Volume diciassette Numero quattro Duemila diciassette

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

PACINI EDITORE MEDICINA

POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L. 27/02/2004 n° 46 art.1, comma 1, DCB PISA
ISSN 2037-6618 (print) - ISSN 2531-3932 (online)

www.diabete-rivistamedia.it

www.diabete-rivistamedia.it

Seguici su www.facebook.com/pacinimedicina

Direttori Scientifici
Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione
Umberto Alecci, Maurizio di Mauro,
Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD
Nicoletta Musacchio

Presidente SIMG
Claudio Cricelli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it
Fabio Poponcini - Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato - Junior Sales Manager
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori - Advertising and New Media Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

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

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Dicembre 2017.
Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.
Registrazione presso il Tribunale di Pisa n. 15 del 31-7-2001.
Periodico trimetrale. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.
Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici a opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

INTERVISTA ALLA DOTTORESSA PAOLA PISANTI
a cura di G. Medea e con la collaborazione di F. Marchetti 175

SEZIONE DI FORMAZIONE PER L'AUTOVALUTAZIONE

aggiornamento

Il diabete nel paziente geriatrico: aspetti peculiari
M. Muscianisi, V. Prestipino Giarritta, P. D'Andrea, F. Corica, D. Cucinotta 177

pratica professionale

Terapia con microinfusore e complicanze nel paziente diabetico tipo 1: insegnamenti dai "long term users"
U. Di Folco, O. Cohen, M.R. Nardone, F. Tubili, C. Tubili 183

governo clinico

Variabilità glicemica e complicanze diabetiche: un aggiornamento
A. Ceriello 190

CASO CLINICO

Il diabete di Arturo. Un "repentino" scompenso glico-metabolico. Virtù e miracoli dell'insulina
C. Artale 196

TUTTO DIABETE

reviews

Aggiornamento su efficacia terapeutica e sicurezza di dapaglifozin
G. Citro 202

Conferme dalla real life dell'efficacia e sicurezza della classe delle glifozine note come inibitori dell'SGLT2. Un punto a favore di dapaglifozin
F. Querci 208

focus

diabete e cognitività

Diabete e decadimento cognitivo
M. Di Mauro, C. D'Urso, M. Di Mauro 214

MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

www.diabete-rivistamedia.it

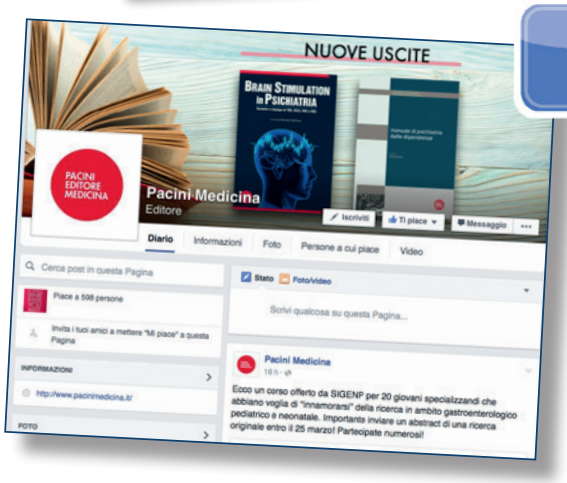
AMD ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI 1974

SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Videogallery
Documenti ufficiali
Report Convegni

Tutto open access

Iscriviti alla e-newsletter



seguici su
www.facebook.com/pacinimedicina

disponibile la APP gratuita

Available on the App Store

GET IT ON Google play

PACINI EDITORE MEDICINA

Dal 2001 accanto ai Medici che curano il diabete

Intervista alla dottoressa Paola Pisanti

Paola Pisanti
Consulente esperto malattie croniche, Ministero della Salute

a cura di Gerando Medea, con la collaborazione di Franco Marchetti

Dott.ssa Pisanti, il Piano cronicità è stato pubblicato l'anno scorso e recepito dalle Regioni. Cosa si aspetta che accada concretamente a livello regionale da ora in avanti circa la gestione dei malati cronici?

Quello che ci aspettiamo come prima cosa sono la riorganizzazione dei servizi, la riqualificazione dei professionisti e la valorizzazione delle reti. Ci attendiamo anche una maggiore flessibilità dei modelli organizzativi: nel piano noi parliamo di una forte integrazione fra cure primarie e specialistiche, fra ospedale e territorio, fra reti multidisciplinari e team. Ci aspettiamo anche una differente applicazione dei modelli che però hanno l'obiettivo comune della continuità assistenziale, dell'integrazione ospedale-territorio. Per questo non abbiamo voluto dare un modello unico, ma piuttosto un modello generale che è quello della cronicità. Inoltre ci aspettiamo dei modelli che si basano sull'approccio integrato, dei protocolli basati sulla definizione dei PDTA. Ci interessa poi che venga fatta anche la stadiazione della patologia, non soltanto dal punto di vista epidemiologico, ma che venga stadiata la condizione clinica del malato cronico, utilizzando dei percorsi diagnostici e dei piani di cura personalizzati. C'è poi un altro aspetto su cui abbiamo molto insistito, l'*empowerment* del paziente e dei professionisti. Si tratta di un elemento fondamentale: noi possiamo mettere in campo qualsiasi modello, ma se non si crea un paziente consapevole, capace ed esperto nel gestire la propria patologia, l'intervento rischia di essere superficiale.

Si aspetta che il piano possa influenzare le strategie e i modelli che già alcune Regioni stanno mettendo in atto nella governance dei malati cronici nell'ambito delle cure primarie?

In effetti, dando queste indicazioni, abbiamo voluto essere in qualche modo promotori di un sistema organizzato sulla base di quanto ho appena detto, lasciando però naturalmente alle Regioni l'autonomia relativamente agli aspetti organizzativi e operativi. Questo è un punto fondamentale. Ogni Regione deve procedere in autonomia secondo un modello che risponde a questi obiettivi, ma che tenga conto anche delle proprie potenzialità e della propria organizzazione, di quanto è dato alla Medicina Generale, quanto alla Specialistica.

Nel concreto c'è qualche modello regionale che le sembra già molto coerente con i principi ispiratori del Piano?

In effetti in diverse Regioni si stanno già sperimentando questi modelli innovativi con l'obiettivo di renderli poi applicabili. Tutti questi modelli non

possono non fare riferimento al patto della salute e alla legge del 2012, quella sulle AFT (Aggregazioni Funzionali Territoriali) e le UCCP (Unità Complessa di Cure Primarie). Tutti i modelli tengono conto della nuova organizzazione delle cure primarie. Noi abbiamo detto che la rete deve tenere conto della costituzione di queste nuove unità, le UCCP e le AFT, che per noi sono fondamentali. Quindi tutti i modelli devono essere ispirati a un *chronic model*, ma devono essere strutturati in maniera tale da tenere conto del fatto che sul territorio la Medicina Generale e la Pediatria si devono organizzare in queste due unità funzionali e strutturali.

Crede che una determinata Regione potrebbe essere un modello virtuoso, un punto di riferimento per le altre?

In realtà il piano è nato facendo prima una ricognizione di tutti i modelli regionali: non abbiamo voluto inventare niente, né abbiamo voluto calare dall'alto qualcosa che non fosse già almeno nell'idea delle Regioni. Certo, posso dire che ci sono delle Regioni che sono molto più avanti e altre che sono più indietro; però in generale, pur con diverse velocità, tutte si stanno muovendo verso questo modello organizzativo. Ed è proprio quello su cui noi abbiamo puntato, vale a dire la centralità della persona, l'integrazione ospedale-territorio, l'équipe multidisciplinare, la formazione e l'adozione dei PDTA, soprattutto nei soggetti con patologia complessa. Quindi devo dire che non c'è un modello regionale che può essere più ispiratore rispetto alle altre Regioni e che tutte si stanno muovendo, anche se in maniera fra loro molto diversa.

Ha qualche consiglio per la Medicina Generale per sostenere l'implementazione del Piano?

Penso che sia importante superare la frammentazione che c'è nel territorio: la Medicina Generale e la Pediatria dovrebbero fungere da collante per superare questa frammentazione. Inoltre, la Medicina Generale deve insistere molto sull'assistenza di tipo proattivo. Nel piano viene detto in maniera chiara che l'assistenza primaria rappresenta il punto centrale, ma che deve essere meglio caratterizzata la funzione delle diverse figure professionali, a partire dalla figura centrale, quella del medico di medicina generale. Un'altra cosa che viene sottolineata è che bisogna cercare di capire che la Medicina Generale, e naturalmente anche la Pediatria, rappresentano un punto di forza del nostro Paese, tanto è vero che abbiamo affidato alla Medicina Generale la redazione del piano di cura attraverso il patto di cura. La diagnosi e il patto di cura sono infatti una competenza della Medicina Generale, soprattutto quando il paziente può essere gestito maggiormente dalla Medicina Generale, anche se sempre in stretto collegamento con la Medicina Specialistica. Nel piano abbiamo anche anticipato una nuova figura che abbiamo chiamato "medico di medicina generale esperto", che non è uno specialista, ma è un medico di medicina generale esperto in quella branca e che può svolgere un ruolo di collegamento molto stretto con la Medicina Specialistica, diventando l'elemento di congiunzione con un secondo livello. Devo dire che in tutti i passaggi del piano della cronicità c'è una valorizzazione del ruolo del medico di medicina generale e del pediatra.

Noi siamo convinti che la Medicina Generale italiana abbia molti punti di forza per entrare con autorevolezza nella sia pur complicata partita iniziata già a livello locale per farsi carico con efficacia dei malati cronici. Che ne pensa?

La Medicina Generale deve entrare in questa partita. Ha già molti punti di forza, perché la nostra è una Medicina Generale di antica costituzione, per esempio siamo l'unico Paese che prevede la Pediatria di libera scelta. Deve entrare perché è l'elemento fondamentale; la Specialistica continuerà il suo ruolo, ma lì puntiamo a una Specialistica sempre più di alto livello. L'ospedale deve diventare un punto di eccellenza, mentre la malattia cronica deve essere gestita soprattutto a livello territoriale e la risposta è nei comportamenti, nella preparazione, nella formazione della Medicina Generale.

Il Diabete nel Paziente Geriatrico: aspetti peculiari

Marco Muscianisi[1], Valeria Prestipino Giarritta[1], Paola D'Andrea[2], Francesco Corica[1], Domenico Cucinotta[1]

[1] Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; [2] Dipartimento del farmaco, Università di Bari

Parole Chiave

Valutazione Multidimensionale (VMD)
Fragilità
Personalizzazione della Cura

Summary

In Italy, about 20% of elderly subjects over 75 years suffer from type 2 diabetes mellitus. Diabetes accelerates all aging mechanisms, increasing morbidity and mortality rates of the geriatric population and contributing significantly to the worsening of age-related conditions such as functional and cognitive decline. Multidimensional Geriatric Assessment (MGA) globally evaluates geriatric patients by integrating information on their functional, cognitive, physical, socio-economic and nutritional status. Therefore, it is very important to plan an individualized management in order to reach the best therapeutic adherence. The aim of antidiabetic treatment in geriatric patients must be based on the prevention of events that may cause a worsening of the patient's functional status and on the improvement of quality of life.

Epidemiologia

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2012 il diabete ha causato 1.5 milioni di morti. Nel 2014 nel mondo 422 milioni di persone soffrivano di diabete. Questo numero è in costante aumento da 3 decadi, a causa dell'aumento della popolazione mondiale ma anche per l'incremento della età media [1]. Secondo i dati ISTAT in Italia nel 2016 i pazienti diabetici risultavano essere circa 3 milioni e 200mila, cioè il 5,3% della popolazione totale. Il 70% dei pazienti diabetici ha più di 65 anni; circa 1 persona su 5 con età > 75 anni soffre di diabete [2].

Impatto economico

In Italia la spesa sanitaria per un paziente diabetico è circa il doppio rispetto alla popolazione generale. L'Osservatorio Arno Diabete ha evidenziato che le prestazioni prescritte ai pazienti diabetici sono nettamente maggiori rispetto ai non diabetici e che circa un diabetico su sei viene ricoverato almeno una volta l'anno [3]. La spesa sanitaria complessiva a carico del Sistema sanitario nazionale italiano per il diabete mellito ammonta a circa 8,1 miliardi di euro l'anno; è stata evidenziata una stretta correlazione tra il costo medio annuo per paziente diabetico e il numero delle comorbidità: da 340 € per paziente con il solo diabete ad oltre 7000 € in presenza di 4 patologie associate al diabete [4].

Diabete e invecchiamento

Il diabete mellito è una patologia che accelera i meccanismi di invecchiamento, incrementando i tassi di morbilità e mortalità della popolazione geriatrica e contribuendo, in maniera significativa, al peggioramento di condizioni età-correlate, come il declino funzionale e il declino cognitivo. Numerosi studi hanno evidenziato che il diabete mellito, nel soggetto anziano, è un fattore di rischio di disabilità, indipendentemente dalla presen-

Indirizzo per la corrispondenza

MARCO MUSCIANISI
marcom1987@gmail.com

za di complicanze [5 6]. Il paziente diabetico, soprattutto anziano, riferisce una percezione dello stato di salute peggiore rispetto a un soggetto non diabetico della stessa età, poiché spesso presenta diverse comorbidità e complicanze legate al diabete (insufficienza renale, deficit visivi, neuropatia) [2].
La gestione della malattia diabetica nel paziente geriatrico rappresenta una sfida per il medico, a causa della coesistenza di molteplici condizioni patologiche, psicologiche e sociali, che possono influenzare l'evoluzione e il trattamento della malattia stessa. Pertanto, un approccio clinico multidimensionale al paziente mirato alla gestione globale del paziente è di fondamentale importanza per poter programmare un piano di gestione personalizzato, volto al raggiungimento della migliore aderenza terapeutica possibile.

Valutazione MultiDimensionale e fragilità

La VMD (Valutazione MultiDimensionale) è lo strumento che permette di valutare il paziente geriatrico nella sua complessità, integrando informazioni sul suo stato funzionale, cognitivo, fisico, socio-economico (Tab. I), che possono condizionare la capacità di autogestione della patologia diabetica. Devono essere, inoltre, attentamente valutate le comorbilità e la polifarmacoteraia, nonché lo stato nutrizionale. Integrare le informazioni provenienti da un'attenta VMD permette di caratterizzare il paziente geriatrico e di individuare possibili fattori di rischio per fragilità.
La fragilità può essere definita come una sindrome medica dovuta a numerose e differenti cause, caratterizzata da una riduzione della forza e della resistenza fisica, nonché da una riduzione delle riserve funzionali, che aumenta la vulnerabilità del soggetto che ne è affetto, causando disabilità e/o il decesso [7].
A tutt'oggi esistono differenti definizioni operative di fragilità; quelle maggiormente utilizzate e riconosciute sono due: la fragilità "fenotipica" proposta da Fried et al. [8] è incentrata sulla sarcopenia, e viene diagnosticata in base alla presenza di tre o più di cinque sintomi: perdita di peso non intenzionale, debolezza muscolare, affaticabilità, rallentamento nella velocità del cammino e bassa spesa energetica; e quella proposta da Rockwoode et al. che si basa sull'uso del *Frailty Index* (FI), ovvero il rapporto tra i deficit presenti nel soggetto preso in considerazione e il numero totale dei deficit considerati.
Nel *Cardiovascular Health Study* (CHS) il 25% dei pazienti definiti fragili e il 18% dei pazienti "prefragili", era affetto da diabete. Inoltre, i pazienti fragili avevano livelli di glucosio e di insulina maggiori rispetto a quelli non fragili [8]; l'insulino-resistenza predice la fragilità incidente e la patologia diabetica ed è associata alla perdita della forza muscolare, elemento cardine nella definizione di fragilità. In conclusione, esiste una stretta correlazione tra diabete e fragilità: il diabete, riducendo le riserve biologiche e funzionali dell'organismo, può causare l'insorgenza delle classiche "sindromi geriatriche", e la fragilità predispone a un ulteriore peggioramento della capacità di controllo glico-metabolico. Cercare di evitare l'instaurarsi di questo circolo vizioso mediante l'identificazione dei pazienti diabetici fragili, o potenzialmente tali, permette al medico di non compiere trattamenti eccessivi e dannosi (Tab. I).

Obiettivi terapeutici

L'obiettivo del trattamento del paziente geriatrico diabetico deve essere basato sulla prevenzione di eventi che possono indurre un peggioramento dello stato funzionale del paziente stesso e sul miglioramento della qualità della vita. Le linee guida internazionali e nazionali [9 10] individuano i pazienti anziani in buona salute, autosufficienti, per i quali il controllo glico-metabolico può essere considerato quasi sovrapponibile ai pazienti adulti, e i pazienti con multimorbidità, non autosufficienti, per i quali il target proposto è meno stringente. In particolare è raccomandata un'emoglobina glicata (HbA_{1c}) pari a 53-58 mmol/mol (< 7,0-7,5%) per pazienti autosufficienti, con condizioni generali buone e aspettativa di vita di almeno 8-10 anni; obiettivi più elastici (HbA_{1c} < 8,0-8,5%) per pazienti più fragili, con impor-

Tabella I. Valutazione multidimensionale nel paziente diabetico anziano.

Stato fisico	Valutare la presenza di patologie, con particolare riguardo a: Patologie cardiovascolari (ipertensione, aterosclerosi, SC) Patologie nefrologiche (insufficienza renale) Patologie oftalmologiche (cataratta, retinopatia) Patologie neurologiche e neuromuscolari (demenza, neuropatia) Valutare la terapia farmacologica assunta (polifarmacoterapia)
Stato funzionale	Valutare l'autonomia funzionale e le abitudini di vita mediante ADL, IADL
Stato cognitivo e psichico	Valutare la presenza di depressione, disturbi d'ansia, declino cognitivo, demenza
Stato nutrizionale	Valutare le abitudini alimentari e lo stato nutrizionale mediante MNA
Stato socio-economico	Valutare la situazione familiare (vive da solo, assistito da familiari o caregiver) e la situazione abitativa (vive al proprio domicilio, in comunità)

IADL: *instrumental activities of daily living*; ADL: *activities of daily living*; MNA: *Mini Nutritional Assessment.*

tanti comorbilità o con una ridotta aspettativa di vita. In questi pazienti il rischio di ipoglicemia è elevato, di conseguenza un controllo glicemico sovrapponile ai soggetti adulti e/o anziani in buona salute è da considerarsi vietato. Numerosi studi hanno infatti evidenziato che un controllo glicemico intensivo nei pazienti fragili è gravato da rischi più che da benefici. In maniera particolare lo studio ACCORD ha dimostrato come un rigido controllo dei valori glicemici nei pazienti anziani con diabete mellito tipo 2 (DM2) non riduce gli eventi cardiovascolari (CV) ed è correlato a una maggiore mortalità [11]. Il paziente anziano fragile è maggiormente predisposto a eventi acuti correlati al diabete, tra cui il coma iperosmolare non chetosico, che determina compromissione del sensorio, conducendo nel 10% dei casi a morte. Molto spesso la causa primitiva è uno stato febbrile oppure una inappropriata terapia insulinica che determina picchi iperglicemici con marcata poliuria, associata molto spesso a una inadeguata idratazione. Un'altra complicanza nel paziente anziano, sebbene più rara, è l'acidosi lattica che si può verificare nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in stadio avanzato, oppure nelle forse di insufficienza respiratoria grave, soprattutto se il paziente sta assumendo metformina [12].

Approccio terapeutico

Terapia nutrizionale e stile di vita

Tra i fattori di rischio per l'insorgenza del diabete, un ruolo cardine viene rivestito dall'obesità e dalla sedentarietà. Alcuni studi hanno evidenziato che la prevalenza dell'obesità aumenta con l'aumentare dell'età, costituendo un serio problema socio-economico nelle società occidentali. Se, da un lato, una riduzione di massa magra potrebbe essere in parte dovuta a un'inattività fisica tipica del soggetto anziano, l'aumento della massa grassa, in particolare del grasso viscerale, tramite la produzione di leptina, indurrebbe un'azione catabolica del muscolo stesso, causando una sostituzione di muscolo con tessuto adiposo. Il tessuto adiposo viscerale accumulato, inoltre, causerebbe l'aumento di citochine pro-infiammatorie in circolo, come IL-6 e TNF-α, facilitando la comparsa di insulino-resistenza. La perdita di massa muscolare e l'incremento del grasso viscerale sono fenomeni interdipendenti che contribuiscono allo sviluppo della cosiddetta "obesità sarcopenica" [13]. Un'adeguata valutazione della composizione corporea dell'anziano diabetico è fondamentale per poter effettuare una terapia nutrizionale appropriata, ma è resa difficoltosa dallo scarso valore diagnostico dell'indice di massa corporea (BMI).

L'approccio al paziente anziano diabetico deve tenere in considerazione soprattutto lo stato nutrizionale e lo stile di vita. In particolare devono essere evitate diete eccessivamente ipocaloriche che possono contribuire a compromettere lo stato nutrizionale nelle persone anziane. È consigliato seguire una dieta di 1300-1400 kcal nelle donne e delle 1500-1600 kcal negli uomini. Una delle principali problematiche del paziente anziano è la malnutrizione, dovuta a diversi fattori: disfagia, edentulia, alterazioni del gusto, riduzione dell'appetito, disturbi cognitivi, disturbi funzionali che non permettono le più semplici attività come preparare un pasto, ma anche problematiche di tipo prettamente economico; molto spesso anche la stessa paura delle iperglicemie porta il paziente anziano alla malnutrizione [17]. Una corretta valutazione dello stato nutrizionale può essere effettuata utilizzando il *Mini-Nutritional-Assessment* (MNA) [14]. Anche l'attività fisica non deve essere trascurata, in quanto è sicuramente un elemento che, insieme a una corretta dieta, garantisce un adeguato controllo glicemico e inoltre ritarda il declino funzionale del paziente anziano, garantendo una migliore qualità della vita. L'approccio al paziente diabetico anziano molto spesso è più complesso rispetto al diabetico adulto, in quanto la terapia farmacologica e la dieta sono gestite dai caregiver, che divengono gli interlocutori tra il medico e il paziente; è inoltre più difficile la gestione di un paziente al quale viene diagnosticato il diabete in età senile, rispetto a un diabetico noto che diviene anziano. Nel primo caso infatti è più difficile modificare le proprie abitudini di vita ormai consolidate, soprattutto per quanto riguarda l'alimentazione. Il diabetico noto che diviene anziano accetta la propria malattia, ed è più incline a una corretta gestione del DM2, in una fase di cambiamento dello stile di vita legato a una maggiore sedentarietà per la fine dell'attività lavorativa e per la difficoltà di compiere attività sportive ad alta intensità [12].

Terapia farmacologica

A causa della modificazioni farmacocinetiche e della polifarmacoterapia, l'età avanzata rappresenta un fattore di rischio per ipoglicemia (Tab. II). Di conseguenza, uno dei punti cardine nella gestione terapeutica del diabete nel paziente anziano è la prevenzione dell'ipoglicemia.

La metformina è la prima linea di trattamento farmacologico per il paziente anziano con DM2. Nei casi in cui si pone nuova diagnosi di DM2, è importante prestare attenzione alla complicanza più frequente di questa molecola ovvero la diarrea, che nel paziente anziano potrebbe determinare disidratazione o squilibri idroelettrolitici; nel 2016 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha inoltre definito sicuro l'utilizzo della metformina nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata; ha inoltre consigliato di non iniziare la terapia nei pazienti con clearance stimata tra 30-45 ml/min, e ha considerato controindicato l'utilizzo nei pazienti con clearance stimata < 30 ml/min [14]. Nei pazienti già in trattamento con metformina che presentano un decremento della funzionalità renale al di sotto di 60 ml/min ma > 30 ml/min è comunque utile una riduzione del dosaggio [10].

