di avvio.

Come già sottolineato nelle newsletter precedenti vi ribadiamo e ricordiamo che è in atto un processo di revisione dei nominativi dei centri partecipanti agli studi della Rete presenti sulla carta intestata.

Dopo le ultime newsletter si sono accolte le segnalazioni pervenute e sono state apportate le modifiche richieste. Vi ricordiamo che gli studi della Rete a cui si è preso parte e che permettono l'inserimento dei nomi sulla carta intestata sono: Accept d, Beta Decline, Arrive, Hypos-1, Subito!DE e Start Diab. Con l'avvio futuro dei nuovi studi di AMD si adegueranno di conseguenza i centri coinvolti se non ancora facenti parte della lista.

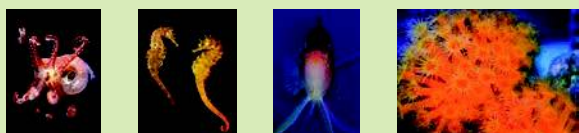
Vi ricordiamo di essere a completa disposizione per qualsiasi dubbio o necessità all'indirizzo della Rete di Ricerca ricercaAMD@gmail.com.

Buon lavoro a tutti!

Carlo Giorda
Direttore Rete di Ricerca AMD
Elisa Nada
Principal Data Manager Rete di Ricerca AMD

Fondazione AMD - Viale delle Milizie, 96 - 00196 Roma -
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99
<http://www.aemmedi.it>

Coordinamento rete: dott. Carlo Giorda, dott.ssa Elisa Nada - Diabetologia - Via De Maria 1, Chieri (TO)
Tel. 011 94293312 - E-mail: ricercaAMD@gmail.com



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 diabetici 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 diabetici, 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 $\pm$ SD: 7,3 $\pm$ 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'albmina; 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 biotipicamente), 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 comorbidità), 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 reductasi, della protein kinasi 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 autoimmunitaria 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.

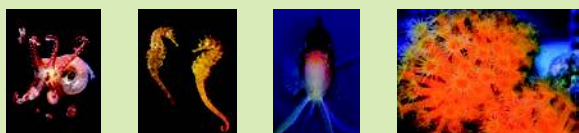
Con un follow-up di due anni, gli autori hanno riscontrato una mortalità del 15,8% tra i soggetti trattati con metformina, rispetto al 25,5% di quelli trattati senza la biguanide ($p < 0,001$), con un tasso di ricoveri (per scompenso cardiaco o per tutte le cause) non significativamente diverso tra i 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].



Lilly al tuo fianco



Essere **medico** è dedizione, professionalità, e coraggio; un **percorso** fatto di soddisfazioni e successi, ma anche di sfide e complessità.

Abbiamo iniziato con te questo percorso e **insieme** vogliamo continuare a tracciare nuovi sentieri per offrire **soluzioni** terapeutiche innovative e validi **supporti** per la tua pratica clinica quotidiana.

Norme per gli autori

Il Giornale di AMD è la Rivista ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi e pubblica lavori inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, su temi di diabetologia e metabolismo in varie forme. Solo documenti di consenso e raccomandazioni possono essere pubblicati in contemporanea o in via differita, previo consenso di autori ed editori. Gli Autori sono gli unici responsabili dell'originalità del loro articolo e delle affermazioni in essi contenute ed in ogni caso sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Il contenuto dei lavori deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica e deve essere esplicitamente menzionata l'autorizzazione dei Comitati etici locali per gli studi di intervento. Gli Autori devono dichiarare la presenza o assenza di **conflitto di interessi** ed eventuali **fonti di finanziamento**. Gli Autori accettano che la proprietà letteraria dei lavori pubblicati, quando non diversamente convenuto, appartiene a Il Giornale di AMD-Rivista Ufficiale dell'Associazione Medici Diabetologi. Nel paragrafo Norme generali sono elencati gli standard cui ogni lavoro deve uniformarsi.

Editoriali. Sono richiesti dal Board editoriale della rivista.

