



ISSN 2037-6618



Società Italiana di Medicina Generale

Volume **tre dici** Numero **due** Giugno **due milatredici**



Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche



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

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

Direttori Scientifici
Antonio Ceriello, Gerardo Medea

Comitato di Redazione
Umberto Alecci, Nicoletta Musacchio, Marco Passamonti, Gaudenzio Stagno

Presidente AMD
Carlo Bruno Giorda

Presidente SIMG
Claudio Cricelli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

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

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

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

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

Alice Tinagli
Junior Advertising Manager
Tel. 050 31 30 223 • atinagli@pacinieditore.it

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

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

In copertina: Teatro Marittimo alla villa Adriana, Tivoli, Roma.

Proporre Articoli alla Rivista Media

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

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

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

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Maggio 2013. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

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

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

Editoriale

Ipglicemia come nuovo fattore di rischio cardiovascolare
A. Ceriello 35

Sezione di formazione per l'autovalutazione

Aggiornamento

Farmaci e ipoglicemia
F. Squadrito, A. Bitto 37

Nuove frontiere della terapia del diabete tipo 2: la terapia di combinazione insulina basale - GLP-1 RA short acting

A. Ceriello 42

Governo clinico

Ipglicemia nel paziente diabetico anziano fragile
M.A. Pellegrini 48

Caso clinico

Ipglicemia e alcol
G. Stagno 52

Perle di pratica professionale

Ipglicemia numero o range
A. Girelli 56

Piccole unità di misura crescono. Il passaggio da valori percentuali a millimoli/moli

C.A. Lovagnini Scher, A. Giancaterini, I. Ciullo, N. Musacchio 58

Una pagina per il paziente

La neuropatia diabetica spiegata ai pazienti
C. Artale 60

Notizie dal mondo del farmaco

Ruolo dei farmaci equivalenti nel trattamento del diabete mellito
A.P. Caputi, D. Cucinotta, U. Alecci 62

Acarbose, un farmaco sempre giovane

A. Ceriello 69

Nuove opportunità terapeutiche dell'ipotiroidismo per migliorare efficacia e compliance

G. Medea 72

Dalla teoria alla pratica clinica: alcune applicazioni pratiche dell'Algoritmo AMD

A. Ceriello 76

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, 2013, vol. 13, n. 1 82

Ipoglicemia come nuovo fattore di rischio cardiovascolare

Antonio Ceriello

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

È ben noto che l'ipoglicemia costituisce un evento abbastanza frequente nella vita dei pazienti diabetici, siano essi tipo 1 o tipo 2. Evento tanto più frequente quanto più è intensiva la terapia per il controllo glicemico.

Fino ad ora si è considerata l'ipoglicemia come un evento indesiderato che poteva provocare problemi acuti o, a lungo termine, causare essenzialmente problemi neurologici, ma non si è mai prestata molta attenzione alle possibili ripercussioni cardiovascolari che essa può avere. I recenti trial ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), VADT (*Veterans' Administration Diabetes Trial*) e ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) hanno per la prima volta attirato l'attenzione sulle possibili implicazioni cardiovascolari dell'ipoglicemia. Anche se non è stato possibile stabilire chiaramente un nesso causa-effetto tra episodi ipoglicemici ed esiti cardiovascolari, i dati disponibili, in realtà, suggeriscono questa possibilità. Eppure, anche in questo caso, l'idea preponderante è che l'ipoglicemia possa causare eventi acuti cardiovascolari, che possono anche portare alla morte. Questa ipotesi è supportata da studi e annotazioni aneddotiche che mostrano come in corso di ipoglicemia si abbiano alterazioni elettrofisiologiche a livello cardiaco in grado di provocare aritmie gravi se non fatali. Invece, negli ultimi anni si sono accumulate evidenze che suggeriscono che l'ipoglicemia possa essere anche un fattore di rischio cardiovascolare, nel senso che durante un episodio ipoglicemico si attivano le stesse vie attivate dall'iperglicemia e che conducono alle complicanze cardiovascolari. Infatti, come l'iperglicemia, anche l'ipoglicemia determina un'alterazione della funzione endoteliale, l'attivazione dell'infiammazione e della trombosi. Come per l'iperglicemia, sembra che il fattore condizionante la comparsa di queste alterazioni sia la produzione di stress ossidativo (Fig. 1).