Sulfaniluree e glinidi: nel paziente anziano è necessario prestare massima attenzione all'utilizzo di queste molecole per la possibilità di determinare ipoglicemie, ma anche per l'aumentato rischio

Tabella II. Fattori di rischio per ipoglicemia nei pazienti anziani (da Halter et al., 2017, mod.) [20].

Fisiopatologici	Ridotta secrezione di glucagone Alterata funzionalità del sistema nervoso autonomo Insufficienza renale Insufficienza epatica Disturbi cognitivi Alterazione organi di senso (riduzione del visus e dell'udito) Limitazione funzionale (ridotta mobilità)
Comportamentali	Nutrizione non adeguata e/o irregolare Uso di farmaci sedativi Alcol
Terapeutici	Polifarmacoterapia Uso di antibiotici (fluorochinoloni) ACE-inibitori e beta-bloccanti (dati controversi in letteratura) Fibrati (in associazione a ipoglicemizzanti)

di eventi CV. Gli standard di cura [16] del 2016 non raccomandano l'uso della glibenclamide in quanto incrementa il rischio di eventi CV maggiori e di mortalità CV e/o per tutte le cause. Tra le sulfaniluree, la molecola con minore impatto CV e con minore rischio di ipoglicemia è la glicazide [10]. La repaglinide, presenta il vantaggio di una maggiore flessibilità, in quanto la sua somministrazione può essere effettuata in relazione all'assunzione dei pasti del paziente, garantendo una migliore gestione delle glicemie postprandiali [17].

Tiazolindinedioni: sono farmaci efficaci nell'anziano in quanto presentano una bassa incidenza di ipoglicemia e possono essere utilizzati anche nelle forme severe di insufficienza renale cronica. Essi aumentano però la ritenzione idrica e quindi possono provocare incremento ponderale; sono perciò controindicati nei pazienti con scompenso cardiaco (SC) e nei pazienti con edema maculare. I tiazolidinedioni hanno un effetto negativo anche sulla densità ossea aumentando di circa due volte il rischio di fratture nelle donne [10-17].

Acarbosio: farmaco piuttosto sicuro per il rischio pressoché nullo di ipoglicemie. Bisogna prestare attenzione nel paziente anziano all'effetto collaterale di questo farmaco, ovvero la diarrea, legata al suo meccanismo di azione, che potrebbe determinare scarsa aderenza alla terapia e squilibri idroelettrolitici [10].

Agonisti del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1): L'utilizzo di questa classe di farmaci è consigliato nel paziente anziano per la comprovata sicurezza CV (studi LEADER, ELIXA, SUSTAIN) e un basso rischio di ipoglicemie. L'assunzione degli agonisti del GLP-1 potrebbe comportare nausea e vomito, soprattutto durante le prime somministrazioni, con una progressiva riduzione fino alla scomparsa della sintomatologia gastrointestinale. L'utilizzo di tali farmaci di tipo iniettivo potrebbe essere problematico nei pazienti anziani fragili con deficit cognitivi e difficoltà visive [16]. Questa classe di farmaci viene rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale, dopo fallimento con metformina, se l'HbA_{1c} rientra tra 7,5 e 8,5%; Nel 2016 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ampliato il range di glicata, fino a un valore pari a 9%, riconoscendo l'importanza di una gestione individualizzata del paziente diabetico, soprattutto anziano [18].

Inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4): tali molecole presentano un basso rischio di ipoglicemie, vengono assunte per via orale e non presentano effetti collaterali gastrointestinali; sono particolarmente indicate nei pazienti anziani con IRC, in quanto possono essere assunte fino agli stadi più avanzati della patologia renale; in particolare linagliptin non richiede alcun aggiustamento di dosaggio, al contrario delle altre molecole alogliptin, vildagliptin, sitagliptin e saxagliptin. Diversi trial di intervento sono stati effettuati sui pazienti anziani in trattamento con questi farmaci ipoglicemizzanti [16]. Studi sulla sicurezza CV sono stati effettuati su queste molecole. Lo Studio TECOS ha dimostrato che sitaglitin non presenta un aumentato rischio ("non inferiorità") di sviluppare un evento CV rispetto al placebo; analoghi risultati si sono riscontrati anche nello studio SAVOR-TIMI53 con saxagliptin e nello studio EXAMINE con alogliptin. Lo studio CAROLINA con linagliptin è ancora in corso. Dagli studi SAVOR-TIMI53 ed EXAMINE è emerso un aumentato rischio di ospedalizzazioni per SC nei pazienti trattati con saxagliptin o alogliptin rispetto ai pazienti trattati con placebo [19].

Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT2-i): sono farmaci di ultima generazione che per il loro meccanismo di azione non determinano ipoglicemie; tra queste molecole, l'empagliflozin presenta un ottimo profilo di sicurezza CV (studio EMPAREG). Per la loro proprietà diuretica hanno inoltre effetti positivi sulla pressione e determinano altresì calo ponderale; è importante prestare attenzione al rischio di ipotensione nei pazienti anziani in terapia con diuretici dell'ansa. Tra le complicanze più frequenti si deve annoverare l'insorgenza di infezioni genito-urinarie, specie nelle donne; appare perciò utile evitare di prescrivere tali farmaci ai pazienti che soffrono di IVU ricorrenti.

Insulina: il paziente con DM2 nel tempo va incontro a una progressiva riduzione della secrezione endogena di insulina, rendendo necessario un apporto esogeno. L'insulina costituisce la terapia più efficace nella gestione del DM2: è possibile utilizzarla in qualsiasi paziente, con qualsiasi complicanza e comorbidità. Resta però da segnalare l'effetto collaterale più frequente e sicuramente più pericoloso per il paziente anziano: l'ipoglicemia. Questo approccio terapeutico perciò viene considerato come ultima ratio nei pazienti anziani, soprattutto con decadimento cognitivo e deficit visivi e motori; è opportuno istruire il paziente oppure il caregiver sui passaggi essenziali per la corretta somministrazione del farmaco, sul funzionamento delle penne preriempite, ma anche sul riconoscimento dei sintomi legati all'ipoglicemia; è necessario altresì raccomandare la titolazione delle unità internazionali sulla base delle glicemie misurate prima di

Tabella III. Management farmacologico del paziente anziano: pro e contro.

Classe di farmaci	Pro	Contro
Metformina	Basso rischio di ipoglicemie	Controindicato nelle forme severe di insufficienza respiratoria e di insufficienza renale
Sulfaniluree		Ipoglicemie
Tiazolindinedioni	Basso rischio di ipoglicemie	Rischio aumentato di fratture; peggioramento edema maculare; non utilizzabili nei pazienti con SC; incremento ponderale
Acarbosio	Basso rischio di ipoglicemie	Diarrea e disidratazione
Agonisti del GLP-1	Basso rischio di ipoglicemie, ottimi risultati nella sicurezza CV; riduzione del peso.	Difficoltà nella somministrazione del farmaco iniettivo
Inibitori del DPP-4	Basso rischio di ipoglicemie, utilizzabili anche nei pazienti con IRC di grado severo, per alcune molecole, comprovati studi sulla sicurezza CV (sitagliptin); comprovata sicurezza nel paziente anziano	
Gliflozine	Basso rischio di ipoglicemie, sicurezza CV	Richio di chetoacidosi euglicemica; non utilizzabile nei pazienti con insufficienza renale moderata-severa
Insulina	Ottimo profilo di sicurezza	Ipoglicemie; difficoltà nell'utilizzo nei pazienti con deficit cognitivi e visivi

GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; DPP-4: dipeptidil peptidasi-4; CV: cardiovascolare; IRC: insufficienza renale cronica; SC: scompenso cardiaco.

ogni pasto. Lo schema insulinico da proporre nel paziente anziano sarà volto a garantire un equilibrio glicemico adeguato all'età e all'aspettativa di vita. È utile iniziare in questi pazienti con un analogo dell'insulina a lenta durata di azione e con minor rischio di ipoglicemie come degludec e glargine 300. Per quanto concerne l'utilizzo delle insuline rapide, estremamente utile sarà conoscere le abitudini alimentari del paziente, consigliando ove necessario la somministrazione di analogo rapido subito dopo l'assunzione del pasto, in quanto molto spesso il paziente anziano può non assumere, per inappetenza o riduzione del tono dell'umore, un'adeguata quota di carboidrati [12-17] (Tab. III).

Conclusioni

Il diabete mellito nell'anziano costituisce un importante problema sanitario e socio-economico. La prevalenza è correlata all'età; infatti il 70% dei pazienti diabetici è ultrasessantacinquenne. In Italia, la spesa sanitaria per un paziente diabetico è circa il doppio rispetto alla popolazione generale. La patologia diabetica, riducendo le riserve biologiche e funzionali dell'organismo, può causare l'insorgenza delle classiche "sindromi geriatriche", incrementando il rischio di disabilità e fragilità. La gestione del paziente anziano diabetico deve essere quindi incentrata su un approccio individualizzato, valutando attentamente il setting assistenziale, lo stato cognitivo, le abitudini di vita e lo stato nutrizionale. Una visione globale, multidimensionale, consente di ridurre l'incidenza di eventi avversi, quali l'ipoglicemia, potenzialmente catastrofici per il paziente geriatrico.

Bibliografia

1 World Health Organization. *Global report on diabetes*. Geneva: WHO 2016.

2 www.istat.it/it/archivio/202600.

3 CINECA-SID. *Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*. Rapporto 2017, Volume XXX, Collana "Rapporti ARNO".

4 Marcellusi A, Viti R, Sciattella P, et al. *Economic aspects of the managment of diabetes in Italy*. Diabetes Res Care 2016;4:e000197.

5 Gregg EW, Beckles GL, Williamson DF, et al. *Diabetes and physical disability among older U.S. adults.* Diabetes Care 2000;23:1272-7.

6 Limongi F, Noale M, Crepaldi G, et al.; ILSA Working Group. *Prevalence of diabetes and depressive symptomatology and their effect on mortality risk in elderly Italians: the Italian Longitudinal Study on Aging*. Diabetes Metab 2014;40:373-8.

7 Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. *Frailty consensus: a call to action.* J Am Med Dir Assoc 2013;14:392-7.

8 Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: frailty in older adults: evidence for a phenotype*. Biol Sci Med Sci 2001;56A:M146-56.

9 American Diabetes Association. *Older adults.* Diabetes Care 2017;40(Suppl 1):S99-104.

10 www.standarditaliani.it.

11 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.

12 Pellegrini MA, Boemi M, Bollati MA; Gruppo AMD Diabete nell'anziano. *Il diabete nell'anziano fragile: istruzioni per l'uso*, 2014.

13 Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. *Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly.* Nutr Metab Cardiovasc Dis 2008;18:388-95.

14 Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. *Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation.* Nutr Rev 1996;54:S59-65.

15 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm.

16 Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016.*

17 Position Statement SID-SIGG. *Personalizzazione del trattamento dell'iperglicemia nell'anziano con diabete tipo 2* - 2017.

18 www.aifa.gov.it/content/aggiornamento-pt-lutilizzo-appropriato-dei-farmaci-incretino-mimetici-15112016.

19 www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm.

20 Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, et al. eds. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 7th edn. McGraw-Hill Education 2017.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Quale di questi farmaci aumenta in rischio di fratture nelle donne:

- ☐ metformina
- ☐ glibenclamide
- ☐ analogo del GLP-1
- ☐ tiazolindinedioni

L'approccio terapeutico al paziente anziano fragile deve mirare a:

- ☐ un rigido mantenimento del compenso glicemico
- ☐ evitare complicanze potenzialmente fatali come le ipoglicemie
- ☐ una gestione analoga a quella dei pazienti non fragili
- ☐ nessuna delle precedenti

Qual è il target terapeutico per i pazienti anziani fragili, con comorbidità e ridotta aspettativa di vita?

- ☐ HbA_{1c} < 7,0-7,5%
- ☐ HbA_{1c} < 6,5%
- ☐ HbA_{1c} < 8,0-8,5%
- ☐ HbA_{1c} > 8,5%

Perché la VMD è uno strumento importante?

- ☐ Consente di valutare il paziente nella sua globalità
- ☐ Consente di valutare lo stato fisico, lo stato nutrizionale, lo stato socio-economico, lo stato funzionale e lo stato cognitivo del paziente
- ☐ Tutte le risposte
- ☐ Consente di programmare un piano di gestione terapeutica personalizzato

PACINI EDITORE MEDICINA

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

Terapia con Microinfusore e Complicanze nel Paziente Diabetico Tipo 1:
insegnamenti dai "long term users"

Ugo Di Folco[1], Ohad Cohen[2], Maria Rosaria Nardone[1], Flavia Tubili[3], Claudio Tubili[1]

[1] UOSD Diabetologia, Azienda Ospedaliera "S. Camillo-Forlanini", Roma;
[2] Institute of Endocrinology, Ch. Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; [3] Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Università di Firenze

Parole Chiave

Pompe per Insulina
Infusione Continua Sottocutanea di Insulina a Lungo Termine
Diabete Tipo 1
Complicanze del Diabete
Sopravvivenza

Indirizzo per la corrispondenza

UGO DI FOLCO
difugo@libero.it

Summary

Introduction. The aim of this study is to evaluate long-term outcomes of CSII in a cohort of adult type 1 diabetic patients in terms of mortality, complications and other life-threatening disease. Several studies have demonstrated that continuous subcutaneous infusion of insulin (CSII) in type 1 diabetic patients is effective in reducing complications in intermediate follow-up. Moreover, a recent report showed a reduction in cardiovascular mortality compared with multiple daily injection therapy (MDI) at six years.

Methods. This retrospective observational study was conducted on 141 patients who started CSII before January 2005. Complications, CSII suspension rate, survival, life threatening disease, all mortality causes and the last HbA_{1c} at follow up were recorded. The median duration of CSII at the time of the analysis was 13 years. Mean age and duration of diabetes at the starting of CSII were 38 ± 7 years and 14 ± 10 years, respectively.

Results. 11 (7.8%) patients suspended therapy, 5 (3.5%) died (only one – 0.7% – for a cardiovascular event), 15 (11%) patients had at least one complication related to diabetes. At the last follow-up, the mean HbA_{1c} was 56 ± 13 mmol/mol (7.3 ± 1.0%, 36-119 mmol/mol, 5.4-13.0%). Patients treated with CSII for more than 55% of the duration of their disease developed fewer events/complications than those treated with less than 55%. No differences were observed by gender.

Discussion and conclusions. Our data show that in a clinical setting patients who have been treated with CSII for more than 10 years have a good glycemic control and have a low definite suspension rate for therapy. The total mortality was 3.5% and the incidence of diabetic complications was 11%. The early start of CSII within the natural history of the disease is related to a lower incidence of long-term complications. CSII, especially when started early, can be considered as a long-term effective therapeutic option for DM1.

Razionale

Il diabete tipo 1 (DM1) è caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità cardiovascolare (CV) [1-6] e da un elevato rischio di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia) [7].

I dati raccolti dal 1997 al 2010 nel Registro Nazionale australiano hanno dimostrato che i pazienti con DM1 hanno una perdita stimata di aspettativa di vita alla nascita di 12,2 anni rispetto alla popolazione generale [4].

Il DCCT [8] (*Diabetes Control and Complication Trial*) ha dimostrato che un buon controllo glicemico riduce il rischio e la progressione delle compli-

canze. Il follow-up a lungo termine (27 anni) dei pazienti del DCCT ha evidenziato una riduzione complessiva della mortalità nel braccio di trattamento intensivo [9]: la terapia intensiva iniziata durante il trial e la sua "memoria" successiva hanno ridotto l'incidenza di tutte le malattie CV del 30% (95% IC 7,48; p = 0,016), e gli eventi maggiori (infarto miocardico non fatale, ictus o morte per cause CV) del 32% (95% IC 23, 56; p = 0,07). Gli effetti benefici dello stretto controllo metabolico ottenuto con un approccio terapeutico intensivo permangono nel lungo periodo per circa 30 anni.

Il Registro Nazionale svedese ha dimostrato che dal 2002 al 2007 l'aspettativa di vita all'età di 20 anni dei ragazzi con DM1 è aumentata di circa 2 anni, soprattutto nel sesso maschile. Questi recenti successi sono verosimilmente dovuti alla riduzione della mortalità CV, a un miglior controllo dei fattori di rischio e al più facile raggiungimento di un miglior compenso metabolico, espresso da livelli inferiori di HbA_{1c} [10].

Uno studio spagnolo monocentrico [11] ha documentato una bassa prevalenza di complicanze in una coorte di 279 pazienti con DM1 seguiti per più di 2 decenni: la retinopatia diabetica è stata diagnosticata nel 20,4% dei pazienti e la nefropatia nell'11,3%; solo l'1,3% ha avuto complicanze CV. Gli autori hanno attribuito questi risultati favorevoli a uno specifico e regolare programma di follow-up.

Nel DM1 è stata dimostrata una maggiore incidenza di cancro e di malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla, rispetto alla popolazione generale [12-14].

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) tramite microinfusore è in grado di riprodurre fedelmente attraverso algoritmi personalizzati la funzionalità della cellula beta-pancreatica. Questo tipo di terapia è ampiamente utilizzato ed è raccomandato dalle più importanti linee guida internazionali per pazienti selezionati con DM1.

La letteratura dimostra che la CSII è più efficace rispetto alla terapia tradizionale con iniezioni multiple giornaliere (MDI) nel ridurre l'HbA_{1c} [15] e la variabilità glicemica sia nei pazienti adulti, che in quelli pediatrici [16]. La terapia con CSII è stato introdotta nella pratica clinica più di 30 anni fa, ma fino a ora sono stati pubblicati pochi studi a lungo termine sulla mortalità, sull'incidenza delle complicanze e su quella delle comorbidità nei pazienti trattati. Il Registro Nazionale svedese ha raccolto dati su 18.168 pazienti con DM1 (2441 in trattamento con CSII) dal 2005 al 2012, con un follow-up medio di 6,8 anni e ha dimostrato che l'uso della terapia con microinfusore è associato a più bassa mortalità CV [17].

Inoltre, la terapia con CSII sembra raggiungere meglio e più facilmente di quella con MDI gli obiettivi glicemici a lungo termine: un recente studio ha dimostrato che una coorte di 200 pazienti con una durata media di trattamento di 6 anni aveva un valore HbA_{1c} medio al follow-up di 64 mmol/mol (8%), significativamente inferiore a quello di base [9]. È necessario poter disporre di dati a lungo termine su ampie popolazioni di pazienti che usano CSII, sia per l'intrinseco interesse scientifico, sia per valutare i risvolti economici di una terapia che ha indubbiamente dei costi gestionali immediati superiori a quelli della MDI.

Obiettivi

L'obiettivo primario di questo studio retrospettivo monocentrico è quello di valutare in una coorte di diabetici tipo 1, utilizzatori di lunga durata di CSII (*long term pump users*), la mortalità generale e quella CV, e l'incidenza delle complicanze diabetiche macro- e microvascolari definita in termini di eventi CV, di progressione dell'insufficienza renale e della retinopatia verso gli stadi terminali. Gli eventi sono stati raccolti per anno in base alla diagnosi di diabete, all'inizio e alla durata della terapia con CSII, alla durata del diabete. Gli obiettivi secondari sono: 1) la correlazione tra l'ultima HbA_{1c} di follow-up e la presenza di complicanze; 2) il tasso di sospensione della CSII e le motivazioni.

Materiali e metodi

Struttura dello studio e soggetti

I dati relativi a 376 pazienti adulti con DM1 in CSII sono stati estratti dal database (MyStar Connect®, Me.Te.Da, S. Benedetto del Tronto, Italia) utilizzato dall'Ospedale San Camillo di Roma. I 141 pazienti che hanno iniziato la terapia prima del gennaio del 2005, sono stati inclusi in questo studio retrospettivo.

Le principali indicazioni alla CSII sono state: 1) lo scarso controllo metabolico con elevati livelli di HbA_{1c} nonostante un protocollo terapeutico intensivo comprensivo di MDI (nel 70% dei casi); 2) ipoglicemia grave ricorrente (30% dei casi). Tutti i candidati sono stati accuratamente valutati in relazione alla loro motivazione a passare dalla MDI alla CSII, ed educati all'uso della pompa per insulina con programmi individuali strutturali comprensivi di addestramento al conteggio dei carboidrati e di informazioni relative alle funzioni avanzate del dispositivo (boli speciali, velocità basali temporanee, sospensione).

I dati del follow-up sono stati raccolti da gennaio 2015 a giugno 2015 nel corso della normale attività clinica; se i pazienti non si sono presentati nel suddetto intervallo di tempo, sono stati contattati telefonicamente; tutti i dati così ottenuti sono stati inseriti in MyStar Connect®.

Sono stati registrati: sesso, data di nascita, durata del diabete, età all'inizio della CSII, durata della terapia (in anni), l'ultima HbA_{1c} alla visita di follow-up.

Sono stati quindi raccolti i dati sulla sopravvivenza, su micro e macro eventi vascolari (Tab. I), sull'incidenza di gravi malattie non direttamente correlate al diabete (cancro, sclerosi multipla e demenza), sulla sospensione della terapia e sulle sue motivazioni.

Tutti i risultati sono stati infine valutati in base al sesso e alla durata della terapia CSII in correlazione alla durata del diabete.

Tabella I. Definizione delle complicanze considerate. Questa analisi retrospettiva è stata approvata dal Comitato Etico locale; un consenso informato scritto è stato firmato da tutti i pazienti riguardo all'uso anonimo dei dati clinici per scopi scientifici.

Macrovascolari	Malattia CV	Infarto miocardico; bypass delle arterie coronarie (BAC); angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA); pace maker e/o impianto di defibrillatore (ICD)
	Malattia vascolare periferica	Ulcera del piede; angioplastica percutanea transluminale (PTA); amputazione maggiore e minore di piede/arto
	Malattia vascolare sovra-aortica	Attacco ischemico transitorio (TIA); infarto; tromboendoarterectomia carotidea (TEA)
Microvascolari	Retinopatia	Inizio di laser terapia per retinopatia avanzata
	Nefrropatia	Inizio di emodialisi; trapianto (reni; reni/pancreas)

Analisi statistica

Le caratteristiche di base e i dati clinici sono stati analizzati utilizzando apposite metodiche statistiche. Le variabili continue sono state descritte come media, deviazione standard, mediana, quartili, minimo e massimo. Le variabili categoriche sono state riportate come valori assoluti e percentuali. Le statistiche riassuntive sono state presentate con un massimo di 2 decimali. I decessi, le complicazioni e le sospensioni sono state studiate utilizzando l'analisi di sopravvivenza. Nel caso di più complicanze, la prima occorsa in ordine di tempo è stata considerata quale "evento". Le complicanze sono state analizzate per tipologia e classificate come "macro-" e "microvascolari". È stata quindi costruita una curva di Kaplan Meier, che indica il numero di pazienti a rischio a intervalli di 6 anni. Il tempo di esposizione (in anni) è stato calcolato dalla data di inizio della terapia con CSII fino alla data dell'ultimo follow-up a disposizione o alla data di ogni singolo evento (morte/complicanza/sospensione) [(data end-data in)/30.4]. Abbiamo definito "uso frazionale" della CSII la percentuale del tempo passato in trattamento con questo tipo di terapia rispetto alla durata complessiva, in anni, del diabete. La popolazione totale è stata suddivisa in base ai quartili temporali di utilizzo frazionale (quartile I: < 39%, quartile II: 39-55%, quartile III: 55-75%, quartile IV: > 75% della durata complessiva della malattia diabetica) e sono stati quindi raccolti i dati relativi alle complicanze per singolo quartile. L'analisi di varianza (ANOVA) è stata utilizzata per verificare le differenze statistiche interquartile. Il modello di rischio proporzionale di regressione univariata di Cox è stato utilizzato per l'analisi del tempo di comparsa delle complicanze. Le seguenti variabili sono state incluse nell'analisi: sesso, età, età all'esordio del diabete, uso frazionale della CSII e ultimo valore di HbA_{1c}. Il limite di significatività statistica è stato posto sotto a 0,05. Dopo aver testato le ipotesi di rischio proporzionale, sono stati applicati i modelli di Cox, e sono stati calcolati con un rapporto di rischio (HR) 95% IC. I test statistici sono stati basati su un doppio livello di significatività dello 0,05. Per l'analisi, è stato utilizzato SAS 9.3 per Windows (SAS Inst. Inc., Cary, NC).