Articoli originali. Non devono superare le 30.000 battute escluse tabelle, figure e bibliografia. L'articolo va suddiviso nelle seguenti parti: Titolo, Autori, Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione, Bibliografia (fino a un massimo di 30 voci), eventuali Ringraziamenti, Conflitto di interessi, Fonti di finanziamento, Riassunto e Parole chiave (fino a 5).

Rassegne. Non devono superare le 40.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia. La bibliografia non deve superare le 70 voci; fino a un massimo di 5 le parole chiave.

Casi clinici. Devono essere presentati suddivisi nelle seguenti parti: storia clinica, esame obiettivo, esami di laboratorio e strumentali, diagnosi e diagnosi differenziale, discussione e trattamento. Devono essere inoltre correlati da bibliografia (max 10 voci) e da una flow-chart diagnostico-terapeutica riassuntiva.

Il Diabetologo e la pratica clinica - Esperienze di Diabetologia clinica. Descrivono aspetti clinico-pratici in tema di diabetologia e metabolismo o aggiornamenti tratti da comunicazioni di enti istituzionali come EMA/AIFA/FDA. Non sono quindi lavori scientifici veri e propri e non nascono di per sé come lavori tesi a dimostrare un'ipotesi scientifica. Di seguito alcune tipologie di contributi: progetti realizzati o in via di realizzazione in diversi ambiti (educazione, miglioramento della qualità assistenziale, organizzazione, acquisizione di tecnologie, etc.); lavori retrospettivi sull'attività clinica, esperienze in campo educativo; attività di gruppi di lavoro; abstracts dei Congressi delle Sezioni Regionali AMD. Non devono superare le 25.000 battute escluse tabelle, figure, bibliografia; titolo, riassunto e parole chiave (fino a 5) anche in inglese; la bibliografia non deve superare le 20 voci; in caso di descrizione di progetti, saranno strutturati in: introduzione, finalità del progetto, materiali e metodi, discussione dei risultati, conclusioni ed eventuali aree di miglioramento.

News. Sono rubriche curate direttamente dalla Redazione del Giornale. Rappresentano aggiornamenti delle attività di Gruppi di lavoro AMD, della Rete di Ricerca AMD, degli Annali o tratti dalla letteratura. In particolare, questi ultimi commentano lavori scientifici recenti sui temi del fascicolo o attinenti al Progetto SUBITO!

Raccomandazioni, documenti di consenso, pareri di esperti. Devono contenere livello e forza di evidenza per ogni paragrafo. Alla fine di ogni documento va riportata una sintesi in forma di decalogo. Le voci bibliografiche non possono superare il numero di 50.

Norme generali

Il testo di ogni lavoro, in lingua italiana, deve essere tassativamente corredato da: titolo del lavoro in italiano e in inglese, nomi degli Autori con i relativi Enti di appartenenza, indirizzo per la corrispondenza (compreso l'indirizzo e-mail e un recapito

telefonico dell'Autore di riferimento), parole chiave e riassunto in italiano e in inglese (Key words, Summary), eventuali figure e tabelle con relative didascalie e richiami nel testo, voci bibliografiche e relativi rimandi nel testo in ordine di citazione, foto in formato tessera ad alta risoluzione dell'Autore di riferimento.

Le **tabelle** (esclusivamente in formato testo) devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione romana.

Le **figure** devono essere corredate da didascalia e citate nel testo progressivamente con numerazione araba; vanno trasmesse con file a parte, nei formati tiff e jpg, con una risoluzione di 300 dpi e base di circa 100 mm.

Le **voci bibliografiche** vanno richiamate nel testo con numeri arabi in apice ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al.

Esempi di corretta citazione bibliografica

Articoli: Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, Hammond GL. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 117:3979-87, 2007.

Libri: Jordan HI, Seadikot LJ. Diabetes Mellitus in elderly. New York: Willinkott, 1985.

Capitoli di libri o Atti di Congressi: Connor FR. How to cure the diabetes mellitus of young people. In: Banting F, Best L, eds. *The Care of Diabetes Mellitus*. Stuttgart, Elsevier, pp. 74-85, 1999.