Studi condotti sia in pazienti diabetici tipo 1, ma anche in soggetti volontari normali, hanno dimostrato che durante l'induzione di iperglicemia si ha la comparsa di una disfunzione endoteliale valutata non solo come indici di vasodilatazione ma anche come rilascio di fattore VIII. Il fattore VIII è fattore specifico delle cellule endoteliali e un suo aumento nel plasma è un chiaro segno di un danno di queste cellule.

Contemporaneamente si assiste alla liberazione in circolo di citochine infiammatorie e alla comparsa di marker tipici di un'attivazione della trombosi. Questo ultimo dato è di estremo interesse, perché gli episodi cardiovascolari acuti sono su base trombotica. Questa potrebbe essere la spiegazione scientifica del legame tra ipoglicemia ed eventi acuti cardiovascolari.

Di estremo interesse è anche la recentissima scoperta che il modo nel quale si recupera dall'ipoglicemia può condizionare un peggioramento di quanto causato dall'ipoglicemia. Infatti è stato riportato che se si corregge l'ipoglicemia con la normoglicemia i danni indotti da questa in senso di attivazione della infiammazione e di comparsa di disfunzione endoteliale sono corretti. Al contrario, se si corregge l'ipoglicemia determinando una iperglicemia si ha un aggravarsi di tutte le alterazioni indotte. Sembra che il ruolo fondamentale in questo fenomeno lo abbia lo stress ossidativo, perché quando il recupero dall'ipoglicemia con l'iperglicemia avviene infondendo vitamina C, gli effetti dell'iperglicemia in larga parte sono controllati. Questo ha portato a formulare l'ipotesi che in condizioni di iperglicemia post ipoglicemia si generi un effetto simile alla ischemia/riperfusion. In conclusione nuove evidenze vanno accumulandosi suggerendo che l'ipoglicemia è un evento deleterio per la comparsa/progressione delle complicanze cardiovascolari del diabete. In pratica, questo significa che è necessario sempre di più evitare l'ipoglicemia nel management del paziente diabetico.