Risultati

141 pazienti (45% di sesso maschile) sono stati seguiti per 14 ± 4 anni con una mediana (IQR) di 13 (11-16) anni.
L'età media alla diagnosi di diabete era di 23 ± 14 anni.
L'età all'avvio della terapia con microinfusore era di 38 ± 14 anni e la durata di anni di malattia precedente all'avvio alla CSII era di 14 ± 10 anni.
All'ultimo follow-up, il valore dell'HbA_{1c} era in media 7,3% ± 1,0% (5,4-13,0%) [56+13 mmol/mol (36-119 mmol/mol)].

Mortalità

Si sono verificati 5 decessi (3,5%): 1 a causa di complicanze di trapianto combinato rene/pancreas, 1 per infezione da HIV, 2 per cancro (mammella e peritoneo) e 1 per insufficienza cardiaca. La curva di sopravvivenza Kaplan Meier mostra il 95,8% (90,0-98,2%) di sopravvivenza (IC) a 15 anni; non è stata trovata nessuna significativa differenza fra i sessi (Fig. 1).

Complicanze del diabete

15 pazienti (11%) hanno avuto almeno una complicanza con un tempo mediano di comparsa (IQR) di 12 (10-15) anni. 10 (7%) pazienti hanno avuto un evento macrovascolare, mentre 5 (4,2%) ne hanno avuto uno microvascolare (Tab. II).
La suddivisione della popolazione totale in base ai quartili di

Tabella II. Complicanze del diabete.

Complicanze	Totale (n = 15)
Macrovascolari	10 (67%)
Malattia CV	6 (40%)
Malattia vascolare periferica	1 (7%)
Malattia vascolare sovra-aortica	3 (20%)
Microvascolari	5 (33%)
Nefropatia	2 (13%)
Retinopatia	3 (20%)

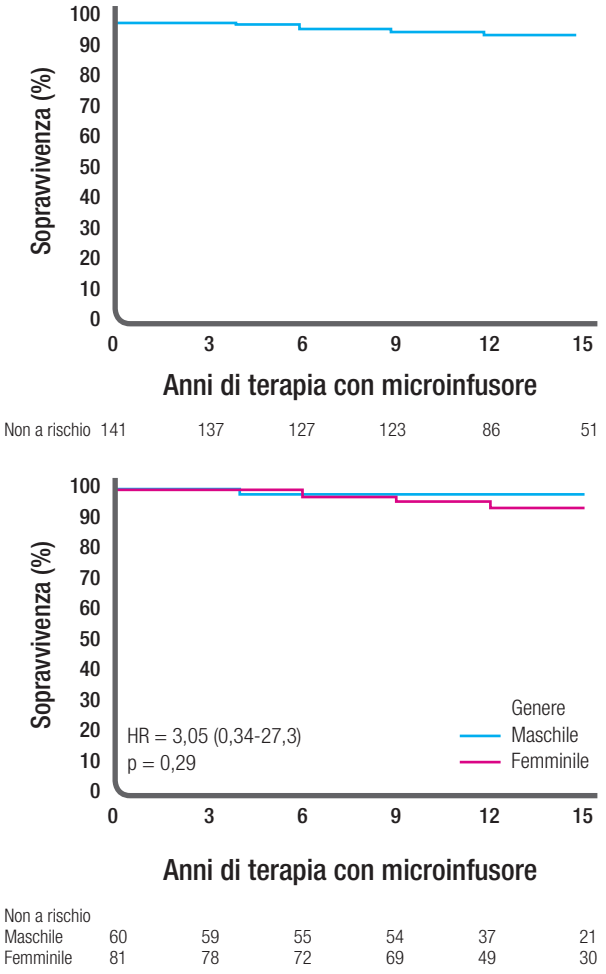


Figura 1.
Curve di sopravvivenza: campione in toto e per sesso.

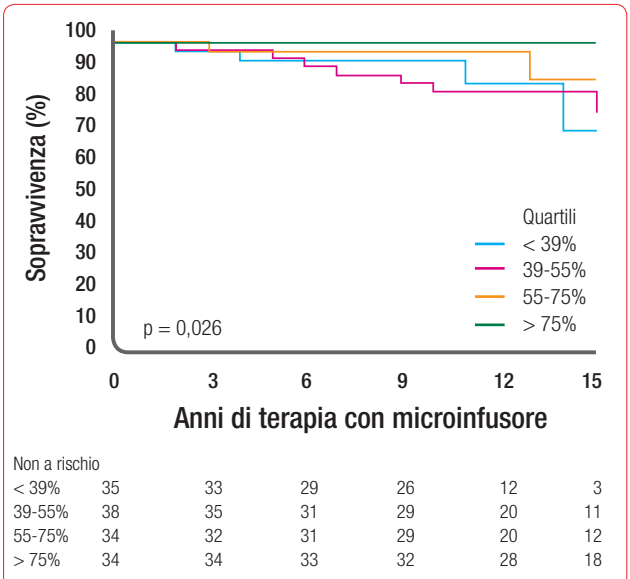


Figura 2.
Assenza di complicanze in base ai quartili temporali di trattamento con CSII.

utilizzo della CSII ha dimostrato che maggiore è stato il tempo di malattia nel quale si è utilizzato il microinfusore, maggiore è stata la libertà dalle complicanze (p = 0,026) (Fig. 2).
Il gruppo con il più basso utilizzo frazionale di CSII ha presentato una durata più lunga della malattia e ha iniziato la CSII in età più avanzata (Tab. III). La maggior durata del diabete in questi pazienti potrebbe aver condizionato negativamente i risultati, mentre gli altri tre gruppi presentano un'età d'inizio della CSII simile, così come i livelli di HbA_{1c} dell'ultimo follow-up. Per questi motivi il primo quartile non è stato utilizzato per l'analisi univariata di Cox.
Da questa emerge che maggiore è il tempo in cui il diabete è stato trattato con CSII minore è il rischio di incorrere in complicanze: infatti i pazienti che hanno utilizzato il microinfusore per meno del 55% della durata della loro malattia, hanno 1,6 volte più probabilità di avere una complicanza (HR = 1,64, IC (1,33-20,00), p < 0,05) (Tab. IV).

Sospensione della terapia con microinfusore

11 pazienti (7,8%) hanno interrotto in maniera definitiva la terapia con CSII dopo una media di 13 ± 5 anni: 8 per motivi psi-

Tabella III. Caratteristiche dei pazienti in base ai quartili temporali di trattamento con CSII.

Quartili (uso frazionale di CSII)	< 39% (n = 35)	39-55% (n = 38)	55-75% (n = 34)	> 75% (n = 34)
Età all'inizio di CSII (anni)	46,2	35,8	37,4	32,2
Età all'inizio del diabete (anni)	17,3	19,8	27,8	28,8
Durata del diabete (anni)	41,1	29,5	25,6	19,6
Ultimo HbA_{1c} % (mmol/mol)	7,2 ± 1,0 (55 ± 11)	7,3 ± 0,8 (56 ± 9)	7,2 ± 0,9 (55 ± 10)	7,5 ± 1,4 (58 ± 16)

www.diabete-rivistamedia.it

Tabella IV. Fattori predittivi di complicanze - regressione univariata di Cox.

Parametro	N	HR (95% IC)	p
Sesso	106	0,33 (0,09-1,29)	0,112
Età	106	1,01 (0,97-1,06)	0,600
Età al diabete	106	0,99 (0,95-1,04)	0,709
Uso frazionale di CSII (< 55%)	106	1,64 (1,33-20,0)	0,018
HbA_{1c}	92	1,01 (0,57-1,77)	0,983

co-sociali (perdita di motivazione, impatto negativo in termini di qualità della vita), 2 per perdita della capacità di autogestione (post-ictus e insorgenza di demenza) e 1 per remissione della malattia dopo trapianto renale/pancreas. Nessun paziente ha riportato gravi problemi sottocutanei (ad es. lipodistrofia, fibrosi) tali da portare alla sospensione della terapia.
Si sono verificati 14 casi di gravi patologie (10%) non legate direttamente al diabete: 3 casi di sclerosi multipla, 9 neoplasie (2 alla mammella, 2 alla prostata, 1 alla parotide, 1 al peritoneo, 2 alla tiroide, 1 al cervello) e 2 casi di demenza.

Discussione

Sono state pubblicate di recente diverse analisi retrospettive sull'utilizzo della CSII a lungo termine, ma probabilmente il nostro studio riporta il follow-up più lungo, con una durata media di 13 anni, e prende in considerazione i dati sulla mortalità e morbilità generali e correlati al diabete oltre il controllo glicemico.
In Italia le prime linee guida specifiche riguardanti le indicazioni alla CSII erano state pubblicate nel 2009; prima di tale data, le indicazioni cliniche più comuni per l'avvio alla CSII di diabetici tipo 1 erano lo scarso controllo metabolico con alti livelli di HbA_{1c} nonostante terapia intensiva con MDI, l'ipoglicemia ricorrente e l'eccessiva di variabilità glicemica. Un'indicazione secondaria era la necessità di una terapia flessibile per una migliore qualità della vita (QoL).
L'aderenza alla terapia è stata del 92,2%. Questo dato è superiore a quanto riportato in letteratura, dove il tasso di abbandono è del 10% rispetto al nostro 7,8% [17]. Ciò è probabilmente dovuto all'elevata soddisfazione dei pazienti nei confronti della terapia: dato confermato indirettamente dagli alti livelli nelle scale di valutazione della QoL degli utilizzatori di microinfusore, ottenuti nello studio Equality, nel quale erano inclusi la maggior parte dei nostri pazienti. Ulteriori fattori hanno contribuito a nostro avviso al successo nel lungo termine della terapia con CSII. Il primo è stato la presenza di un team dedicato composto da medici, infermieri, dietisti e psicologi che hanno seguito tutti i pazienti sin dall'inizio della terapia, sostenendone la motivazione, nonché l'applicazione di un programma educativo strutturato [18]. Il secondo è stato l'accessibilità alla cura: infatti la CSII è stata totalmente rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale in tutto il periodo dell'osservazione.
La nostra coorte storica è costituita in larga misura da pazienti che hanno iniziato la CSII in età già adulta (età media 37,9 anni), con una storia di diabete di 14,6 ± 10,5 anni. Il tasso di mortalità è stato del 3,5%: 4 pazienti sono morti per problematiche non direttamente correlate al diabete, solo una paziente è morta per cardiomiopatia post-ischemica, peraltro già presente prima dell'inizio della CSII. Il dato sembra piuttosto confortante, se consideriamo che nel Registro australiano la riduzione dell'aspettativa di vita è di circa 12 anni, confrontata con la popolazione generale di età corrispondente [4].
Durante il follow-up, l'incidenza degli eventi CV è stata del 7%, inferiore a quella degli eventi fatali e non fatali (10,5%) riportata nel follow-up di 7 anni del Registro Nazionale svedese [10]. L'incidenza di complicanze microvascolari è stata del 4,2% e questa non è stata valutata in letteratura.
Un dato specifico emerso nella nostra coorte di soggetti adulti è stata la correlazione tra l'uso frazionale della CSII e un tasso inferiore di complicanze legate al diabete. L'analisi di sopravvivenza dopo suddivisione in quartili ha mostrato infatti che gli utilizzatori di microinfusori per insulina di più lunga durata rispetto alla storia complessiva di malattia avevano meno complicanze rispetto a quelli che avevano utilizzato la CSII per un tempo più breve. Questo risultato è stato confermato da una analisi univariata di Cox, che ha dimostrato un rischio 1,6 volte maggiore di complicanze nei soggetti trattati con CSII per meno del 55% della durata del loro diabete.
Questa osservazione è coerente con uno studio su bambini e adolescenti [19 20], da cui è emersa una ridotta incidenza di complicanze quando la CSII è iniziata precocemente nel corso della malattia. È stato infine evidenziato che all'ultimo follow-up non ci sono state differenze in termini di HbA_{1c} tra i quattro gruppi, in base a quanto è stato dimostrato nel Registro svedese [17]. L'incidenza di neoplasie (9 casi su 141, 6,38%) è in accordo con i dati della letteratura [12].

Limiti

Il limite principale di questa analisi retrospettiva è la mancanza di dati completi per quanto riguarda il livello di compenso iniziale e la variabilità glicemica a causa della incompletezza di dati

nell'archivio elettronico che è stato implementato negli anni più recenti. L'indisponibilità di altri dati clinici, come la microalbuminuria, la pressione arteriosa, i livelli dei lipidi plasmatici, che non possono essere recuperati dal database, deve essere considerata come un altro limite di questo studio.

Conclusioni

Quest'analisi retrospettiva condotta nella nostra struttura ha raccolto consecutivamente i dati di "real life" di tutti i pazienti in trattamento con CSII seguiti per più di 10 anni (in media 13), riportando i dati sulla mortalità e sulla morbilità generale e per cause correlate al diabete.

I nostri risultati hanno dimostrato che in pazienti ben selezionati e motivati la terapia con CSII a lungo termine è associata a bassa mortalità e a basso tasso di complicanze, ad alta adesione e al mantenimento nel tempo di un buon controllo glicemico. Il maggiore uso frazionale della CSII è associato con una ridotta incidenza di complicanze micro- e macrovascolari.

Pertanto la terapia con microinfusore rappresenta un'opzione terapeutica efficace a lungo termine per il DM1, ed è efficace nel prevenire eventi CV e la progressione delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia) verso stadi avanzati e terminali. Sono comunque necessari ulteriori studi di intervento per indagare i benefici nel lungo periodo della terapia con CSII in termini di controllo glicemico, in particolare riguardo alla variabilità glicemica e all'incidenza di ipoglicemia e delle sue conseguenze cliniche e gestionali (ad es. costi correlati ai ricoveri).

Bibliografia

1 Tubili C, Di Folco U, Nardone MR, et al. *A single-center long-term continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) experience: higher fractional use is associated with less diabetes complications.* J Diabetes Sci Technol 2017;11:1057-8.

2 Shankar A, Klein R, Klein BEK,et al. *Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes.* Am J Epidemio 2007;166:393-402.

3 Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. *The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience.* Diabetes 2006;55:1463-9.

4 Huo L, Harding JL, Peeters A, et al. *Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study.* Diabetologia 2016;59:1177-85.

5 Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, et al. *Type 1 diabetes and multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study.* Arch Neurol 2006;63:1001-4.

6 Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, et al. *Type 1 diabetes and coronary artery disease.* Diabetes Care 2006;29:2528-38.

7 Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, et al. *Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors.* Diabetologia 1987;30:144-1.

8 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up*. Diabetes Care 2016;39:686-93.

9 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* N Engl J Med 2005;353:2643.

10 Petrie D, Lung TWC, Rawshani A, et al. *Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden*. Diabetologia 2016 59:1167-76.

11 Amor AJ, Cabrer M, Giménez M, et al. *Clinical status of a cohort of patients with type 1 diabetes diagnosed more than 2 decades before. Results of a specific clinical follow-up program.* Endocrinol Nutr 2016. pii:1575-0922(16)30039-0.

12 Harding JL, Shaw JE, Peeters A, et al. *Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation.* Diabetes Care 2015;38:264-70.

13 Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, et al. *Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish Registry Linkage Study*. PLoS Med 2012;9:e1001321.

14 Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al. *Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality.* JAMA 2015;313:45-53.

15 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *CSII versus MDI in type 1 diabetes: a meta-analysis.* Acta Diabetol 2010;47:77-81.

16 Chimenti EM, de la Morena LH, Vaquero PM, et al. *Assessing glycaemic variability with continuous glucose monitoring system before and after continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 1 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract 2010;90:e57-9.

17 Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. *The Swedish National Diabetes Register Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18.168 people with type 1 diabetes: observational study.* BMJ 2015;350:h3234.

18 Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. *VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;372:2197-206.

19 Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. *Glycemic control and cardiovascular disease in 7454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register* (NDR). Diabetes Care 2010;33:1640-6.

20 Brancato D, Fleres M, Aiello V, et al. *The effectiveness and durability of an early insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. DTT 2014.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Il DM1:

- ☐ è scarsamente caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità CV
- ☐ è caratterizzato da un'alta morbilità e mortalità CV e da un elevato rischio di complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia e neuropatia)
- ☐ non riduce l'aspettativa di vita
- ☐ a-c

L'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII):

- ☐ non è in grado di riprodurre la funzionalità della cellula beta-pancreatica
- ☐ ha la stessa efficacia della terapia tradizionale con MDI
- ☐ è in grado di riprodurre fedelmente attraverso algoritmi personalizzati la funzionalità della cellula beta-pancreatica
- ☐ a-b

L'obiettivo principale di questo studio retrospettivo monocentrico è:

- ☐ valutare in una coorte di diabetici tipo 1, utilizzatori di lunga durata di CSII, la mortalità generale e quella CV
- ☐ rischio di ipoglicemie
- ☐ solo il grado di soddisfazione della terapia
- ☐ b-c

Il team diabetologico dedicato, medici, infermieri, nutizionisiti/dietisti e psicologi:

- ☐ ha creato confusione nei pazienti
- ☐ non è stato fondamentale per la riuscita dello studio
- ☐ a-b
- ☐ è stato fondamentale per la riuscita dello studio

Verifica subito le risposte on line **www.diabete-rivistamedia.it**

PACINI EDITORE MEDICINA

MEDIA 2017;17:190-195

governo clinico

Variabilità Glicemica e Complicanze Diabetiche: un aggiornamento

Summary

Alterations in glucose metabolism in individuals with diabetes have been considered for many years, as they appear at first glance, i.e., simply as hyperglycemia, and its surrogate marker, glycated hemoglobin (HbA_{1c}), used both to estimate the risk of developing diabetic complications and to define the targets and measure the efficacy of diabetes treatments. However, over time diabetes-related glycemic alterations have been considered in more complex terms, by attempting to identify the role of fasting glycemia, postprandial glycemia and hypoglycemia in the overall assessment of the disease. This set of evaluations has led to the concept of glucose variability. Although intuitively easy to understand, it cannot be equally simply translated into terms of definition, measuring, prognostic and therapeutic impact. The literature available on glucose variability is extensive yet confused, with the only common element being the need to find out more on the subject. The purpose of this manuscript is not only to review the most recent evidence on glucose variability, but also to provide the evidences of how new and old drugs can impact on glucose variability.

Antonio Ceriello

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain; Department of Cardiovascular and Metabolic Diseases, IRCCS Multimedica Sesto San Giovanni (MI)

Parole Chiave

Variabiltà Glicemica
Complicanze Diabetiche
Stress Ossidativo

In passato diversi studi hanno riportato un'associazione positiva tra variabilità glicemica (*glucose variability*, GV) e complicazioni diabetiche, sia micro- sia macrovascolari.

Negli ultimi tre anni nuove evidenze hanno sostenuto questa possibilità sia per la mortalità totale, sia per la mortalità cardiovascolare (CV).

Allo stesso modo, la GV è stata associata con il rischio di sviluppare nefropatia. Per quanto riguarda la retinopatia, l'associazione tra GV e questa complicanza è stata confermata in alcuni studi, ma non nel DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*).

La GV sembra interessare anche la neuropatia, e non solo come neurodegenerazione retinica, ma in particolare in termini di neuropatia autonomica. Degno di interesse è l'associazione emergente tra GV e diversi aspetti del declino della funzione cognitiva, compreso il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer.

Infine, emergono nuove evidenze che suggeriscono che la GV può favorire la malattia polmonare cronica ostruttiva, la frattura dell'anca nelle persone anziane, l'eiaculazione precoce e il peggioramento dell'esito durante l'influenza.

Interessante è l'emergente possibilità che non solo la GV, ma anche le variabilità di altri fattori di rischio possano interagire, favorendo la comparsa di complicanze diabetiche.

La GV e la variabilità della pressione sistolica possono, combinandosi, in-

Indirizzo per la corrispondenza

ANTONIO CERIELLO
antonio.ceriello@hotmail.it

durre un più alto rischio di malattia CV, microalbuminuria e retinopatia nel diabete tipo 2. Nel caso della nefropatia, non solo la GV e la variabilità della pressione sanguigna, ma anche dei lipidi e la variabilità dell'acido urico sembrano svolgere un ruolo importante.
La GV ha anche un impatto sui risultati di pazienti affetti da malattia critica, senza diabete, in particolare durante la sepsi. Tuttavia, le evidenze più forti collegano la GV a esiti CV negativi.

Meccanismi

Diverse evidenze suggeriscono che il glucosio oscillante è accompagnato da una sovra-generazione di radicali liberi, più dell'alto glucosio stabile.
Recenti studi hanno confermato, sia in vitro sia in vivo, il ruolo dello stress ossidativo, prodotto durante la GV, nell'indurre disfunzione endoteliale e infiammazione, il che porta con convinzione alle complicazioni diabetiche.
I risultati più rilevanti sono il coinvolgimento del percorso AKT nel processo e la possibilità che la GV possa indurre un rimodellamento cromatinico del DNA più elevato.
L'aumento della produzione di radicali liberi durante l'oscillazione del glucosio sembra essere spiegato da una risposta antiossidante intracellulare inefficiente, a causa di una specifica induzione del microRNA-185.