Documenti tratti dal web: titolo, eventuale autore, sito web, data dell'ultimo accesso: Piano Nazionale Diabete - Ministero della Salute Dicembre, 2012 <http://www.salute.gov.it/>, accesso del 22 febbraio 2013.

Accettazione dei lavori

Gli Autori sono invitati a inviare le versioni definitive dei contributi in versione elettronica, (senza utilizzare programmi di impaginazione grafica) per e-mail, all'indirizzo: segreteria@idelsongnocchi.it. Gli articoli, purché confezionati in accordo a quanto prescritto nel paragrafo Norme generali, verranno sottoposti alla revisione di uno o più revisori e la loro accettazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Comitato di Redazione.

Bozze di stampa

L'Autore deve restituire corrette entro 4 giorni le bozze di stampa inviategli. Di contro, la Redazione provvederà alla loro revisione senza assumere alcuna responsabilità in caso di imperfezioni. La correzione delle bozze va limitata al semplice controllo tipografico; i costi di modifiche dovute a ripensamenti saranno addebitati all'Autore. La pubblicazione del lavoro, comprese Tabelle e Figure è gratuita. La Redazione si riserva il diritto di apportare modifiche formali al testo per uniformarlo allo stile della rivista.

Copie Autore

I lavori pubblicati sono scaricabili gratuitamente in formato pdf dal sito: www.giornalediamd.it.

Abbonamenti

Indirizzare le richieste di abbonamento a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl, via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli - Tel. 081 5453443 - Fax 081 5464991. L'abbonamento è annuale (gennaio/dicembre) e costa € 41,00 comprensivo di spese di spedizione (per l'estero \$ 80). Il pagamento dovrà essere effettuato anticipatamente (indicando la causale del versamento) tramite accredito sul c/c postale 23190804 o a mezzo assegno bancario/circolare intestato a Casa Editrice Idelson Gnocchi srl.

Registrazione del Tribunale di Napoli n. 4982 del 17/7/1998.

Finito di stampare nel mese di gennaio 2015.



Checklist per la revisione di un lavoro destinato al Giornale di AMD

1^a Pagina

	SI	NO
Il Titolo è in italiano e in inglese?	☐	☐
Sono stati inseriti Riassunto in italiano e Summary in inglese?	☐	☐
I nomi degli autori sono riportati nel formato corretto?	☐	☐
È indicato l'ente di appartenenza di ciascun autore?	☐	☐
Sono stati riportati cognome e nome, indirizzo, e-mail, recapito telefonico, foto (nel formato corretto) del Referente?	☐	☐
Vi sono le Parole chiave (MAX 5) in italiano e inglese?	☐	☐

2^a Pagina (riassunto)

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	☐	☐
È indicato lo scopo dello studio?	☐	☐
Vi sono indicazioni generali sulla casistica (numero di pazienti, gruppi di analisi, ecc.)?	☐	☐
Sono indicati chiaramente gli endpoint dello studio?	☐	☐
È presente una sintesi dei risultati più significativi?	☐	☐
È riportata una frase conclusiva?	☐	☐

Testo del lavoro

Il testo è conforme alla lunghezza massima consentita?	☐	☐
Il testo è correttamente suddiviso nei seguenti paragrafi: Scopo dello studio, Materiali e Metodi, Risultati e Conclusioni?	☐	☐
Nei Materiali e Metodi sono indicati i metodi statistici usati?	☐	☐
Le Tabelle sono numerate e citate nel testo?	☐	☐
Le Figure sono del formato appropriato?	☐	☐
Le Figure sono numerate e citate nel testo?	☐	☐
Figure e Tabelle hanno una propria leggenda?	☐	☐
Per i dati presenti in Tabelle e Figure sono indicate Unità di misura, Deviazione Standard, Significatività statistica, Metodi statistici utilizzati, ecc.?	☐	☐
È riportato a fine articolo il Conflitto di interesse?	☐	☐

Bibliografia

Il numero di citazioni bibliografiche è conforme a quanto indicato?	☐	☐
Le voci bibliografiche sono redatte secondo le norme editoriali?	☐	☐