Variabilità glicemica: aspetti terapeutici, relativi sia agli approcci strategici sia all'uso di farmaci

Lo studio HypoCOMPaSS ha evidenziato il ruolo dell'intervento educativo nel diminuire la GV in soggetti con diabete tipo 1 (T1D) con lunga durata della malattia, complicata da una ridotta percezione dell'ipoglicemia sia lieve che grave.
Una sessione di moderata intensità di esercizio fisico riduce la GV e lo stress ossidativo nei soggetti con diabete tipo 2 (T2D) o con ridotta tolleranza al glucosio (IGT). Inoltre, si evidenzia che a una maggiore diminuzione dello stress ossidativo dopo l'esercizio fisico si associa un miglior controllo glicemico durante la notte successiva.
In soggetti cinesi normali, ma in sovrappeso, l'aggiunta di isomaltulosio a ogni pasto (a basso indice glicemico) rispetto al saccarosio ha abbassato la risposta glicemica delle 24h e la GV e anche l'ossidazione lipidica.
Una recente rivalutazione delle evidenze disponibili ha mostrato che il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) ha effetti benefici sul controllo metabolico (ridotto rischio di ipo- e iperglicemia, diminuzione della GV e dei valori medi di glicemia e HbA_{1c}), sia nel T1D, sia nel T2D e sia in regime di trattamento multiiniettivo che di infusione continua sottocutanea di insulina (CSII). Nel T1D l'infusione continua di insulina intraperitoneale rispetto alla somministrazione di insulina sottocutanea (MDI o CSII) ha

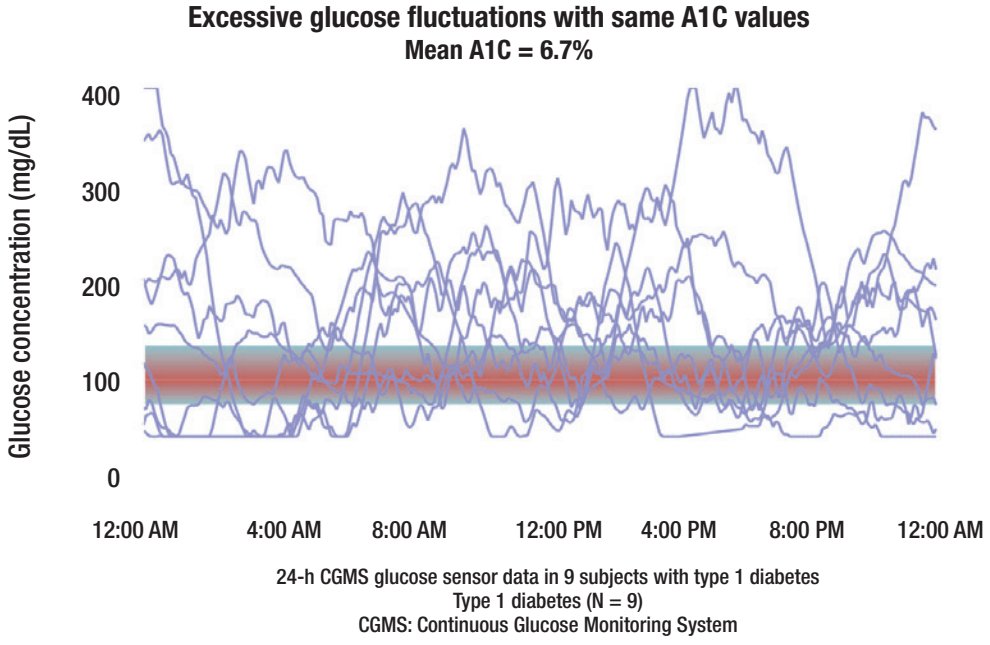


Figura 1.
Variazioni della glicemia nelle 24 ore in soggetti con diabete tipo 1 con HbA_{1c} 6,7% (osservazione personale).

mostrato una glicemia maggiore, ma una GV inferiore, misurata come coefficiente di variazione (altri indici della GV non sono stati modificati).
È stato segnalato che la remissione del T2D osservata dopo la chirurgia bariatrica è accompagnata da un elevato stress ossidativo e un'aumentata GV, anche se sia la glicemia a digiuno sia l'HbA_{1c} erano nell'intervallo normale. Paradossalmente, indici di GV e stress ossidativo (SD, coefficiente di variazione, MAGE e media 24h escrezione urinaria 8-isoPGF2α) sono stati significativamente più elevati nei soggetti che hanno ottenuto la remissione dal diabete dopo la chirurgia bariatrica rispetto ai controlli. Questi dati sono stati confermati anche in adulti cinesi obesi con T2D dopo chirurgia bariatrica.
Al fine di evitare complicazioni dovute alla GV, è stato suggerito di misurare la glicemia ogni 30 minuti durante un OGTT di 2 ore in pazienti che sono apparentemente in remissione dopo la chirurgia bariatrica.
Nei pazienti con T2D con sindrome coronarica acuta, il miglitol ha ridotto la GV e anche le variazioni della frequenza cardiaca e dell'attività del sistema nervoso simpatico.
In un trial randomizzato, a doppio cieco e controllato con placebo in soggetti con T2D inadeguatamente controllati con una dose stabile di metformina e vildagliptina, l'aggiunta di acarbose (un inibitore dell'alfa-glucosidasi) ha diminuito la GV giornaliera, principalmente dopo pranzo.
Nei soggetti con T2D anziani, controllati in modo insufficiente con la sola metformina, l'aggiunta di saxagliptin (un inibitore della dipeptidil-peptidasi 4 [DPP4i]) ha mostrato un miglior controllo glicemico rispetto all'acarbosio aggiunto alla metformina, ma la GV era simile.
Nel T2D di nuova diagnosi, la sitagliptina aggiunta a CSII ha dimostrato una superiorità in termini di miglioramento della funzione delle cellule beta e della GV rispetto a CSII da solo.
Come recentemente pubblicato, empagliflozina e canagliflozina (inibitori del cotransportatore 2 di sodio-glucosio [SGLT2i]) hanno diminuito significativamente la GV nel T1D.
Questi risultati sono stati confermati anche nella popolazione giapponese con T2D, con empagliflozina e luseogliflozina senza alcun rischio di ipoglicemia asintomatica. Luseogliflozin è un altro SGLT2i approvato in Giappone per il trattamento del T2D.
L'aggiunta di exenatide una volta alla settimana a metformina nei soggetti con T2D ha migliorato il controllo della glicemia (diminuzione significativa della glicemia a digiuno e post-prandiale, maggiore tempo trascorso in euglicemia e riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia e la GV (misurata come MAGE e SD glicemia media).
I dati dello studio VARIATION hanno dimostrato che la liraglutide o l'exenatide in combinazione con l'insulina basale, rispetto a altre combinazioni di insulina basale (farmaci antidiabetici orali, premix, basale-bolus) riducono la GV e l'ipoglicemia.
Questi risultati sono stati confermati anche per la lixisenatide, che aggiunto all'insulina basale, ha significativamente ridotto il rischio di ipoglicemia e la GV.
Nel programma DUAL™ fase 3a è stata studiata la combinazione fissa di liraglutide e insulin degludec (IDegLira) rispetto a degludec da sola, insulina glargine, liraglutide da solo o placebo. IDegLira ha determinato una riduzione della GV con effetti benefici sul peso corporeo e sugli effetti collaterali gastro-intestinali rispetto al trattamento con solo insulina o solo liraglutide.
Nonostante le evidenze sopra menzionate, lo studio FLAT-SUGAR, specificamente progettato per indagare se un trattamento volto a ridurre la GV può avere un impatto sull'albuminuria, la CRP sierica, l'interleuchina-6 e la prostaglandina urinaria F2α, è risultato negativo. Questo studio ha confrontato il trattamento con exenatide plus insulina glargine all'insulina glargine più una o tre iniezioni di insulina ad azione rapida.
Tuttavia, come sottolineato dagli stessi autori, vi era solo una piccola differenza nella GV e la durata dello studio era molto breve. Inoltre, è stato anche suggerito che, almeno per l'escrezione urinaria di prostaglandina F2α, la riduzione della GV con terapie come il GLP-1 RA è insufficiente a ridurre lo stress ossidativo quando il trattamento con insulina concomitante non copre sia il periodo basale che il periodo prandiale.
In uno studio open-label, parallel, in due gruppi di pazienti con

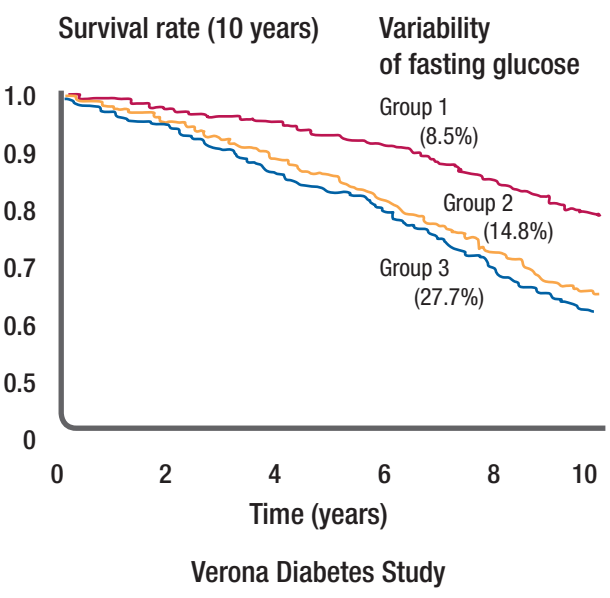


Figura 2.
La variabilità della glicemia a digiuno predice la mortalità CV in uno studio con follow-up di 10 anni (da Muggeo et al., 2000, mod.).

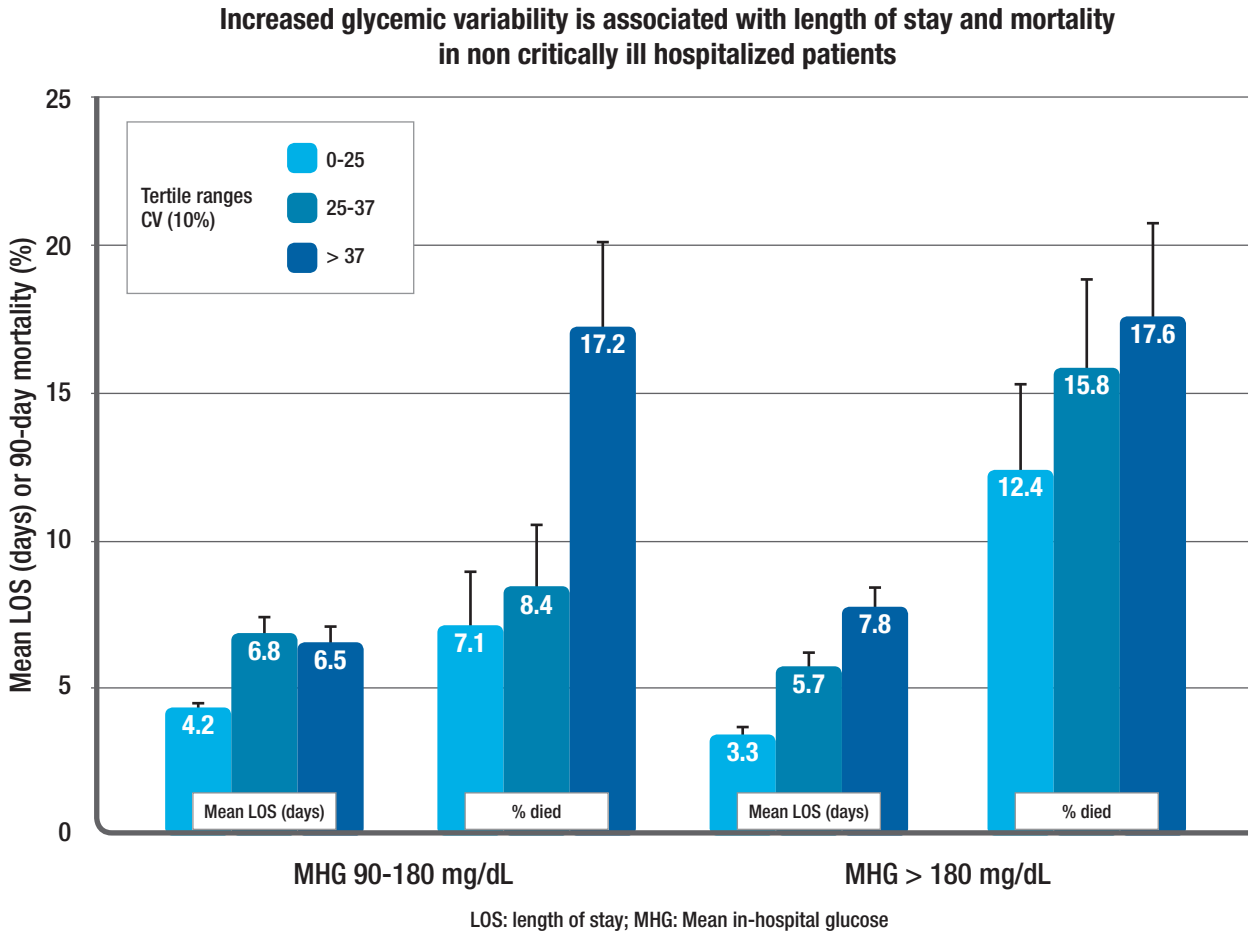


Figura 3.
La variabilità glicemica durante il ricovero in emergenza condiziona una peggiore prognosi e un aumento della mortalità CV anche nei soggetti non diabetici (da Mendes 2013, mod.).

T1D, l'insulina glargine 300 U/mL (IGlar300) è stata confrontata con glargine 100 U/mL (IGlar100). Quattro indici di GV intra-soggetto non mostravano differenze tra le due formulazioni di IGlar; l'ipoglicemia (grave o notturna) è stata ridotta con IGlar300 rispetto a IGlar100.

In Giappone in soggetti con T2D con un controllo metabolico simile, la variazione inter-giornaliera della glicemia a digiuno è stata ridotta con IDeg rispetto a IGlar100, anche se gli episodi totali e severi di ipoglicemia erano simili in entrambi i gruppi.

In uno studio crossover, in aperto, 20 soggetti giapponesi con T1D sono stati randomizzati per ricevere IDeg o IGlar100. In questo studio, i due trattamenti erano simili in termini di controllo glicemico (HbA_{1c}, ipoglicemia totale e notturna), cambiamenti nel peso corporeo, nella dose totale di insulina e nel rapporto basale con l'insulina di bolus. La GV della glicemia a digiuno (misurata tramite CGM) era statisticamente inferiore con IDeg in confronto IGlar. Gli altri indici di GV (come J-index, MAGE) non erano diversi tra i due analoghi.

I dati di 4.399 soggetti del gruppo intensivo dello studio ADVANCE hanno dimostrato che l'aumento della variabilità di HbA_{1c} e glicemia a digiuno è significativamente associato a un aumento del rischio di eventi vascolari nel T2D. La variabilità della glicemia a digiuno è stata associata positivamente al rischio di eventi micro- e macrovascolari, mentre la variazione di HbA_{1c} è risultata correlata al rischio di eventi macrovascolari e mortalità per tutte le cause.

Risultati simili sono stati ottenuti quando sono state utilizzate altre metriche di GV come variabili continue.

Nello studio DEVOTE è stata confrontata la sicurezza CV di IDeg rispetto a quella di IGlar100 in soggetti con T2D a elevato rischio

CV. Questo è stato un trial prospettico randomizzato, doppio cieco, evento-driven e treat-to-target, con un tempo di osservazione mediana di quasi 2 anni. 7637 soggetti sono stati randomizzati a IDeg (n = 3818) o IGlar100 (n = 3819). In un'analisi post-hoc recentemente pubblicata di questo trial (DEVOTE 2) è stata trovata una correlazione positiva tra la variabilità della glicemia a digiuno e il rischio di ipoglicemia grave e mortalità per tutti le cause.

In uno studio a doppio cieco, in soggetti con T1D, è stata valutata la GV inter-giornaliera tra l'insulina degludec (IDeg) e la glargine 300 U/mL (IGlar300). IDeg ha mostrato che la GV inter-giornaliera è inferiore del 37% rispetto a quella di IGlar300 (rapporto stimato IDeg/IGlar300: 0,63; 95% IC 0,54, 0,3, p < 0001). Inoltre, l'intervallo di GV con IDeg era inferiore a quello con IGlar300: rapporto di variazione IGlar-U300/IDeg: 3,70, 95% IC 2,42; 5,67; p < ,0001.

Conclusioni

Un numero sempre maggiore di evidenze suggerisce che la GV deve essere considerate ormai come un importante target terapeutico e che il suo controllo può ragionevolmente contribuire a migliorare il rischio di complicanze nei soggetti con diabete mellito, sia tipo 1 sia tipo 2.

In attesa di studi specifici che confermino questa ipotesi e di tecniche di misurazione che ne rendano la valutazione routinaria, è senz'altro incoraggiante vedere che abbiamo già a disposizione numerose strategie terapeutiche, farmacologiche e non.

Bibliografia di riferimento

Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, et al. *Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting bloodglucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial.* Diabetes Res Clin Pract 2017;130: 237-43

Bonke FC, Donnachie E, Schneider A, et al. *Association of the average rate of change in HbA_{1c} with severe adverse events: a longitudinal evaluation of audit data from the Bavarian Disease Management Program for patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetologia 2016;59:286-93.

Ceriello A, De Cosmo S, Rossi MC, et al.; AMD-Annals Study Group. *Variability in HbA_{1c}, blood pressure, lipid parameters and serum uric acid, and risk of development of chronic kidney disease in type 2 diabetes.* Diabetes Obes Metab 2017;19:1570-8.

Dorajoo SR, Ng JSL, Goh JHF, et al. *HbA_{1c} variability in type 2 diabetes is associated with the occurrence of new-onset albuminuria within three years*. Diabetes Res Clin Pract 2017;128:32-9.

Geijselaers SL, Sep SJ, Stehouwer CD, et al. *Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review*. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:75-89.

Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. *Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care 2015;38:2354-69.

Kovatchev B, Cobelli C. *Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes*. Diabetes Care 2016;39:502-10.

Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. Diabetes Care 2013;36:4091-7.

Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, et al. *Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes*. Diabetes Care 2017;40:832-8.

Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P, Verlato G. *Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study*. Diabetes Care 2000;23:45-50.

Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. *Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability*. Acta Diabetol 2017;54:489-97.

Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, et al. *Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline*. Diabetes Care 2017;40;879-86.

Suh S, Hyeon J. *Glycemic variability: how do we measure it and why is it important?* Diabetes Metab J 2015;39: 273-82.

Takao T, Suka M, Yanagisawa H, et al. *Predictive ability of visit-to-visit variability in HbA_{1c} and systolic blood pressure for the development of microalbuminuria and retinopathy in people with type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract 2017;128:15-23.

Teaching patients about glycemic variability and why it's important. www.diabetesincontrol.com.

SEZIONE DI AUTOVALUTAZIONE

Nello studio DCCT la variabilità glicemia predice:

- ☐ il rischio di retinopatia
- ☐ il rischio di nefropatia
- ☐ il rischio di neuropatia
- ☐ nessuna delle precedenti

Nello studio ADVANCE l'associazione del rischio sia di complicanze macro- che microvascolari è con la variabilità di:

- ☐ HbA_{1c}
- ☐ glicemia postprandiale
- ☐ glicemia a digiuno
- ☐ tutte le precedenti

Nello studio DCCT la variabilità dell'emoglobina glicosilata predice:

- ☐ il rischio di retinopatia
- ☐ il rischio di nefropatia
- ☐ un aumentato rischio CV
- ☐ il rischio di neuropatia

Nello studio di Verona la variabilità di quale indice glicemico predice un aumento del rischio CV?

- ☐ Della deviazione standard
- ☐ Del MAGE
- ☐ Della glicemia postprandiale
- ☐ Della glicemia a digiuno

Verifica subito le risposte on line **www.diabete-rivistamedia.it**

PACINI EDITORE MEDICINA

MEDIA 2017;17:196-199

Il Diabete di Arturo
Un "repentino" scompenso glico-metabolico
Virtù e miracoli dell'insulina

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo,
Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

Obiettivi

- Saper interpretare le reazioni emotive del paziente in occasione di eventi che rimettono in discussione l'immagine di sé, rivoluzionando lo stile e la qualità di vita
- Saper adattare gli obiettivi terapeutici alle reali esigenze, limiti e aspettative delle persone. Assicurarsi l'aderenza alle cure con progetti condivisi che restituiscono speranza
- Conoscere i meccanismi e le caratteristiche dello scompenso glicemico per studiarne le cause e adottare i corretti interventi terapeutici
- Conoscere i "device" di somministrazione insulinica per addestrare velocemente e adeguatamente ogni tipologia di paziente diabetico
- Conoscere pregi e difetti della terapia insulinica intensiva, valutando in tempo i prodromi di un rientro all'equilibrio metabolico
- Conoscere l'ipoglicemia e saper addestrare i pazienti al suo riconoscimento precoce e ai corretti interventi terapeutici

Antefatto

Il signor Arturo mi cerca, preoccupato, da qualche giorno. Non ci conosciamo: è il suo medico di famiglia, un mio collega storico, che lo indirizza a me, preoccupato da un recente scompenso glico-metabolico che non sembra riconoscere nessuna apparente causa.
Ha 56 anni, produttore agricolo stagionale, normopeso, indice di massa corporeo (BMI) 26, longilineo, anamnesi sanitaria abbastanza povera di eventi salienti, tranne la comparsa di una forma modesta di diabete mellito tipo 2, scoperta sei anni prima casualmente. Il compenso metabolico è stato, a suo dire, negli anni passati sempre accettabile, tanto che 1500 mg in 3 somministrazioni di metformina erano sufficienti a tenere buoni profili metabolici. In effetti, mostra diverse emoglobine glicate degli anni precedenti che non superano il 6,5%.
Da qualche mese si è accorto di una progressione preoccupante delle glicemie, tanto che nelle ultime settimane sia i valori a digiuno che postprandiali si sono elevati fino a raggiungere e superare talvolta i 400 mg/dl. Gli esami di laboratorio, richiesti immediatamente dal suo medico di famiglia, rivelano un'emoglobina glicata di 10,50%.
Una richiesta di visita diabetologica urgente presso il Centro Unico di Prenotazione locale toglie ogni illusione al medico e al paziente: la visita non potrà essere espletata se non fra due mesi. A questo punto il curante lo indirizza alle mie cure.

Primo step

Uno scompenso repentino?

L'esame obiettivo mostra chiaramente una riduzione significativa del tessuto adiposo sottocutaneo in tutte le sedi, una cute rugosa e secca, apparato pilifero scarso e rado, un apparato muscolare abbastanza trofico e ben rappresentato. Non accusa stanchezza né, in prima istanza, si lamenta di poliuria, anche se, interrogato specificatamente, riferisce di un progressivo aumento della diuresi negli ultimi mesi, a volte anche con due risvegli notturni per urinare. Non riferisce polifagia.
Interrogato sull'andamento del peso corporeo prima, durante e dopo l'insorgenza del diabete, riferisce di essere lievemente aumentato di peso dai 40 ai 50 anni e di avere perso circa 6 kg negli ultimi 5 anni.
Segue un regime dietetico abbastanza conforme a quello consigliato, senza alcuna pulsione di contravvenire alla dieta assegnata perché non avverte grande appetito.
Non accusa particolari malesseri, forse un po' di secchezza della bocca, una lieve stanchezza, voglia di frutta.

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Lo accompagna, preoccupata, la moglie abbastanza più giovane di lui. Approfitto per chiedere se sono presenti difficoltà nelle loro abitudini sessuali. Entrambi mi rassicurano, escludendo ogni anomalia. Sono molto allarmati dalle parole del proprio medico di famiglia e temono, giustamente, per il futuro (Box 1).

Box 1.

È possibile che lo scompenso si sia verificato in pochi mesi o settimane?

- Malgrado un'emoglobina glicata più recente, datata otto mesi prima del nostro incontro, ammontasse a 6,5%, alcuni segni fisici inducono a pensare che tale condizione si sia realizzata in tempi più lunghi, senza che il paziente abbia avvertito alcunché di anomalo. Un sottocutaneo ipotrofico può essere un segno di invecchiamento, ma può anche essere interpretato come effetto di una lenta perdita di peso. Stessa causa può addursi per la pelle troppo secca e la perdita dei peli cutanei. Di certo, quando le glicemie cominciano a elevarsi stabilmente oltre una media di 200 mg/dl, si intravedono i primi segni di poliuria e nicturia, che vanno aggravandosi con l'ulteriore innalzamento dei valori glicemici.
- È verosimile che la condizione di scompenso si sia verificata con una rapida progressione in occasione di un'infezione o altro evento stressante che il paziente, però, non ricorda e che si sia consolidata in assenza di verifiche glicemiche. In questo senso è sembrata essere di più recente insorgenza quando sono comparse glicemie molto elevate ai controlli sporadici.

Secondo step

Salti mortali, mani grandi e callose e il coraggio che restituisce la speranza

Dalla consapevolezza di essere affetto da una forma lieve di diabete mellito tipo 2, alla proposta di un trattamento insulinico intensivo, direi che vi è un bel salto mortale.

Eppure il signor Arturo, pur impallidendo per la mia proposta, ha la personalità giusta, si rende subito conto della necessità e si presta ad apprendere i rudimenti di una terapia iniettiva impegnativa, sia per l'aspetto tecnico-manuale, sia per quello della gestione del diario glicemico. Ha le mani grandi e rugose, la pelle dura e ruvida di chi lavora la terra sin da ragazzo, la penna per insulina sparisce dentro quelle mani.

L'aver avversione per gli aghi, non aver mai fatto un'iniezione, non gli impedisce di apprendere in pochi minuti come impugnare una penna per insulina, avvitare un ago, saper misurare le unità, fare la prima prova simulata d'iniezione a vuoto, iniettarsi nel sottocute della coscia, da solo, la prima dose di insulina biosimilare ritardata.

Tutto in anteprima nello studio del medico che gli ha appena consigliato il trattamento intensivo.

Sebbene turbato dagli eventi, ha un'adesione completa al mio progetto terapeutico. Gli ho promesso che sarà mia massima cura, se possibile, di sottrarlo al trattamento insulinico intensivo appena le condizioni glico-metaboliche lo consentiranno. Molta speranza gli dà la mia considerazione terapeutica che un approccio aggressivo e intensivo dello scompenso produrrà in tempi ragionevoli una ripresa della sua funzione pancreatica, evenienza che ci consentirà approcci terapeutici meno stringenti e traumatizzanti, ma altrettanto efficaci. La promessa di una prossima riduzione delle somministrazioni insuliniche, la possibilità di affiancare o sostituire l'insulina con i nuovi farmaci, rende sicuro e robusto il patto di alleanza tra noi. Questo nostro primo incontro, così carico di nubi e foriero di dure e sgradevoli turbative della vita quotidiana del mite signor Arturo, si chiude con il sorriso di gratitudine e la voglia di vincere la propria battaglia. Restituire la speranza è la più grande vittoria per un medico (Box 2).

Box 2.

È corretto l'approccio terapeutico con un regime insulinico intensivo in una situazione clinica di questo tenore?

I valori riscontrati ai controlli domiciliari delle ultime settimane, compresi fra 200 e 400 mg/dl, e il reperto di una glicata così elevata non lasciano spazio ad altra alternativa terapeutica. La magrezza del signor Arturo è un altro indice che vi è un deficit primario d'insulina. Nessun'altra opzione terapeutica può essere attuata in queste situazioni cliniche. Buona parte delle ricorrenze di seguito esposte, riguardanti la necessità di usare subito insulina, si sono tutte verificate in Arturo. Ecco qui esposte le condizioni che impongono l'uso dell'insulina:

- glicemia a digiuno > 250 mg/dl;
- glicemia post-prandiale frequentemente > 300 mg/dl;
- HbA_{1c} > 10%;
- chetonuria;
- diabete sintomatico (perdita di peso, poliuria, polidipsia);
- gravidanza;
- patologie acute che richiedono ospedalizzazione;
- precedente cardiopatia ischemica [1].

È frequente nei diabetici un'adesione così piena alle cure quando si passa da una terapia orale a bassa intensità e complessità alla terapia insulinica intensiva?

- Assolutamente no.
- Troppo spesso si verifica una reazione di sconforto nel paziente e una resistenza all'adattarsi alle iniezioni 4 volte al dì e al monitoraggio domiciliare della glicemia.
- Ciò avviene, soprattutto, quando la condizione di scompenso è pauci-sintomatica come in questo caso, vi siano dei vissuti esperienziali negativi rispetto all'insulina, avversione per le iniezioni, regimi lavorativi scomodi e lontani dalle condizioni igieniche raccomandate per determinare la glicemia capillare a orari stabiliti e praticare le iniezioni sottocutanee d'insulina. Non è infrequente che vi sia, nei pazienti meno istruiti, ancor viva l'antica leggenda metropolitana che l'insulina porti alla cecità o che sia l'ultima spiaggia per il diabete tipo 2 o una scelta terapeutica irreversibile.
- È proprio la conoscenza di questi fattori che rende difficile l'azione educativa del medico fornendo, nel contempo, una strategia di aggiramento delle prevenzioni e di coinvolgimento in un progetto terapeutico motivato e condiviso.

(continua)

Box 2 *(segue).*

Quanto è importante per il paziente un addestramento precoce, preciso e verificato al riconoscimento delle ipoglicemie, quando si decide per un regime insulinico intensivo?

Nessuna terapia insulinica va intrapresa senza un adeguato programma di istruzione del paziente e dei suoi familiari. Non solo vanno indicate le varie forme cliniche dell'ipoglicemia, ma anche la loro prevedibilità in relazione all'azione tipica delle insuline, alla qualità dei pasti, all'attività fisica del paziente. Egli e i familiari devono essere in grado di sapere cosa fare in caso d'ipoglicemia [2].

Terzo step

Una rapida virata del compenso

Dieci giorni dopo la prima visita Arturo è puntualissimo con il suo diario glicemico e, dopo qualche piccolo aggiustamento dell'analogo insulinico rapido pre-prandiale, avvenuto per telefono, ha ottenuto che tutte le glicemie si tengano al di sotto dei 200 mg.

La settimana successiva Arturo torna a trovarmi. Ha avuto un modesto incremento ponderale, si sente molto bene, come da tempo non avveniva, la cute appare più distesa e idratata, ha acquistato una grande sicurezza nel gestire le iniezioni e mostra molta gratitudine.

Le glicemie sono ulteriormente migliorate, nessuna di esse supera i 150 mg/dl, cominciano a comparire valori inferiori ai 100 mg/dl nel primo pomeriggio.

Procuro un rinforzo educativo sui criteri da seguire in caso d'ipoglicemia e programmo una modesta riduzione delle unità d'insulina.

Si sente rassicurato dai risultati e dalla riduzione delle dosi.

Una settimana più tardi compaiono delle ipoglicemie postprandiali (63, 58, 68 mg/dl) che il paziente non coglie, ma che sono oggetto di una nuova rivalutazione delle dosi e di un rinnovato fervore nell'istruzione sul come riconoscerle ed evitarle.

Nelle settimane che seguiranno il paziente riferisce di non aver alcun problema, di non aver mai rilevato glicemie superiori a 130 a digiuno e 140 dopo i pasti. Un mese e mezzo dopo torna per controllo clinico con un lieve incremento ponderale (2 kg in tutto dall'inizio del trattamento insulinico).

Sebbene non si siano verificate ipoglicemie, molti valori del diario glicemico sono inferiori ai 100 mg/dl. La somma delle unità insuliniche, somministrate in forma di analogo rapido, prima dei 3 pasti è di 18 U, fermo restando 8 U di insulina glargine biosimilare praticate prima di andare a letto.

È il momento di tentare uno svezzamento dall'insulina rapida e di reintrodurre la metformina. Lo invito a riprendere 3 compresse al dì da 500 mg di metformina dopo ogni pasto e di praticare 12 U la sera di glargine biosimilare. Raccomando di fare un solo controllo al dì della glicemia capillare, variando tra glicemia a digiuno mattutina e 2 ore dopo colazione, pranzo e cena.

Arturo mi guarda con gratitudine e comprende che inizia una valutazione cruciale per la sua malattia. Entrambi non possiamo essere certi che la sua funzione beta insulare sarà in grado di assicurare ormone a sufficienza, dopo questa importante "defaillance" incretiva del pancreas.

Ciononostante, il nostro esperimento terapeutico prosegue vittorioso. I diari glicemici sono soddisfacenti, le puntate postprandiali non superano i 140 mg/dl, le glicemie a digiuno sono tranquillizzanti (Box 3).

Box 3.

Quali sono i benefici conseguenti all'instaurazione di una terapia precoce con insulina in un paziente come Arturo?

- In questo modo abbiamo assicurato migliori livelli insulinemici sia basali sia postprandiali, ottenendo un controllo glicemico a lungo termine ottimale. Intenzione primaria è quella di avere rispetto della riserva beta-cellulare.
- L'uso precoce dell'insulina riduce i fenomeni di gluco e lipotossicità, migliora l'insulino sensibilità, sopprime la produzione epatica di glucosio [3-7] interrompe I fenomeni endoteliali dell'effetto memoria metabolica [8].

È frequente che il rientro all'equilibrio metabolico avvenga precocemente e rimanga stabile dopo un primo episodio di scompenso?

- Tale condizione si verifica quando lo scompenso è motivato da fattori contingenti quali stress, infezioni, traumi e non è inveterato. La sua comparsa è sempre legata a un deficit incretivo insulinico che si svela per la situazione contingente. Se la condizione causale viene a cessare e la produzione spontanea di insulina raggiunge livelli accettabili, lo squilibrio metabolico può essere abbastanza velocemente reversibile, tanto da poter ridurre l'apporto esogeno insulinico e, nei primi episodi, consentire il ritorno agli ipoglicemizzanti orali in tempi variabili, ma ragionevolmente bassi.
- È quanto avviene in Arturo, fino a pochi mesi prima ben controllato. La rapidità con la quale le glicemie si assestano e la loro relativa stabilità nel tempo, il mantenimento delle stesse pur con la progressiva riduzione delle unità insuliniche praticate, la comparsa di glicemie troppo basse nel postprandiale anche a dosi insuliniche pediatriche, costituiscono segni sicuri di una ripresa della funzione spontanea beta-insulare.

Perché la scelta di una terapia combinata con insulina ritardo?

- Nel trattamento del paziente diabetico tipo 2 la terapia insulinica non dovrebbe essere considerata come un'opzione finale, ma dovrebbe essere instaurata quanto prima possibile, soprattutto in un caso come quello di Arturo. Nei pazienti diabetici tipo 2 la combinazione di insulina basale con ipoglicemizzanti orali garantisce un controllo glicemico migliore della sola terapia orale.
- La scelta, inoltre, di una insulina basale a lunga durata di azione e priva di un picco notturno, permette di evitare crisi ipoglicemiche e raggiungere gli obiettivi raccomandati sul controllo glicemico, quindi, di prevenire la comparsa delle complicanze del diabete [1].

Epilogo

Dubbi, speranze e liste d'attesa

Né io né Arturo sappiamo quanto durerà l'efficacia di questo approccio terapeutico combinato metformina-insulina ritardata.

Certo il verificarsi di uno scompenso, apparentemente repentino e non sostenuto da eventi noti, non depone per una riserva insulare residua sufficiente e duratura. Il recente fallimento terapeutico verosimilmente, prima o poi, si ripeterà. Io e Arturo attendiamo con ansia la valutazione del Centro antidiabetico, liste d'attesa permettendo. Si aprono incoraggianti scenari con i "nuovi farmaci" che la medicina generale italiana non può utilizzare. Arturo lo sa e aspetta con fiducia, anche se, clinicamente, sta già al sicuro.

Bibliografia

1 Associazione Medici Diabetologi. *Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito - 2016*.

2 Artale C. *Come riconoscere l'ipoglicemia*. MeDia 2013;13:28-9

3 Bossi AC. *Le sfide della terapia con insulina: obiettivi e limiti*. Il Giornale di AMD 2012;15;3-9.

4 Pastorelli R, Maffettone A, Campanini M, et al. *L'appropriatezza nella gestione dell'iperglicemia nel paziente ospedalizzato: schemi di orientamento*. It J Med 2016;4:1-26.

5 Monge L. *Un'appropriata titolazione dell'insulina come strumento per migliorare l'efficacia e l'aderenza della terapia insulinica nel diabete tipo 2*. MeDia 2012;12:93-9.

6 Consoli A, Nicolucci A. *L'impatto del diabete in Europa e in Italia*. Italian Barometer Diabetes Report 2013.

7 Gentile S, Giancaterini A, Cucco L, et al. *Raccomandazioni per una corretta tecnica iniettiva e per la prevenzione delle lipodistrofie e del rischio di punture accidentali. Tavolo di lavoro AMD-OSDI-SID*. Il Giornale di AMD 2015;18:209-17.

8 Ceriello A. *La "memoria metabolica": la nuova sfida nella terapia del diabete*. Il Diabete 2008;20:205-14.

Prevenzione cardiovascolare nuove carte del rischio: un'esigenza condivisa

13 DICEMBRE 2017

È necessario adeguare gli strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare affinché siano in linea con le attuali esigenze. Per il loro aggiornamento la Medicina Generale, che mette a disposizione le informazioni raccolte nel database Health Search, ha promosso un confronto fra gli addetti ai lavori.

Roma, 13 dicembre 2017 – Verso il superamento delle attuali carte del rischio cardiovascolare? Un'esigenza che nasce dall'emergere di una serie di limitazioni di quelle in uso oltre che dai cambiamenti verificatisi nella popolazione, ma che passa anche attraverso l'evoluzione dell'epidemiologia del rischio cardiovascolare e degli strumenti di prevenzione, che a loro volta si ripercuotono sui costi sociosanitari.

"Le carte del rischio cardiovascolare sono state prodotte ormai molti anni fa quando il profilo del rischio nella popolazione mondiale e in quella italiana era sostanzialmente diverso da quello attuale – spiega Claudio Cricelli, Presidente SIMG – Questi strumenti sono stati estremamente utili: le carte sono state utilizzate innanzitutto dai medici per individuare il rischio nei singoli individui all'interno della popolazione, ma anche per stimolare la cultura del rischio cardiovascolare e per favorire un corretto impiego delle risorse e dei farmaci per la prevenzione cardiovascolare. Naturalmente con il passare del tempo sono invecchiate anche loro: non possiamo dire che siano superate, ma sono sicuramente da rivedere."

Occasione per un confronto su questi temi è il Congresso "L'evoluzione della prevenzione cardiovascolare nel nuovo millennio: adeguamento degli strumenti per la valutazione del rischio" organizzato a Roma presso l'Istituto Superiore di Sanità, congresso reso possibile grazie al contributo non condizionato di Bayer. "Più che un congresso è una grande consultazione fra addetti ai lavori – prosegue Cricelli – Ci siamo fatti carico di riunire la comunità scientifica del Paese per discutere di questi temi. Si è trattato di mettere insieme le competenze specifiche di tutti i protagonisti, quindi non solo i medici di medicina generale, ma anche gli specialisti cardiologi, gli specialisti dell'ipertensione, gli specialisti dell'aterosclerosi, gli specialisti del distretto vascolare".

Ma dove sono "invecchiate" le carte del rischio? Quali sono i loro potenziali limiti? "Il primo è che sono incentrate sul rischio ischemico, escludendo di conseguenza condizioni quali la fibrillazione atriale e lo scompenso cardiaco – sottolinea Francesco Lapi, Direttore della Ricerca Health Search, SIMG – Una seconda limitazione è che fanno essenzialmente riferimento alla popolazione italiana degli anni novanta."

Una popolazione che presenta oggi caratteristiche molto diverse, che col tempoha subito dei cambiamenti che non sono stati considerati dalle attuali carte del rischio. Ma c'è anche un altro limite: "Escludono una serie di fattori di rischio la cui importanza è già stata dimostrata in letteratura – aggiunge Lapi – Le carte del rischio attuali hanno pochi parametri che si combinano in base a un modello di stima del rischio caratterizzato da un certo grado di complessità statistica, ma escludono altri parametri altrettanto importanti e questo, data l'odierna presenza di software per alcuni setting specifici, che possono dare automaticamente una stima del rischio, rappresenta una limitazione".

Fra i parametri non valutati vi sono l'iperuricemia, la familiarità cardiovascolare, la durata della malattia diabetica, i livelli dell'emoglobina glicata e le sue variazioni, la variabilità dell'ipertrigliceridemia e l'uso degli antipsicotici. Si rende quindi necessaria una loro revisione all'interno di uno sforzo coordinato per ottimizzare la prevenzione cardiovascolare che a sua volta si fonda su alcuni aspetti principali.

"Un primo punto nell'evoluzione della prevenzione è relativo all'importanza di estendere nella popolazione la valutazione della classe di rischio cardiovascolare da parte di tutte le figure coinvolte, il medico di medicina generale, che qui è tenuto a svolgere un ruolo fondamentale per l'utente apparentemente sano, e ovviamente il cardiologo che assume un ruolo da protagonista nel paziente a elevato rischio cardiovascolare, ma anche l'infermiere – spiega Andrea Di Lenarda, Direttore Centro Cardiovascolare dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUI) di Trieste e Presidente ANMCO – Il secondo aspetto riguarda il trattamento farmacologico."

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci sono ancora troppo pochi i pazienti trattati correttamente, una situazione che deve sicuramente essere migliorata. Una conferma viene da una ricerca sulla popolazione friulana. "Dal data warehouse cardiovascolare della Regione Friuli Venezia Giulia abbiamo estratto i dati relativi a poco meno di 100.000 persone a rischio cardiovascolare molto elevato. – ricorda il Presidente ANMCO – Ebbene, in questa popolazione di pazienti le persone in trattamento con statine sono solo il 40% e la percentuale delle persone a target è del 30%."

C'è molto spazio dunque per intervenire, anche perché la popolazione di pazienti si fa sempre più ampia. Ciò dipende in primo luogo dall'incremento della prevalenza delle malattie cardiovascolari secondario all'invecchiamento della popolazione, ma entrano in gioco anche altri fattori. "Per una serie di ragioni, negli ultimi anni in Italia si sta osservando un anticipo della data di prima insorgenza delle patologie cardiovascolari – dice Vincenzo Atella, Professore Ordinario, Facoltà di Economia – Università di Roma – Se 10 anni fa la prima diagnosi veniva posta in media all'età di 58 – 59 anni, adesso si verifica 4-5 anni prima, a 53-54 anni. Le ragioni di questo fenomeno sono riconducibili essenzialmente al fatto che, in seguito al cambiamento delle linee guida, piuttosto che per la maggiore attenzione per questi temi, i medici diagnosticano prima il problema. Tuttavia vi sono forti indizi, anche se non delle prove certe, che questo anticipo dipenda anche da un cambiamento dello stato di salute della popolazione."

Quest'ultimo è riconducibile principalmente al fatto che le nuove generazioni, i quarantenni-cinquantenni di oggi, hanno livelli di obesità e sovrappeso maggiori rispetto a 10 anni fa e che hanno dovuto affrontare la crisi economica dell'ultimo decennio. "Vale la pena sottolineare che le persone in sovrappeso o obese fra i 45 e i 55 anni gravano di più sui costi del Sistema Sanitario rispetto alle persone normopeso della stessa età – aggiunge l'economista – Questo si spiega con il fatto che la presenza di sovrappeso o di obesità determina un anticipo dell'insorgenza delle patologie cardiovascolari."

Un intervento di prevenzione può dunque riflettersi favorevolmente anche sui costi, intervento che può essere agevolato da un adeguamento degli strumenti a disposizione. Una fonte preziosa di dati utilizzabili per aggiornare le carte del rischio è rappresentata dalla medicina generale. "Grazie al nostro database Health Search potremo provare a sviluppare delle nuove carte del rischio utilizzando i dati della medicina generale che sicuramente copre il bacino di popolazione di maggior interesse, soprattutto in termini numerici – dice Lapi – Se si riuscirà a trovare un accordo con la altre società scientifiche per capire cosa è possibile realizzare col nostro database ci sono le potenzialità per mettere a punto uno strumento nuovo che in qualche modo consentirà di superare le carte del rischio oggi in uso."

È questo l'auspicio con cui si aprono i lavori. "Ci auguriamo che ne esca un confronto multidisciplinare fra pochi addetti ai lavori, un primo approccio utile a identificare gli strumenti e i metodi migliori – afferma Cricelli – Il vero lavoro, quello della riscrittura delle carte del rischio, che comunque si svolgerà in continuità con le vecchie carte del rischio rispetto alle quali non c'è alcuna frattura, inizierà nel 2018 e dovrebbe durare per tutto il 2018 e il 2019."

MEDIA
Vol.17 4 2017

TUTTO DIABETE

NOTIZIE DAL MONDO DEL FARMACO

NOTIZIE DAL MONDO DELLA DIAGNOSTICA

NOTIZIE DAL MONDO DEI DEVICE

FOCUS

www.diabete-rivistamedia.it

MEDIA 2017;17:202-207

Aggiornamento su Efficacia Terapeutica e Sicurezza di Dapaglifozin

Giuseppe Citro

Responsabile UOSD Diabetologia e Endocrinologia, Azienda Sanitaria Locale di Potenza

Parole chiave
Dapaglifozin
Inibitori SGLT2
Safety Dapaglifozin

Introduzione

L'iperglicemia cronica è associata alla comparsa di complicanze micro- e macrovascolari, che riducono l'aspettativa di vita delle persone con diabete, delle quali solo un 50% è in grado di raggiungere i target terapeutici di emoglobina glicata, pressione arteriosa e assetto lipidico, come definiti dagli standard di cura del diabete [1]; addirittura in alcune casistiche solo il 20% delle persone diabetiche consegue tutti i tre obiettivi terapeutici [2]. Intolleranza ai farmaci, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti sono alcune delle cause responsabili della difficoltà a mantenere il buon compenso della malattia [3].

D'altra parte anche quando il diabetico raggiunge i target terapeutici (ad es. emoglobina glicata < 53 mmol/mol) risulta difficile mantenere il risultato a lungo termine a causa della storia naturale della malattia [4 5]; pertanto la ricerca si è orientata verso molecole che oltre all'effetto antiperglicemico avessero anche una maggiore "durability".

Tra queste un ruolo di primo piano è ricoperto dagli inibitori del cotrasportatore sodio glucosio 2 (SGLT2), una nuova classe di farmaci orali antidiabete che include tre molecole, canaglifozin, dapaglifozin ed empaglifozin. Dapaglifozin è approvato per l'uso terapeutico negli USA e in Europa da solo (10 mg) o in dose fissa con metformina (5 + 850 mg e 5 + 1000 mg). Dal punto di vista farmacologico dapaglifozin inibisce in maniera competitiva, reversibile e altamente selettiva SGLT2, espressi a livello del segmento S1 del tubulo contorto prossimale renale, fisiologicamente responsabili di circa il 90% del riassorbimento renale del glucosio [6 7]; il blocco dell'attività dei SGLT2 causa una significativa escrezione urinaria di glucosio.

In particolare la somministrazione di dapaglifozin determina un'escrezione urinaria di glucosio di circa 60 g al giorno in volontari sani [8], mentre soggetti diabetici trattati con dapaglifozin a dosaggio tra 2,5 e 20 mg/die perdono con le urine tra i 38 e i 77 g al giorno [9].

Defronzo ha dimostrato che l'escrezione urinaria quotidiana di glucosio prodotta da dapaglifozin corrisponde a circa il 40-50% del glucosio filtrato; probabilmente la quota non è superiore perché l'inibizione di SGLT2 è compensata dall'incrementata attività di SGLT1 [10].

Dapaglifozin, somministrato per via orale, ha una biodisponibilità del 78% ed è rapidamente assorbito, la sua emivita è circa 13 ore, rendendolo utilizzabile in monosomministazione quotidiana orale [11].

È stato valutato il suo uso insieme ad altri agenti antiperglicemizzati (metformina, pioglitazone, sitagliptin) o ipoglicemizzanti (glimepiride) e in nessun caso si è dimostrata un'interferenza reciproca sul proprio metabolismo, né alterazione delle rispettive farmacocinetiche [12].

Indirizzo per la corrispondenza
GIUSEPPE CITRO
giuseppe.citro@aspbasilicata.it

Efficacia clinica

Uso in monoterapia

Diversi trial hanno dimostrato l'efficacia clinica di dapaglifozin in monoterapia: in 485 pazienti randomizzati a placebo o dapaglifozin 2,5-5 o 10 mg/die, l'inibitore di SGLT2 ha dimostrato ridurre l'emoglobina glicata fino all'0,89% rispetto allo 0,23% del placebo [13].

389 diabetici naïve randomizzati a placebo o dapaglifozin o metformina hanno mostrato una riduzione significativa dell'emoglobina glicata nei gruppi trattati rispetto a placebo, con una maggiore efficacia di dapglifozin rispetto alla stessa metformina (HbA_{1c}: placebo -0,18% *vs* metformina -0,73% *vs* dapaglifozin -0,9%); simili risultati hanno riguardato inoltre la glicemia (-6 mg/dl *vs* -18 mg/dl *vs* -30 mg/dl) e la variazione di peso corporeo (-1,2% *vs* -1,7% *vs* 3,4%) [15].

Altri RCT sono stati condotti sempre in diabetici naïve trattati con dapaglifozin più placebo o metformina più placebo o dapaglifozin più metformina [16]; in questa esperienza dapaglifozin in monoterapia si è dimostrata efficace quanto metformina nella riduzione di emoglobina glicata, ma più efficace nella riduzione della glicemia a digiuno e nel produrre un calo ponderale; ovviamente i soggetti che ricevevano dapaglifozin associato a metformina presentavano una maggiore riduzione sia dell'emoglobina glicata, che della glicemia a digiuno.

Sostanzialmente gli studi con dapaglifozin in monoterapia ne dimostrano chiaramente l'efficacia; nei principali trial la popolazione di diabetici è costituita da pazienti naïve alla terapia farmacologica, ugualmente distribuiti in maschi e femmine, di età media 44-55 anni, con durata di malattia da 3 mesi a 2 anni e con HbA_{1c} al baseline tra 8 e 9%.

Uso in associazione ad altri agenti orali antidiabete

L'efficacia terapeutica di dapaglifozin è stata studiata anche in associazione a diversi agenti ipoglicemizzanti orali.

Diabetici tipo 2 inadeguatamente controllati, randomizzati a ricevere, in aggiunta alla metformina, placebo o dapaglifozin mostravano a 24 settimane un significativo miglioramento dell'emoglobina glicata solo se in terapia con dapaglifozin e metformina, ma non con placebo e metformina; inoltre i pazienti che ricevevano dapaglifozin mostravano una maggiore, significativa, riduzione della glicemia a digiuno e del peso corporeo [17].

L'aggiunta di dapaglifozin a metformina *vs* glimepiride più metformina in diabetici scarsamente compensati con sola metformina ha evidenziato una riduzione comparabile di emoglobina glicata, dimostrando la non inferiorità di dapaglifozin rispetto a glimepiride in termini di efficacia ipoglicemizzante, mentre anche in questo trial l'inibitore di SGLT2 riduceva il peso in maniera significativamente maggiore della sulfanilurea, che invece induceva un incremento netto dell'indice di massa corporea (BMI) (-3,2 kg *vs* + 1,44 kg dopo 1 anno) [18]. L'estensione dello studio a 2 anni confermava la maggiore efficacia di dapaglifozin nel ridurre l'emoglobina glicata e la possibilità di mantenere il calo ponderale a testimonianza della maggiore durability della glifozina rispetto alla sulfanilurea [19].

Associato a glimepiride, dapaglifozin mostra una maggiore significativa riduzione di emoglobina glicata rispetto alla sola glimepiride e, ancora una volta, un'efficacia maggiore sulla glicemia a digiuno e sul peso corporeo [20].

Nello studio DURATION-8 [21], multicentrico randomizzato su 695 pazienti randomizzati a ricevere exenatide 2 mg OW + dapaglifozin 10 mg/die (231), exenatide 2 mg OW da solo (231) o dapaglifozin 10 mg/die da solo (233); dopo 28 settimane, si è avuta una riduzione dell'HbA_{1c} nel gruppo trattato con exenatide + dapaglifozin di -2% (95% IC -2,1 a -1,8), la riduzione di HbA_{1c} risultava di -1,6% (95% IC -1,8 a -1,4) nei pazienti trattati con sola exenatide e di -1,4% (95% IC -1,6 a -1,2) nei trattati con solo dapaglifozin.

L'associazione di exenatide 2 mg OW con dapaglifozin 10 mg/die risultava superiore anche rispetto agli altri endpoint studiati: glicemia a digiuno e post-prandiale, percentuale di soggetti che raggiungevano una $HbA_{1c} < 7\%$, percentuale di soggetti che ottenevano una perdita di peso di almeno il 5% o una riduzione della pressione arteriosa (per tutti gli endpoint $p \leq 0,025$).

I più comuni eventi avversi (circa il 5% in ogni gruppo) erano rappresentati da diarrea, noduli nei siti di iniezione e infezioni urinarie, senza alcun episodio di ipoglicemia minore o maggiore. L'aggiunta di dapaglifozin a sitagliptin 100 mg con o senza metformina determina un'ulteriore riduzione dell'emoglobina glicata dello 0,5% rispetto al gruppo in trattamento con placebo e sitagliptin con o senza metformina; nello stesso trial, inoltre, l'inibitore di SGLT2 comporta una significativa riduzione di glicemia a digiuno e di peso corporeo; gli effetti glicemici ed extraglicemici (peso corporeo) si mantengono per le 48 settimane di studio [22].

Uso in associazione all'insulina

Anche l'associazione con insulina dimostra l'efficacia terapeutica di dapaglifozin; infatti l'aggiunta della glifozina o placebo a 58 pazienti in terapia insulinica, ma in scarso compenso (HbA_{1c} tra 7,5 e 10%) dimostra la significativa riduzione dell'emoglobina glicata (fino a -0,8%) nei soggetti trattati con dapaglifozin rispetto al braccio placebo.

Anche in questo caso la riduzione di peso nel gruppo dapaglifozin è stata significativa rispetto al gruppo di controllo (-5,05 kg *vs* -1,55 kg) [23].

Pazienti inadeguatamente controllati dalla terapia insulinica con almeno 30 U/die, con o senza altri ipoglicemizzanti orali, randomizzati a ricevere dapaglifozin a diversi dosaggi (2,5-5-10 mg/die) o placebo mostravano una riduzione dell'emoglobina glica-

ta dallo 0,6 allo 0,8% nel gruppo trattato con l'inibitore di SGLT2 rispetto allo 0,4% di chi non riceveva dapaglifozin.
I pazienti che non ricevevano dapaglifozin aumentavano la dose di insulina mediamente di 18,3 U/die e incrementavano il peso corporeo di circa 1,8 kg, mentre nel braccio a dapaglifozin la dose di insulina rimaneva costante e il peso corporeo si riduceva in media da 0,9 a 1,4 kg [24].
D'altronde la glifozina lavora indipendentemente dall'effetto dell'insulina sulla beta cellula, determinandosi un effetto sinergico sull'abbassamento della glicemia nei pazienti diabetici inadeguatamente controllati.

Durability

Sia in monoterapia sia in associazione ad altri farmaci antidiabete la riduzione dell'emoglobina glicata, glicemia a digiuno e peso corporeo indotte da dapaglifozin si mantengono per periodi di follow-up superiori a 4 anni [25]; l'effetto potrebbe dipendere dal miglioramento della funzione beta cellulare dovuto all'effetto del farmaco nel ridurre la glucotossicità.
Infatti è stato dimostrato come la glicosuria indotta da dapaglifozin, riducendo le concentrazioni glicemiche, migliora la funzione beta cellulare e l'insulinoresistenza in diabetici tipo 2, evidenziando come l'effetto glucotossico dell'iperglicemia cronica sulla secrezione insulinica sia, almeno in parte, reversibile.

Sicurezza clinica

La sicurezza di dapaglifozin è stata valutata nei trial clinici, specialmente in relazione agli effetti negativi potenzialmente legati alla sua farmacocinetica e farmacodinamica; in particolare si è valutata la possibile relazione con ipoglicemia, ipotensione arteriosa, funzione renale, infezioni urinarie e genitali.
È stata inoltre valutata l'associazione con malattie neoplastiche, chetoacidosi, amputazioni e si sono ricercati dati di safety cardiovascolare (CV).

Ipoglicemia

Dapaglifozin raramente comporta l'insorgenza di ipoglicemia, quando questo accade si tratta di episodi di minore entità, insorti con l'associazione con sulfaniluree e che non comportano l'interruzione del trattamento.
Dapaglifozin, aggiunto a glimepiride determina più ipoglicemie rispetto al placebo (7,9% *vs* 4,8%), ma con nessun paziente costretto a interromperne l'uso [20].
L'associazione di dapaglifozin a pazienti in terapia insulinica, a cui la dose insulinica veniva ridotta del 50% determinava, rispetto al placebo, una maggiore frequenza di episodi ipoglicemici (7 nel gruppo a 10 mg e 6 nel gruppo a 20 mg di dapaglifozin *vs* 3 nel gruppo placebo), senza episodi di ipoglicemia severa e senza morti per ipoglicemia [26]; in altri casi dapaglifozin, aggiunto alla terapia insulinica, non incrementava in maniera significativa gli episodi ipoglicemici (2 *vs* 1) [24].

Ipotensione arteriosa

Dapaglifozin determina glicosuria con conseguente diuresi osmotica anche può indurre ipotensione arteriosa; pertanto è necessaria cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con basso filtrate glomerulare, anziani e pazienti in terapia con diuretici dell'ansa [11].
Nella popolazione diabetica, tuttavia, l'effetto ipotensivante di un farmaco antiperglicemico rappresenta per lo più un valore aggiunto.
Diabetici non ben controllati e con ipertensione arteriosa nonostante la terapia antipertensiva, se trattati con dapaglifozin, miglioravano il compenso pressorio in maniera significativa rispetto al placebo con una variazione della sistolica di -4,3 mmHg (95% IC -6,5 a -2,0) ($p < 0,0002$ rispetto a placebo) [27].

Funzione renale

Considerato che il sito di azione di dapaglifozin è il rene, non può essere sottovalutato il suo potenziale effetto nefrologico; sicuramente la farmacocinetica di dapaglifozin è influenzata dalla funzionalità renale che, se ridotta, determina un'esposizione dell'organismo a maggiori quantità di farmaco, senza che questo si associ a un diverso effetto farmacologico.
Quando il filtrato glomerulare scende sotto 45 ml/min/1,73 m^2, il farmaco diventa pressoché inattivo [11 28].

Alterazione dei test di laboratorio

L'utilizzo di dapaglifozin può associarsi a incremento del colesterolo LDL, dell'ematocrito e della fosforemia; infatti una metanalisi di 13 trial dimostra, dopo 24 settimane di trattamento, rispettivamente l'incremento *vs* placebo di LDL (+2,9% *vs* -1%), ematocrito (+2,3% *vs* -0,33%) e fosforo (+0,13 mg/dl *vs* -0,04 mg/dl) [11].
In una successiva valutazione [29] il trattamento con dapaglifozin determina un lieve incremento del colesterolo HDL (0,07 mmol/L), dell'LDL (0,07 mmol/L) e del colesterolo totale (0,11 mmol/L), con una modesta riduzione della trigliceridemia (-0,07 mmol/L).
È stato osservato, inoltre, il possibile incremento dell'azotemia in soggetti trattati con dapaglifozin *vs* placebo (0,5 ± 0,08 mmol/l *vs* 0,1 ± 0,07 mmol/l) [18]; prima e durante l'utilizzo del farmaco, quindi, è opportuno monitorare tutti questi parametri

Infezioni urinarie e genitali

Le infezioni urinarie sono più frequenti nei diabetici a causa di vari meccanismi: iperglicemia, glicosuria o vescica neuroge-

na [31]; poiché dapaglifozin induce glicosuria, è lecito aspettarsi un incremento di incidenza di infezioni urinarie e/o genitali.
Una metanalisi di 12 trial clinici, in cui dapaglifozin alla dose quotidiana di 2,5-5-10 mg era testato contro placebo, in 4.545 pazienti dimostra che più pazienti nei gruppi trattati con 5 e 10 mg/die sperimentavano segni e sintomi di infezione urinaria rispetto ai trattati con 2,5 mg o con placebo (7,3 e 6,5% *vs* 4,2 e 4,5%); le infezioni erano più frequenti nelle donne, lievi e facilmente debellabili con la terapia specifica.
L'analisi dei sottogruppi, inoltre, dimostrava una maggiore frequenza di infezioni in quei soggetti con una storia clinica di infezioni urinari ricorrenti e in nessun caso si verificava l'abbandono dello studio per tale complicanza.
Negli stessi trial si evidenziava anche una forte associazione tra uso di dapaglifozin e infezioni micotiche genitali (4,1 e 5,7% nei trattati con 2,5-5 e 10 mg/die *vs* 0,9% del placebo), anche in questo caso la complicanza era più frequente in quelli con storia clinica di infezioni genitali ricorrenti [32 33].
In entrambe le review non appare una relazione dose-risposta tra farmaco e infezioni, anche le infezioni genitali risultavano lievi, facilmente trattabili e raramente comportavano l'abbandono dello studio; tuttavia i pazienti a cui viene proposta tale terapia vanno avvisati su tali possibili evenienze e istruiti rispetto alle possibilità di prevenzione e di riconoscimento dei sintomi specifici.

Carcinoma vescicale

Nei trial con dapaglifozin il cancro vescicale è riportato nello 0,17% dei casi rispetto allo 0,03% del placebo con insorgenza della malattia, in molti casi, dopo meno di un anno di trattamento, riducendo così la probabilità che la patologia sia direttamente correlata all'uso della glifozina; l'FDA (*Food and Drug Administration*) ha escluso l'associazione tra uso di dapaglifozin e cancro vescicale, anche per il numero di casi troppo basso, ma suggerisce di non usare il prodotto in soggetti con carcinoma vescicale attivo e usarlo con cautela in quei pazienti con una storia clinica di carcinoma della vescica [11].
Una recente metanalisi ha indagato l'associazione tra tumori e uso di inibitori di SGLT2 selezionando 46 studi, con una durata media di 61 settimane, che hanno arruolato complessivamente 34.569 pazienti e che hanno evidenziato 580 casi incidenti di tumore.
Gli inibitori di SGLT2, confrontati con altre molecole attive o placebo, non hanno mostrato un maggior rischio di tumori da tutte le cause (OR 3,87 con IC 95% 0,96-1,36), mentre si avrebbe un aumento del rischio di tumore vescicale in generale (OR 1,14 con IC 95% 1,48-10,08) e in particolare con empaglifozin (OR 4,49 con IC 95% 1,21-16,73).
La conclusione è che gli inibitori di SGLT2 non si associano a un aumentato rischio di tumori nel breve termine in diabetici tipo 2 [34].

Safety CV

Recentemente sono stati presentati (ADA 2017) i risultati dello Studio DEFENCE, trial multicentrico, prospettico, aperto, randomizzato, in cui si è valutato l'effetto di dapaglifozin sulla funzione endoteliale di diabetici tipo 2 [35].
Sono stati randomizzati 80 diabetici tipo 2 con HbA_{1c} tra 6 e 8% a ricevere 750 mg di metformina più 5 mg di dapaglifozin oppure 1500 mg di metformina per 16 settimane; la funzione endoteliale è stata misurata valutando la dilatazione flusso mediata (partendo dal presupposto che la funzione endoteliale delle arterie periferiche è strettamente correlata alla funzione coronarica; con questa tecnica non invasiva, che utilizza ultrasuoni in B mode, si misura il cambiamento percentuale nel diametro dell'arteria brachiale durante un periodo di iperemia reattiva dopo ischemia).
È stata inoltre valutata la modifica rispetto al basale di marker del controllo glicemico, assetto lipidico, composizione corporea e marker di stress ossidativo.
La dilatazione flusso mediata nei diabetici con $HbA_{1c} > 7\%$ migliorava significativamente nel gruppo trattato con dapaglifozin (1,05 ± 2,59% *vs* -0,94 ± 2,39% $p < ,05$) rispetto ai diabetici trattati con sola metformina.
Entrambi i gruppi mostravano una significativa riduzione dell'emoglobina glicata, glicemia a digiuno e glucagonemia, nonché del peso corporeo, mentre nel solo gruppo dapaglifozin si riducevano significativamente i marker di stress ossidativo (8O HdG urinari 0,63 ± 1,82 *vs* 1,13 ± 2,17 ng/mg $p < ,001$).
Si tratta quindi del primo studio che dimostra un effetto positivo di dapaglifozin sulla progressione dell'arteriosclerosi.
Sempre all'ADA 2017 sono stati presentati i primi dati dello studio CVD REAL [30 36]), in cui si è valutata la safety in "real world" degli inibitori di SGLT2, compreso dapaglifozin; si tratta di uno studio multicentrico, retrospettivo, osservazionale, non di intervento, condotto in sei paesi e che ha raccolto i dati di circa 1,4 milioni di diabetici dal momento in cui hanno iniziato ad assumere SGLT2 inibitori o altri farmaci antidiabete per 4-5 anni.
CVD REAL è stato condotto negli USA (840.000 pazienti), Gran Bretagna (81.000 pazienti), Germania (26.000 pazienti), Svezia (210.000 pazienti), Norvegia (111.000 pazienti) e Danimarca (130.000 pazienti).
Lo studio evidenzia che il trattamento con inibitori di SGLT2, rispetto ad altri ipoglicemizzanti, si associa a un minor rischio di scompenso cardiaco (SC) e morte, suggerendo che i benefici osservati nei diabetici tipo 2 con empaglifozin sono applicabili all'intera classe di farmaci glicosurici.
Un'analisi di due paesi comprendente più di 30.000 pazienti diabetici tipo 2, mostrava una significativa riduzione di ospedalizzazioni per nefropatie (62% con $p < 0,001$), SC (37% con $p < 0,001$) e morte per tutte le cause (27% con $p = 0,003$) nei soggetti trattati con dapaglifozin *vs* inibitori di DPP-4 [37].
Un'altra analisi dai dati di tre paesi partecipanti al CVD REAL, com-

prendente circa 100.000 pazienti con diabete tipo 2, ha mostrato una significativa riduzione della morte CV del 47% ($p < 0,001$) e dell'ospedalizzazione per SC del 30% ($p < 0,001$) nei trattati con inibitori di SGLT2 rispetto ad altri farmaci antidiabete [38].
Nella coorte scandinava del CVD REAL (Svezia, Norvegia e Danimarca) 10.227 diabetici trattati con dapaglifozin sono stati confrontati con 30.681 pazienti che assumevano inibitori DPP-4; l'età media era 61 anni e il 23% aveva cardiopatia ischemica [39]. Dapaglifozin è risultato associato a un significativo più basso rischio di MACE (morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatale), SC e mortalità per tutte le cause rispetto agli inibitori DPP-4: rispettivamente HRs 0,79 (95% IC 0,67-0,94), 0,62 (95% IC 0,50-0,77) e 0,59 (95% IC 0,49-0,72).
Si è evidenziata inoltre una minore incidenza (anche se non significativa) di infarto miocardico, ictus e mortalità CV: rispettivamente HRs 0,91 (95% IC 0,72-1,16), 0,79 (95% IC 0,61-1,03) e 0,76 (95% IC 0,53-1,08); non era osservata alcuna ipoglicemia severa.
I dati definitivi relativamente ai possibili vantaggi derivanti dall'uso di dapaglifozin sul rischio CV, morte e ospedalizzazione per SC si avranno comunque con la pubblicazione dello studio DECLARE nel 2019; si tratta di un trial multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'effetto di dapaglifozin 10 mg/die sull'incidenza di morte CV, infarto miocardico e ictus in diabetici tipo 2 ad alto rischio CV [40].

Altri aspetti di sicurezza

Rispetto al problema "amputazioni", i pazienti trattati con dapaglifozin non presentavano un eccesso di rischio, con una percentuale dello 0,1% nel gruppo trattato rispetto allo 0,2% nel gruppo di controllo [36]; questo dato è confermato anche nella *pooled analysis* di Jabbour et al. [29].
Nello stesso lavoro [29] si evidenzia che il numero di fratture nei pazienti trattati con dapaglifozin è inferiore rispetto al gruppo placebo (0,3% *vs* 0,7%).

Conclusioni

Dapaglifozin si è dimostrato efficace sia in monoterapia, che in associazione ad altri ipoglicemizzanti orali, contribuisce a controllare il peso corporeo e non presenta rischio di ipoglicemia, sembra esercitare un effetto antiaterogeno e cardioprotettivo; è anche efficace nel ridurre la posologia insulinica ed è ben tollerato, nonostante la maggiore incidenza di infezioni soprattutto del tratto genitale, e non incrementa il rischio di neoplasie.

Bibliografia

1 SID-AMD. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito - 2016* (www.standarditaliani.it).

2 Stark Casagrande S, Fradkin J, Saydah S, et al. *The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010*. Diabetes Care 2013;36:2271-9.

3 Fowler M. *Pitfalls in outpatient diabetes management and inpatient glycemic control*. Clinical Diabetes 2011;29:79-85.

4 UK Prospective Diabetes Study. *Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years*. BMJ 1995;310:83-8.

5 UK Prospective Diabetes Study. *Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Diabetes 1995;44:1249-58.

6 Wright E. *Renal Na+-glucose cotransporters*. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-8.

7 Wright E, Turk E. *The sodium/glucose cotransport family SLC5*. Eur J Physiol 2004;447:510-8.

8 Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. *Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects.* Clin Pharmacol Ther 2009;85:520-6.

9 Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Obes Metab 2011;13:357-65.

10 Defronzo R, Hompesch M, Kasichayanula S, et al. *Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2013;36:3169-76.

11 Bristol-Myers Squibb Company. *Farxiga*. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company 2014.

12 Kasichayanula S, Liu X, Shyu W, et al. *Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects*. Diabetes Obes Metab 2011;13:47-54.

13 Ferrannini E, Ramos S, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise.* Diabetes Care 2010;33:2217-24.

14 Bailey C, Iqbal N, T'joen C, et al. *Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range.* Diabetes Obes Metab 2012;14:951-9.

15 List J, Woo V, Morales E, et al. *Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2009;32:650-7.

16 Henry R, Murray A, Marmolejo M, et al. *Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial*. Int J Clin Pract 2012;66:446-56.

17 Bailey C, Gross J, Pieters A, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;375:2223-33.

18 Nauck M, Del Prato S, Meier J, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin.* Diabetes Care 2011;34:2015-22.

19 Del Prato S, Nauck M, Rohwedder K, et al. *Long-term efficacy and safety of add-on dapagliflozin vs add-on glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: 2-year results.* Diabetologia 2011;54(Suppl 1):A852.

20 Strojek K, Yoon K, Hruba V, etr al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial.* Diabetes Obes Metab 2011;13:928-38.

21 Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. E*xenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial.* Lancet 2016;4:1004-16.

22 Jabbour S, Hardy E, Sugg J, et al. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study.* Diabetes Care 2014;37:740-50.

23 Zhang L, Feng Y, List J, et al. *Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight.* Diabetes Obes Metab 2010;12:510-6.

24 Wilding J, Woo V, Rohwedder K, et al.; for the Dapagliflozin 006 Study Group. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years.* Diabetes Obes Metab 2014;16:124-36.

25 Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus*. Cardiovasc Diabetol 2015;14:142-55.

26 Wilding J, Norwood P, T'joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.

27 Weber M, Mansfield T, Alessi F, et al. *Effects of dapagliflozin on blood pressure in diabetic patients with hypertension inadequately controlled by a renin-angiotensin system blocker*. Presented at the Annual Meeting of the American Heart Association (AHA),16-20 November 2013; Dallas, TX (poster 2095).

28 Kasichayanula S, Liu X, Pe Benito M, et al. *The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus.* Br J Clin Pharmacol 2013;76:432-44.

29 Jabbour S, Seufert J, Scheen A, et al. *Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials*. Diabetes Obes Metab 2017;Sep 26. doi: 10.1111/dom.13124.

30 Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)* Circulation 2017;136:249-59.

31 Geerlings S. *Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment.* Int J Antimicrob Agents 2008;31(Suppl 1):S54-7.

32 Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. J Diabetes Complications 2013;27:473-8.

33 Johnsson K, Ptaszynska A, Schmitz B, et al. *Vulvovaginitis and balanitis in patients with diabetes treated with dapagliflozin*. J Diabetes Complications 2013;27:479-84.

34 Tang H, Dai Q, Shi W, et al. *SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Diabetologia 2017;Jul 19. Doi: 10.1007/s00125-017-4370-8.

35 American Diabetes Association, 77th Scientific Sessions, 2017 June 9-13.

36 Jabbour S, Seufer J, Scheen A, et al. *Safety update on dapagliflozin (DAPA) across the phase 2b/3 clinical trial program*. American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 1263-P).

37 Norhammar A, Eriksson JW, Bodegard J, et al. *Dapagliflozin is associated with lower risk of hospitalisation for kidney disease, heart failure and all-cause death compared to DPP-4i: CVD-REAL Nordic*. American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 165-LB).

38 Birkeland K, et al. *SGLT-2i is associated with lower risk of mortality and heart failure compared to other glucose lowering drugs: A three-country analysis*." American Diabetes Association Scientific Sessions 2017 (abstract 1205-P).

39 Persson F, Nystrom T, Jorgensen ME, et al. *Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study.* Diabetes Obes Metab 2017;Aug 3. Doi: 10.1111/dom.13077.

40 *Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events*. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01730534.

MEDIA 2017;17:208-213

Conferme dalla Real Life dell'efficacia e Sicurezza della classe delle Glifozine note come Inibitori dell'SGLT2

Un punto a favore di dapaglifozin

Fabrizio Querci

UOS Diabetologia , ASST Bergamo Est, P.O. Alzano Lombardo

Parole chiave

SGLT2 e 1
Dapaglifozin
Glifozine

Introduzione

La fisiopatologia del diabete mellito tipo 2 negli ultimi anni è passata dal comprendere il cosiddetto "triumvirato ", e cioè fegato, tessuto muscolare e tessuto epatico, all'*ominous octet* di De Fronzo. Nell'ambito di questi otto difetti, il rene come regolatore dell'omeostasi glucidica ha raccolto sempre più l'interesse dei ricercatori, anche sulla base di acquisizioni derivanti dallo studio di malattie ereditarie benigne.

Come noto il rene contribuisce al mantenimento del glucosio entro il range di normalità producendo, filtrando e riassorbendo il glucosio, entro il limite di 180 g/die tramite il tubulo contorto prossimale, grazie a due proteine di trasporto, una faciliatoria di tipo passivo, i Gluts, l'altra attiva come cotrasportatore di sodio e glucosio, SGLTs; di queste proteine ne esistono una a bassa capacità, presente anche a livello dell'intestino tenue, SGLT1, l'altra ad alta capacità, SGLT2, in grado di riassorbire circa il 90% del glucosio filtrato. Nel diabetico, questa capacità di riassorbimento aumenta, contribuendo al mantenimento dell'iperglicemia.

Lo studio di malattie ereditarie benigne come la glicosuria renale, che non comportano particolari problematiche cliniche, ha ribaltato il concetto di glicosuria, segno di scompenso metabolico, come ritenuto fino a qualche anno, portando a considerare la glicosuria come fenomeno di salvaguardia dell'organismo verso la glucotossicità cellulare, per cui farmaci che accentuavano questo fenomeno sono entrati nella sperimentazione clinica.

Il capostipite degli SGLT2i è la florizina, nota dall'800, estratta dalla corteccia dell'albero di melo e in grado di provocare glicosuria. La scarsa biodisponibiltà e gli effetti avversi gastrointestinali hanno portato allo sviluppo di derivati molto più selettivi, che hanno superato tutte le fasi di sperimentazione fino a ottenere l'autorizzazione alla commercializzazione, nel novembre 2012 con dapaglofizin dall'*European Medicines Agency* (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel gennaio 2014, seguito da canaglifozin nel 2013 e da empaglifozin nell'agosto 2014. Altri inibitori dell'SGLT2 sono in fase di sperimentazione.

Farmacocinetica farmacodinamica e indicazioni cliniche

I SGLT2 inibitori sono farmaci assunti per via orale con buona biodisponibilità, compresa fra il 65-75%, agiscono a pieno regime entro 2 ore e

Indirizzo per la corrispondenza

FABRIZIO QUERCI
fabrizio.querci@tiscali.it

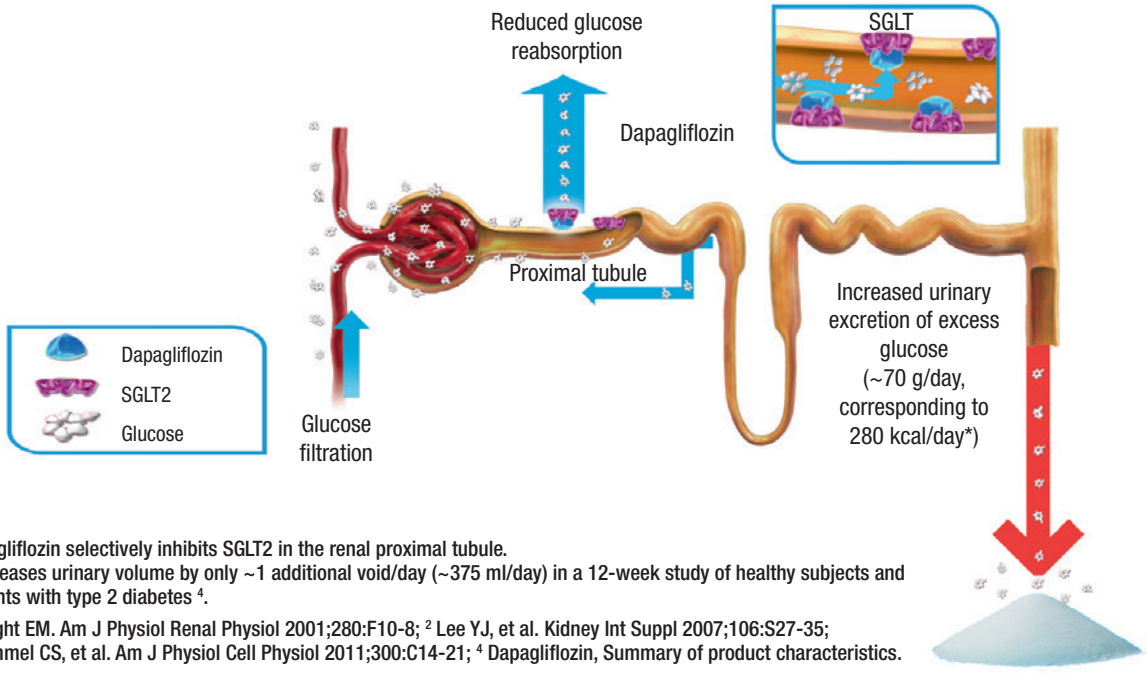


Figura 1.
Dapagliflozin: a novel insulin-independent approach to remove excess glucose [1-3].

hanno un'emivita di circa 10-12 ore, sono metabolizzati prevalentemente per glucuronidazione e solo in minima parte dal citocromo P450, non hanno quindi interazioni farmacologiche significative. Il canaglifozin a dosi massimali, 300 mg, ha un effetto sui SGLT1 intestinali, potendo inibire anche in quella sede il riassorbimento del glucosio, ma nello stesso tempo può provocare effetti collaterali intestinali.
Gli SGLT2 sono stati studiati sia in monoterapia, con una capacità

Tabella I. Similarities and differences between SGLT2 inhibitor CVOTs (1). In addition to the EMPA-REG OUTCOME trial, two other SGLT2 inhibitors, canagliflozin and dapagliflozin, are investigating the same endpoints but in different (CANVAS in 2017) and also broader populations (DECLARE in 2019).

	EMPA-REG [1]	(CANVAS + CANVAS-R) [2]	DECLARE [3*]
N	7020 (EMPA, 4687; PBO, 2333)	10,143 (CANA, 5794; PBO, 4349)	17,276
Interventions	EMPA/PBO (1:1:1) (10 mg, 25 mg, PBO)	CANA/PBO (1:1:1) (100 mg, 300 mg, PBO)	DAPA/PBO (1:1) (10 mg, PBO)
Key inclusion criteria	• HbA_{1c} ≥ 7% and < 10% • eGFR > 30 mL/min • Age ≥ 18 years • Secondary prevention (99%) - Previous CV event	• HbA_{1c} ≥ 7% and ≤ 10.5% • eGFR > 30 ml/min • Primary prevention: ~35% - ≥ 2 CV risk factors • Secondary prevention: ~65% - Established vascular complications	• T2DM uncontrolled • Primary prevention - Multiple risk factors • Secondary prevention - Established vascular complications
Primary endpoint	MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke)	Pooled MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke) from CANVAS & CANVAS-R	MACE (CV death, non-fatal MI, non-fatal ischemic stroke) Co-primary: HHF + CV mortality

CANA: canagliflozin; CV: cardiovascular; DAPA, dapagliflozin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EMPA, empagliflozin; HHF, hospitalization for heart failure; MACE: major averse cardiovascular events; PBO: placebo; T2DM: type 2 diabetes mellitus mellitus.

[1] Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28; [2] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629; [3] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534; [4] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881.

di riduzione della HbA_{1c} tra lo 0,6 e 1,2%, che in associazione a metformina, pioglitazone, sulfaniluree, DPP-IV inibitori e insulina, mantenendo efficacia clinica in studi condotti fino a 104 settimane. La capacità di ridurre la glicemia non si accompagna a episodi di ipoglicemia, salvo non vengano associati farmaci ipoglicemizzanti a rischio ipoglicemia come le sulfaniluree e l'insulina.

Ma la vera innovazione clinica che questi farmaci hanno introdotto, con un meccanismo di azione insulinoindipendente, non è solo la capacità di ridurre la glicemia, bensì quella di provocare perdita di peso e calo pressorio. La diuresi osmotica provocata dalla perdita di glucosio e sodio è verosimilmente responsabile della rapida perdita di peso iniziale, ma è la perdita calorica con il glucosio escreto nelle urine, calcolata tra le 200-300 kcal die, a provocare il calo di peso a lungo termine La perdita di peso media varia tra 1,6, 3, 3,7 kg, con effetto mantenuto a lungo termine, in studi controllati fino a 208 settimane.

La diuresi osmotica è senz'altro maggiormente responsabile del calo pressorio sia sistolico che diastolico, con effetti altamenti positivi nel controllo dell'ipertensione arteriosa, frequentemente associata al diabete, con effetti positivi sul compenso di circolo, tanto da far proporre alla società scientifica cardiologica ESC l'utilizzo nel trattamento dello SC dei pazienti diabetici, sulla base dei risultati dello studio di sicurezza cardiovascolare (CV) EMPAREG-OUTCOME, in cui è stato studiato l'empaglifozin.

Il principale effetto collaterale dell'uso dei SGLT2 è il possibile aumento del rischio di infezione delle vie urinarie, ma soprattutto delle micosi genitali, presenti nella mia casistica personale in % superiori al 10%, mentre gli studi clinici parlano del 5%; peraltro tali effetti in genere sono responsivi alla terapia specifica e raramente comportano la sospensione del farmaco. Da monitorare nel tempo i possibili effetti secondari alla perdita di volume, per il possibile rischio tromboembolico secondario all'aumento dell'ematocrito, che può raggiungere il valore di 55 con HB di 18, mentre rarissimi sono i casi di ematocrito superiore a 60. Tuttavia gli studi clinici con tutti i SGLT2 disponibili non hanno evidenziato un aumento degli eventi tromboembolici. Episodi ipotensivi sono stati segnalati in pazienti anziani con lieve insufficienza renale in terapia con diuretici dell'ansa, per cui specie in questi soggetti va mantenuta un'adeguata idratazione e monitorata la volemia in caso di malattie intercorrenti con effetti sull'emodinamica. Dagli studi di registrazione, non sono segnalate interferenze sul metabolismo osseo, ne in particolare un aumento di fratture anomale. L'insufficienza epatica lieve e moderata non sembra essere una controindicazione all'uso di SGLT2 I, mentre l'insufficienza renale cronica con eGFR < 60 ml/min, sconsiglia l'uso degli SGLT2i non per il temporaneo calo del valore di creatinina, ma per una progressiva riduzione dell'effetto farmacologico con il calo del eGFR, anche se la sottoanalisi dello studio EMPAREG-OUTCOME sembra dimostrare addirittura un effetto protettivo sulla perdita della funzionalità renale, per cui la questione rimane aperta. L'uso delle glifozine nei pazienti anziani dagli studi clinici e dalla attuale pratica clinica, non presenta particolari precauzioni, diverse da quelle adottate normalmente nei confronti di pazienti con pluripatologie e fisiologica riduzione della funzionalità epatorenale.

In definitiva le glifozine o SGLT2 sono farmaci efficaci ben tollerati, che possono essere considerati una svolta epocale nella terapia del diabete mellito tipo 2, dal punto di vista fisiopatologico associabili a tutti gli altri ipogicemizzanti orali disponibili. In Italia l'agenzia regolatoria del farmaco AIFA attualmente ne prevede la rimborsabilità solo in associazione con metformina e/o insulina.

Tabella II. Similarities and differences between SGLT2 inhibitor CVOTs (2). To complement current and future CVOTs, CVD-REAL results suggest a class effect of SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin, on associated reductions in risk of HHF and ACD applicable to a broad population of T2DM patients in the real clinical setting.

	EMPA-REG [1]	(CANVAS + CANVAS-R) [2]	DECLARE [3*]
Primary endpoint power	Powered 80% (2-sided 95,02%) for 21.5% relative risk reduction	CANVAS: Powered 80% for 25% risk reduction CANVAS-R: Powered > 90% (2-sided p = 0.05) for 22% risk reduction	Powered for non-inferiority Powered 5% for 15% risk reduction
Important secondary endpoints	4P-MACE (3P-MACE with hospitalization for unstable angina), HHF, microvascular composite, micro- and macroalbuminuria	Fasting insulin secretion (HOMA-B, pro-insulin:insulin ratio), regression of albuminuria, urinary albumin/creatinine ratio	Renal composite endpoint (sustained ≥ 40% decrease in eGFR to eGFR < 50 mL/min/1.73 m^2 and/or ESKD and/or renal or CV death), all cause mortality
Estimated median follow-up	~3.1 years	CANVAS: 6-7 years CANVAS-R: 3 years	~4.5 years

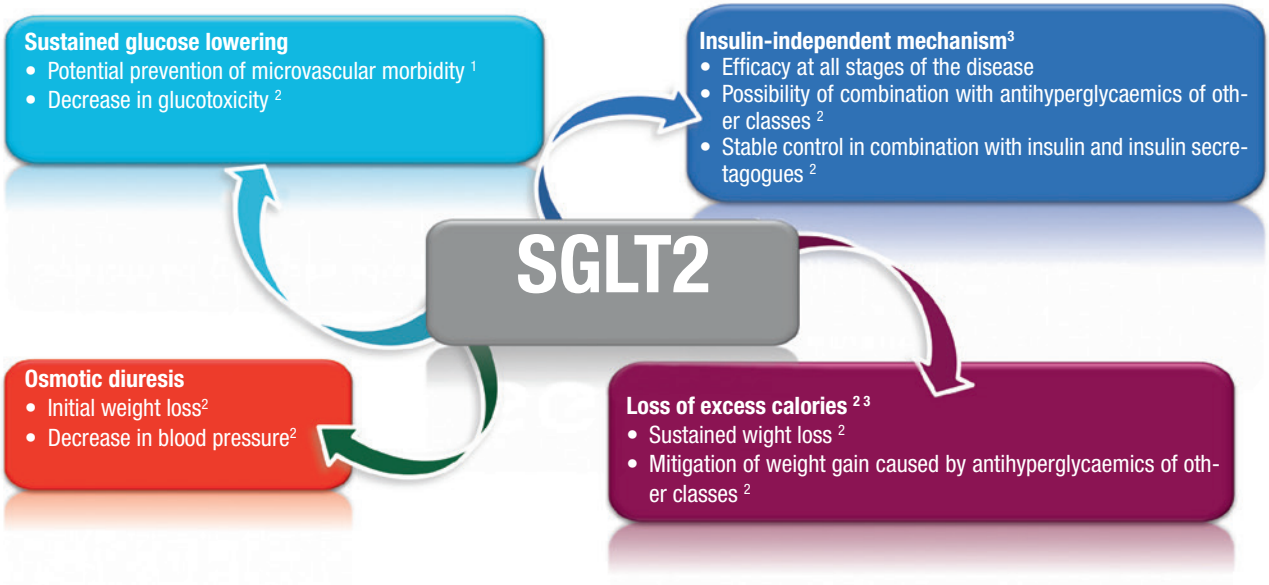
[1] Zinman B et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28; [2] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629; [3] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534; [4] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881.

3P: 3-point; 4P: 4-point; ACD: all-cause death; CV: cardiovascular; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESKD: end stage kidney disease; HHF: hospitalization for heart failure; HOMA-B: homeostasis model assessment for β-cell function; MACE: major adverse cardiovascular events.

Sicurezza CV

Dal 2008 le agenzie regolatorie del farmaco internazionali FDA ed EMA richiedono, per mantenere la commercializzazione di nuovi farmaci per la cura del diabete, oltre agli studi di efficacia e sicurezza sul farmaco, derivanti dagli RCT, anche degli studi osservazionali sulla sicurezza CV. Gli studi SAVOR-TIMI, EXAMINE, ELIXA, TECOS, EXSCEL in ordine di apparizione hanno dimostrato un buona sicurezza nell'uso prolungato degli DPP-IV e dei GLP1 agonisti (saxagliptin, alogliptin, lixisenatide, sitagliptin ed exenatide, LAR). Questi farmaci non aumentano il rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità CV rispetto al placebo, sono cioè neutri. Gli unici GLP1 RA che hanno dimostrato effetti protettivi a livello CV sono la liraglutide con lo studio LEADER e la semaglitude con lo studio SUSTAIN. Ma tornando alle nostre glifozine, già dall'EASD del 2015 la presentazione dello studio EMPA-REG OUTCOME, pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, sull'uso di un inibitore dell'SGLT2, l'empaglifozin, su circa 7000 pazienti in tre anni, ha permesso di dimostrare non solo la sicurezza CV ma addirittura la capacità di questo farmaco di ridurre del 14% i principali eventi avversi (MACE) e soprattutto del 38% la mortalità CV in soggetti diabetici ad alto rischio di eventi cardiovascolari, riducendo in modo efficace anche i ricoveri per scompenso cardiaco (SC) (35%) e la mortalità per tutte le cause (30%) e una riduzione del 39% della pregressione della nefropatia cronica. Dato impressionante, in quanto il rilievo statistico ha permesso di evidenziare che il NTT, cioè il numero di pazienti da trattare per risparmiare una morte CV era di 30 per 5 anni dallo studio 4S per la statina simvastatina, di 56 per 5 anni per l'aceinibitore ramipril dallo studio HOPE, mentre era di 39 in tre anni per l'empaglifozin, nello studio EMPAREG_OUTCOME.

Ovviamente anche le altre aziende produttrici di inibitori dell'SGLT2 non sono state a guardare, cercando di confermare questo dato come effetto di classe, allestendo quindi studi di sicurezza CV. In particolare il CANVAS, (*Canaglifozin Cardiovascolar Assessment Study*), recentemente presentato al 77th ADA 2017 di San Diego, ha confermato questa capacità preventiva di eventi cardiovascolari utilizzando canaglifozin in un grande studio clinico randomizzato. In particolare confrontando i risultati CANVAS con quelli dell'EMPA-REG, si può confermare un effetto di classe, anche se alcuni dei componenti dell'endpoint composito primario erano risultati diversi tra i gruppi. Il CANVAS ha reclutato pazienti con e senza MCV presentando dati che sostengono un effetto del farmaco a livello nella prevenzione primaria. Quindi i risultati dello studio CANVAS, in generale, supportano quelli di EMPA-REG, confermando i benefici cardiovascolari e renali di tale classe di farmaci. Ci sono alcune differenze in termini di componenti di MACE tra i farmaci, ma ciò può essere il risultato di variabili, di metodologia di studio, di variazioni di caratteristiche dei pazienti o di alcune differenze intrinseche tra i due farmaci. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, i risultati CANVAS indicano un beneficio su MCV in quei partecipanti con solo fattori di rischio, ma non con MCV nota. Infine, i dati nuovi fatti emergere dal CANVAS sono quelli di un aumento delle amputazioni e delle fratture, che non sono state



[1] Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577-89; [2] Neumiller JJ. Drugs 2010;70:377-85; [3] Lo MC, et al. Am J Ther 2010 [Epub ahead of print]

Figura 2.
Treatment with an SGLT2 inhibitor: clinical benefits in type 2 diabetes mellitus.

osservate nell'EMPA-REG e restano preoccupanti. Come tali risultati impatteranno sull'utilizzo futuro del canaglifozin, rimane una questione aperta.

Riguardo al dapaglifozin la sicurezza CV è ancora sotto indagine con lo studio di outcome DECLARE-TIMI 58, che si propone l'ambizioso progetto di valutare oltre 17.000 pazienti diabetici tipo 2 con età superiore a 40 anni, ad alto rischio CV o con pregressi eventi cardiovascolari, valutando dopo un periodo di osservazione di circa 4,5 anni, con un braccio di pazienti senza eventi precedenti e quindi in prevenzione primaria, l'endpoint primario riguardante gli eventi cardiovascolari maggiori, infarto, ictus non fatali e mertalità CV e come endpoint secondario la mortalità per tutte le cause, l'ospedalizzazione per scompenso, e la variazione di peso.

Ma andando oltre gli studi clinici controllati l'efficacia e sicurezza di un farmaco si può valutare nella pratica clinica quotidiana, nella real life su grandi numeri, e questo che emerge dallo studio CVD-REAL, presentato all'*American college of Cardiology* nel marzo 2017. È il primo grande studio multinazionale retrospettivo osservazionale che ha interessato 6 nazioni per un totale di 300.000 pazienti con follow-up di circa 200.000 per anno, in cui si sono valutati gli outcome cardiovascolari e in particolare lo SC e la morte per tutte le cause in pazienti diabetici che iniziavano una terapia con inibitori dell'SGLT2 confrontati con altri diabetici tipo 2 che iniziavano altre terapie ipoglicemizzanti. La maggior parte dei pazienti all'inizio dello studio non avevano una storia clinica di eventi cardiovascolari, i risultati ottenuti erano significativi anche dopo rivalutazione statistica di variabili concomitanti, e i risultati erano sovrapponibili in tutte le nazioni interessate dallo studio, pur diverse per localizzazione geografica, per tipo di assistenza sanitaria, e per differente SGLT2 inibitore prescritto. Il CVD-REAL study ha dimostrato nella pratica clinica quotidiana che i pazienti che assumevano un SGLT2i andavano incontro a una riduzione del 39% del rischio di SC e a una riduzione del 51% della morte per tutte le cause, rispetto ai pazienti diabetici che assumevano nello stesso periodo altri ipoglicemizzanti orali. Specialmente l'utilizzo di dapaglifozin ha rafforzato queste evidenze rispetto agli altri SGLT2, suggerendone l'uso precoce nel trattamento del diabete mellito tipo 2. La valutazione del sottogruppo CVD-REAL Nordic, presentata recentemente alll'EASD 2017 di Lisbona, ha permesso infine di affermare che l'uso di dapaglifozin confrontato con i DPP-IVi è in grado di ridurre il rischio di peggioramento della funzionalità renale, di SC e di morte per tutte le cause, proponendo quindi i SGLT2 e in particolare il dapaglifozin,come terapia del diabete tipo 2 di seconda linea subito dopo lo metformina.

Bibliografia di riferimento

Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet 2010;375:2223-33.

Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. *Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis.* Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:709-17.

Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. *Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin.* Diabetes Obes Metab 2014;16:159-69.

Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TW, et al. *Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in highrisk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension.* Diabetes Care 2015;38:1218-27.

Center for Drug Evaluation and Research (CDER). *Guidance for industry: diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008.* www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf (accessed 10 Oct 2017).

Clinicaltrials.gov. *Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI 58).* https:// clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT01730534 (accessed 08 oct 2019).

European Medicines Agency. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus, 2012.* www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_ guideline/2012/06/WC500129256.pdf (accessed 10 Oct 2017).

Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. *Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Diabetes Care 2010;33:2217-24.

D Fitchett Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, et al. *Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial.* Int J Clin Pract 2012;66:446-56.

Holman RR, Sourij H, Califf RM. *Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes.* Lancet 2014;383:2008-17.

Kosiborod M, Cavender M, Norhammar A, et al.,; on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. *Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs.* The CVD-REAL Study 0.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.

Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. *SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials.* Diab Vasc Dis Res 2015;12:90-100.

Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, et al. *Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Diabetes Care 2014;37:740-50.

Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. *Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control.* Kidney Int 2014;85:962-71.

List JF, Woo V, Morales E, et al. S*odium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes.* Diabetes Care 2009;32:650-7.

Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. *Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial.* Diabetes Care 2011;34:2015-22.

Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al, *Dapagliflozin compared to DPP-4 inhibitors is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic): a multinational observational study.* Diabetes Obes Metab 2017 Aug 3. Doi: 10.1111/dom.13077 [Epub ahead of print].

Rosenstock J, Vico M, Wei L, et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA(1c), body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy.* Diabetes Care 2012;35:1473-8.

Strojek K, Yoon KH, Hruba V, et al. *Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebocontrolled trial.* Diabetes Obes Metab 2011;13:928-38.

Wilding JP, Norwood P, T'Joen C, et al. *A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment.* Diabetes Care 2009;32:1656-62.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* N Engl J Med 2015;373:2117-28.

MEDIA 2017;16:214-218

Diabete e Decadimento Cognitivo

Marco Di Mauro, Carmelo D'Urso, Maurizio Di Mauro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Introduzione

Il diabete mellito rappresenta, oggi, uno dei principali problemi per la sanità a livello globale. I sistemi sanitari di tutto il mondo, infatti, si trovano ad affrontare un crescente problema di carattere sociale ed economico per la grande prevalenza di pazienti coinvolti e per l'alto costo che il trattamento della patologia e delle sue complicanze richiede. Oltre agli effetti dannosi su cuore, encefalo e organi periferici, come rene, occhi e fibre nervose, un'importante e crescente complicanza della patologia diabetica coinvolge il sistema cognitivo, responsabile di differenti quadri di demenza.
Vi sono forti evidenze che dimostrano come i pazienti diabetici abbiano un rischio di sviluppare quadri di demenza di Alzheimer e demenza vascolare molto più alti rispetto alla popolazione generale.
Gli attori principalmente coinvolti nella patogenesi del decadimento cognitivo legato al diabete sembrano essere le complicanze acute (iper- e ipoglicemia), l'insulino-resistenza e la vasculopatia.

Sistema cognitivo e demenza

La demenza è un disturbo che coinvolge il sistema cognitivo, rendendosi responsabile di una progressiva riduzione delle funzioni intellettive precedentemente acquisite, come capacità di memoria e di pensiero, e, altresì, alterazioni del comportamento del soggetto coinvolto (Tab. I).
Il deterioramento cognitivo ha ripercussioni negative sullo svolgimento delle normali attività quotidiane, con un notevole impatto non solo sulla vita di chi ne è affetto ma anche su quella dei suoi *caregivers*.

Tabella I. Alterazioni del sistema cognitivo più frequenti in pazienti diabetici tipo 1 e 2.

Diabete tipo 1	Diabete tipo 2
Attenzione	Memoria
Memoria	Velocità psicomotoria
Apprendimento	Funzioni esecutive
Efficienza psicomotoria	Velocità di processamento
Problem solving	Funzionalità motrici complesse
Vocabolario	Fluidità verbale
Intelligenza generale	Attenzione
Abilità visuocostruttive	Depressione
Percezione visuale	
Flessibilità mentale	
Funzioni esecutive	

Indirizzo per la corrispondenza

MARCO DI MAURO
marco.dimauro@unict.it

Il 60-70% delle forme di demenza è rappresentato dall'Alzheimer, che riconosce una patogenesi metabolica: l'alterato metabolismo della proteina progenitrice della amiloide (APP), associato allo stress ossidativo e ad alterazioni della proteina Tau, porterebbe a un'aumentata sintesi di ß-amiloide che, accumulandosi nel sistema nervoso centrale sotto forma di placche, determinerebbe un effetto tossico sui neuroni e sulle loro sinapsi.
Le demenze di origine vascolare rappresentano la seconda forma più comune, con un tasso che varia dal 10 al 20% delle restanti forme (Tab. II).
Nella patologia diabetica i frequenti sbalzi glicemici, con i conseguenti insulti cerebrali legati alla vasculopatia e alla sofferenza neuronale, concorrono a produrre un danno cronico e progressivo alle strutture encefaliche. Il cervello va incontro, così, a un progressivo deterioramento, documentato anche alle immagini radiologiche (Fig. 1), con una atrofia che si fa sempre più marcata via via che il danno si perpetua nel tempo.
Il risultato è una perdita delle funzioni cognitive che si manifesta tipicamente in tre fasi: una prima, precoce, in cui il soggetto dimentica le parole, perde la cognizione temporale e talvolta non riconosce ambienti a esso familiari; una fase intermedia, in cui oltre all'incapacità di riconoscere persone e ambienti prima familiari, manifesta alterazioni del comportamento e progressiva perdita delle capacità di prendersi cura di sé; una terza, infine, in cui vi è necessità di una totale assistenza domiciliare: ai disturbi comportamentali gravi si associa anche un'incapacità di svolgere funzioni motorie semplici come la deambulazione.

Tabella II. Classificazione delle demenze (da Alz.org).

Classificazione delle demenze	
Demenza di Alzheimer	60-80%
Demenza vascolare	10-20%
Altre demenze	< 10%
Demenza a corpi di Lewy	
Demenza combinata	
Demenza da Parkinson	
Demenza frontotemporale	
Demenza di Creutzfeldt-Jakob	
Demenza da Corea di Huntington	
Demenza da idrocefalo normoteso	
Demenza da sindrome di Wernicke-Korsakoff	

Il ruolo della vasculopatia

La vasculopatia rappresenta la principale causa di complicanza cronica a medio e lungo termine nel soggetto diabetico. La macro- e la microangiopatia, che coinvolgono rispettivamente i grossi e i piccoli vasi sanguigni, sono alla base delle patologie più comuni come l'infarto miocardico acuto e l'ictus, nonché retinopatia, nefropatia e neuropatia diabetica.

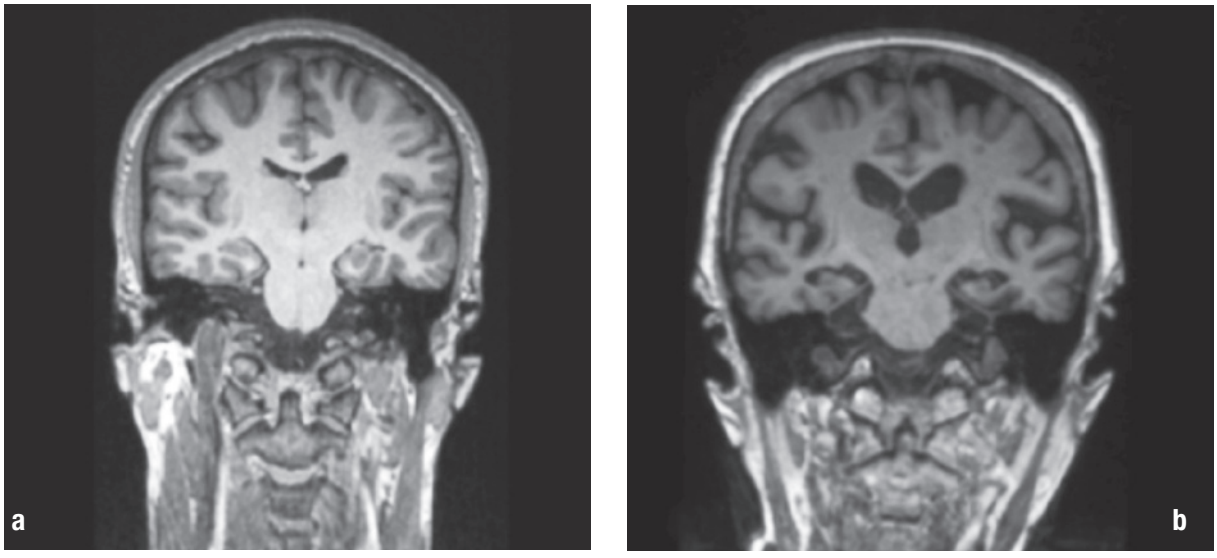


Figura 1.
L'immagine mostra la differenza alla risonanza magnetica (RM) tra due encefali, in sezione coronale T1, di: a) soggetto sano e b) soggetto con demenza di Alzheimer. Nella figura b) sono evidenti la riduzione della massa cerebrale e degli spazi liquorali rispetto al soggetto sano (da radiopaedia.org).

Iperglicemia, resistenza all'insulina e aumento degli acidi grassi liberi circolanti sono i principali attori coinvolti.
La complessa interazione tra questi tre fattori determina non solo un aumento dello stress ossidativo a livello dei grossi e piccoli vasi, ma anche un'alterazione dei meccanismi di compenso tra fattori endotelio-protettivi e fattori pro-infiammatori, pro-trombotici e vasocostrittori, responsabili del danno diretto sull'endotelio.
Da un lato l'iperglicemia favorisce la glicazione non enzimatica delle *Low Density Lipoprotein* (LDL), promuovendo di fatto l'aterosclerosi; dall'altro le stesse LDL, insieme ad altri fattori come ipertensione, fumo, familiarità ecc., sono capaci di causare un danno endoteliale concorrendo a determinare uno stato di stress ossidativo e infiammatorio cronico, col risultato di una progressiva disfunzione dell'endotelio a livello di tutti i tessuti.
La diretta conseguenza di ciò è la formazione della placca ateromasica, con le tipiche alterazioni endoteliali associate: a) riduzione della produzione di monossido d'azoto (NO), potente vasodilatatore endogeno, la cui riduzione favorisce i fenomeni di vasocostrizione; b) aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI), con potere favorente l'aggregazione; c) aumento dell'espressione dei fattori di adesione, come ICAM e VCAM, che determinano una maggiore adesività all'endotelio soprattutto da parte delle cellule monocitarie.
La riduzione del diametro interno e della riserva funzionale dei vasi di grosso e piccolo calibro ne sono il risultato finale, la cui conseguenza diretta è un'inadeguata perfusione tissutale e una conseguente riduzione della quota di ossigeno disponibile per le principali funzioni d'organo. A soffrirne maggiormente sono i distretti più irrorati, come l'encefalo, oltre a rene, occhio e cuore.
I soggetti diabetici più esposti a questo genere di alterazioni presentano pertanto, rispetto alla popolazione generale, un rischio fino a sei volte più alto di andare incontro a eventi cerebrovascolari acuti e cronici. Si assiste non solo a fenomeni come lo stroke, causato tipicamente da fenomeni ateroembolici, ma, come dimostrato in alcuni studi, anche a una riduzione della perfusione cerebrale in grado di influire sulla degenerazione della sostanza bianca encefalica.
Studi autoptici hanno rilevato in pazienti diabetici tipo 1 di lunga data numerose alterazioni cerebrovascolari tra cui degenerazione cerebrale, pseudocalcinosi e demielinizzazione dei nervi cranici e spinali.
Danni marcati di questo tipo non possono che ripercuotersi sui processi fisiologici del cervello, che risponderà con sempre maggiore difficoltà agli stimoli provenienti dall'esterno, contribuendo di fatto alla perdita delle principali funzioni cognitive.

Il ruolo dell'ipoglicemia

Il glucosio rappresenta per l'organismo il principale substrato energetico da cui ricavare energia di pronto utilizzo per lo svolgimento delle principali funzioni d'organo. Sebbene la maggior parte dei tessuti, in assenza di glucosio, sia in grado di ottenere energia da substrati differenti, come acidi grassi e corpi chetonici, gli organi glucosio-dipendenti come cervello, midollare del surrene, midollo, retina necessitano costantemente di glucosio per portare avanti i propri metabolismi energetici.
Diversi studi hanno dimostrato come il cervello, in stato di digiuno prolungato, sia in effetti capace di ricavare energia anche dai chetoni e da altre sostanze. Tuttavia, riduzioni repentine delle concentrazioni di glucosio nel sangue, come accade negli stati di ipoglicemia, non darebbero il tempo necessario alle strutture nervose di adattarsi alla condizione di stress.
Il controllo dell'omeostasi glicidica e delle funzioni cerebrali è garantito da due strutture: a) recettori neuronali dei neuroni gluco-sensibili, capaci di misurare la concentrazione plasmatica di glucosio cerebrale; b) astrociti, cellule di sostegno in grado di ricavare e fornire al cervello glucosio e lattato.
I neuroni gluco-sensibili traducono il valore di concentrazione di glucosio sanguigno in un segnale elettrico capace di informare le strutture cerebrali circa la quota di substrato energetico, al fine di modulare l'attività cerebrale sulla base delle riserve disponibili. Come avviene nelle cellule alfa e beta del pancreas, anche in questi particolari neuroni cerebrali l'alternarsi dell'attività eccitatoria e inibitoria garantisce l'omeostasi glicidica cerebrale.
Quando la riduzione della concentrazione ematica di glucosio è brusca, come avviene nell'ipoglicemia severa, questi neuroni andrebbero incontro a una sofferenza metabolica tale da far perdere le normali funzioni di controllo. Alcuni studi su modelli animali hanno altresì dimostrato che, nelle stesse condizioni, si assiste a un aumento delle aree di necrosi a livello ipotalamico e corticale, dove risiedono le strutture garanti dell'omeostasi glicidica.
Venendo a mancare un adeguato meccanismo di controllo e di modulazione, tutto il sistema entra in sofferenza. Già uno stato di ipoglicemia moderata ricorrente potrebbe condurre a una disfunzione sinaptica irreversibile, anche in assenza di necrosi. La conseguenza più importante è il progressivo declino del quoziente intellettivo, con riduzione persistente dei livelli cognitivi e, più in generale, un decadimento progressivo delle funzioni cerebrali superiori.

Il ruolo dell'insulino-resistenza

Per lungo tempo il cervello è stato considerato un organo del tutto insulino-indipendente, capace cioè di utilizzare il glucosio senza l'ausilio dell'insulina. Per quanto ciò sia ancora vero, vi sono numerose evidenze che dimostrano la presenza di recettori insulinici in diverse regioni cerebrali, il cui ruolo, tuttavia, rimane ancora sconosciuto.
Diversi studi hanno evidenziato, infatti, la presenza di recettori insulinici a livello del bulbo olfattorio, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, del cervelletto, della corteccia cerebrale e dell'amigdala in cervelli di topo.

Tabella III. Rischio di demenza in pazienti con diabete mellito (da Lu et al., mod. 2009, mod.).

Studio	Nazione Popolazione Età media Anni di follow-up	Criteri demenza	Demenza RR (95% IC)		
			Tutte	Alzheimer	Demenza vascolare
Ott et al.	Olanda 6370 anziani 11% con DM Età media: 68,9 FU: 2,1 anni	DSM-III (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,2-3,1)	2,0 (0,7-5,6)
Lunchsinger et al.	USA 1262 soggetti sani 20% con DM Età media: 75,6 FU: 4,3	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CJSAD (DVa)	-	1,3 (0,84-1,88)	3,4 (1,20-6,91)
Pella et al.	USA 2574 anziani di etnia Giapponese 35% con DM Età media: 77 FU: 3 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ARDA (DA) CADDTC (DVa)	1,5 (1,01-2,2)	1,8 (1,1-2,9)	2,3 (1,1-5,0)
Hassing et al.	Svezia 702 anziani 15% con DM Età media: 83 FU: 6-8 annni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	-	0,85 (0,36-2,02)	3,63 (1,35-9,76)
MacKnight et al.	Canada 5574 anziani 9% con DM Età media: 74 FU: 5 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) ICD-10 (DVa)	1,26 (0,90-1,76)	1,30 (0,83-2,03)	2,03 (1,15-3,57)
Xu et al.	Canada 1301 anziani 8,8% con DM Età media: 81 FU: 4,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,5 (1,0-2,1)	1,3 (0,9-2,1)	2,6 (1,2-6,1)
Akomolafe et al.	USA 2210 anziani 9,1% con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-IV (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) CADDTC (DVa)	1,20 (0,74-1,96)	1,15 (0,65-2,05)	0,81 (0,18-3,70)
Hayden et al.	USA 3264 over 65 10,5% con DM Età media: 70 FU: 12,7 anni	DSM-III-R (demenza) NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,56 (0,90-2,56)	1,33 (0,66-2,05)	2,33 (0,88-5,17)
Iris et al.	USA 2574 anziani 12,6% con DM Età media: 74,7 FU: 5,4 anni	Test neurofisiologici ed esame neurologico NINCDS-ADRDA (DA) NINDS-AIREN (DVa)	1,44 (1,03-2,01)	1,62 (0,98-2,67)	0,80 (0,30-2,09)

CADDTC: *California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center*; CJSAD: *Clinical Judgment for Stroke Associated Dementia*; DA: demenza di Alzheimer; DM: diabete mellito; DVa: demenza vascolare; FU: follow-up; IC: indice di confidenza; NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Associations*; NINDS-AIREN: *National Institute of Neurological and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*; RR: rischio relativo.

Sono state avanzate diverse supposizioni e sono numerosi gli studi in corso che stanno cercando di spiegare quale influenza l'insulina possa avere sul sistema nervoso centrale. Per quanto ancora le risposte siano poche, vi è una quantità crescente di studi che ha messo in relazione l'insulino-resistenza alla patogenesi della demenza di Alzheimer.
Questa patologia sembra infatti essere quasi due volte più frequente nei soggetti diabetici tipo 2 che nella popolazione non diabetica. Nei pazienti con Alzheimer è stato messo in luce un aumento della risposta insulinica a seguito di un carico di glucosio e una elevata concentrazione di insulina nel liquido cefalorachidiano, riconoscendo di fatto un ruolo importante alla resistenza insulinica nella sua patogenesi.
Il meccanismo attraverso cui l'insulina comporta alterazioni delle funzioni cognitive è tuttavia ancora sconosciuto.
Sono interessanti i risultati ottenuti da alcuni studi in cui soggetti con Alzheimer sono stati sottoposti a trattamento insulinico intra-nasale. Questa formulazione, capace di agire solo a livello centrale e non periferico, ha determinato un miglioramento della memoria verbale.
A riprova del possibile effetto dell'insulina sul sistema cognitivo, lo stesso trattamento è stato effettuato su soggetti di controllo per otto settimane e i risultati hanno riportato anche in essi un miglioramento dell'umore, della fiducia in se stessi, dell'attenzione nonché una riduzione del senso di fame.
La connessione tra resistenza insulinica e decadimento cognitivo potrebbe essere spiegata con tre possibili teorie: la prima è la condivisione di un medesimo pathway patogenetico, di origine infiammatoria, tra il diabete tipo 2 e la demenza di Alzheimer; una seconda potenziale potrebbe essere ricercata nella disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, causata dalla resistenza insulinica, responsabile del decadimento cognitivo; una terza, infine, potrebbe essere spiegata dalla promozione della formazione di placche senili che si manifesta nei soggetti insulino-resistenti.

Associazione tra diabete e declino cognitivo

L'associazione tra diabete mellito, sia tipo 1 sia tipo 2, e demenza è ormai ampiamente dimostrata da numerosi studi presenti in letteratura (Tab. III).
I dati finora pubblicati, relativi a pazienti diabetici confrontati con soggetti sani, hanno permesso di stabilire che il rischio a lungo termine di sviluppare declino cognitivo è maggiore del doppio nei soggetti con patologia diabetica rispetto ai soggetti non diabetici.
Anche lo stato di pre-diabete si configurerebbe come un fattore di rischio, con una maggiore predisposizione a sviluppare una forma di demenza anche se il diabete non dovesse manifestarsi mai in forma franca.
Fra i vari studi effettuati su diabete e decadimento cognitivo spiccano quelli di Wessels et al. e l'*Edinburgh Type 2 Diabetes Study*, che hanno chiarito ancor di più il rapporto tra alterazioni cardiovascolari, eventi cerebrovascolari acuti, markers di danno miocardico, aterosclerosi e declino cognitivo in pazienti diabetici. Se a questi si aggiungono, come detto, fattori di rischio come gli sbalzi glicemici e la resistenza insulinica, il problema della demenza associata a diabete si inserisce in un quadro molto più ampio che impone una profonda analisi al fine di intervenire precocemente. Nel giro di pochi anni la popolazione diabetica sarà raddoppiata rispetto all'inizio di questo millennio e un intervento immediato si rende quindi necessario.
Il controllo glicemico si configura, dunque, come un importante approccio soprattutto nei pazienti con diabete tipo 1 che dovranno convivere con la patologia per lungo tempo.
La modifica degli stili di vita, mirata alla promozione dell'attività fisica e di una dieta equilibrata, associata alla prevenzione delle complicanze, rappresenta a oggi la migliore terapia possibile anche nei pazienti diabetici tipo 2.
In futuro la ricerca potrebbe concentrarsi su farmaci che, agendo sul diabete, possano aprire nuovi orizzonti terapeutici anche per la prevenzione e il controllo delle principali forme di demenza.
Approfondire i meccanismi in comune tra diabete mellito e demenza di Alzheimer potrebbe aprire così nuovi scenari anche sulla terapia di una delle forme di demenza più diffuse e gravi dei nostri giorni.

Bibliografia di riferimento

Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al. *Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study.* Diabetes Care 2013;36:2779-86.

IDF Diabetes Atlas 8th Edition. International Diabetes Federation. 2017.

Kodl CT, Seaquist ER. *Seaquist cognitive dysfunction and diabetes mellitus.* Endocr Rev 2008;29:494-511.

Lu FP, et al.: Diabetes and the risk of mylti-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2009, 3(1):e4144

Lunetta M, Damanti AR, Fabbri G, et al. *Evidence by magnetic resonance imaging of cerebral alterations of atrophy type in young insulin-dependent diabetic patients.* J Endocrinol Invest 1994;17:241-5.

Pozzati A, Abrignani MG. *Patogenesi dell'aterosclerosi nel diabete mellito.* Ital Heart J 2004;5:7S-11S.

Saedi E, Gheini MR, Faiz F, et al. *Diabetes mellitus and cognitive impairments.* World J Diabetes 2016;7:412-22.

Sheen YJ, Sheu WH. *Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract 2016;116:279-87.

Wessels AM, Lane KA, Gao S, et al. *Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: a 15 year followup study.* Alzheimers Dement 2011;7:418-24.

World Health Organization. Diabetes fact sheet. 2017.