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

Fisiopatologia delle escursioni di ipoglicemia

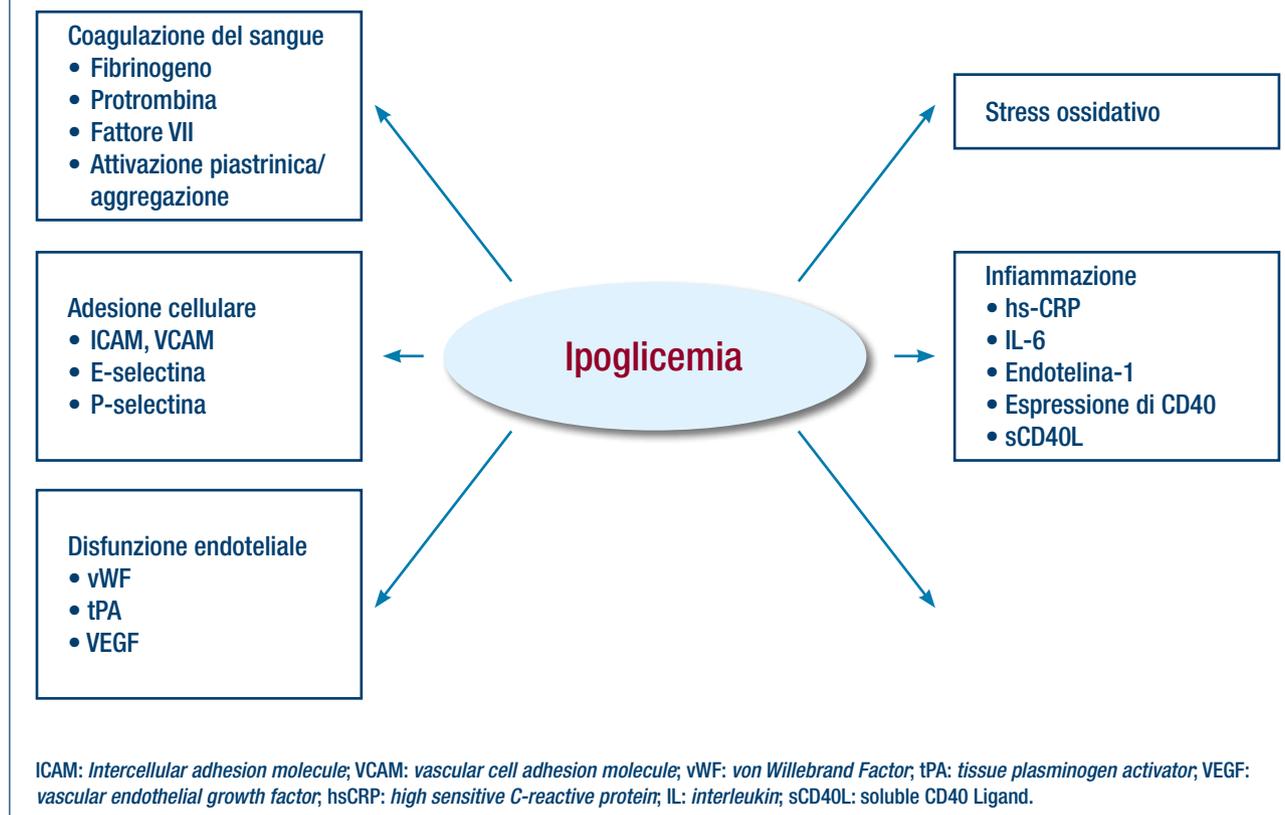


Figura 1.
L'ipoglicemia attiva gli stessi meccanismi indotti dall'iperglicemia.

Bibliografia di riferimento

Ceriello A. *Hyperglycaemia and the vessel wall: the pathophysiological aspects on the atherosclerotic burden in patients with diabetes.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010;17(Suppl 1):S15-9.

Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. *Evidence that hyperglycemia after recovery from hypoglycemia worsens endothelial function and increases oxidative stress and inflammation in healthy control subjects and subjects with type 1 diabetes.* Diabetes 2012;61:2993-7.

Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. *Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia.* Diabetes Care 1994;17:697-703.

Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. *Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals.* Diabetes Care 2010;33:1529-35.

Johnston SS, Conner C, Aagren M, et al. *Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes.* Diabetes Care 2011;34:1164-70.

Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, et al. *Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects.* Metabolism 2009;58:443-8.

Suh SW, Gum ET, Hamby AM, et al. *Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase.* J Clin Invest 2007;117:910-8.

Wang J, Alexanian A, Ying R, et al. *Acute exposure to low glucose rapidly induces endothelial dysfunction and mitochondrial oxidative stress: role for AMP Kinase.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:712-70.

Wright RJ, Frier BM. *Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?* Diabetes Metab Res Rev 2008;24:353-63.

Wright RJ, Newby DE, Stirling D, et al. *Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes.* Diabetes Care 2010;33:1591-7.

Farmaci e ipoglicemia

**Francesco Squadrito
Alessandra Bitto**

Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università di Messina

PAROLE CHIAVE

Ipoglicemia • Metformina •
Sulfaniluree

CORRISPONDENZA

FRANCESCO SQUADRITO
fsquadrito@unime.it

Riassunto

L'ipoglicemia è un effetto collaterale indotto da diversi farmaci utilizzati per la terapia del diabete tipo 2 e può causare danni fisici, sociali e psicologici. L'ipoglicemia preclude il raggiungimento degli obiettivi principali del trattamento farmacologico e non consente un soddisfacente controllo glicemico. Il rischio di ipoglicemia è maggiore con le sulfaniluree, probabilmente a ragione del loro caratteristico meccanismo d'azione. In contrasto la probabilità di ipoglicemia con la metformina, i tiazolidinedioni (glitazoni), gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DDP-4) e gli agonisti del peptide glucagone simile 1 (GLP-1) è piuttosto bassa. Altri farmaci, che sono frequentemente co-prescritti nel diabete tipo 2, e che comportano un lieve rischio di ipoglicemia, includono anti-ipertensivi, antibiotici e fibrati, soprattutto in pazienti che presentano fattori predisponenti a tale effetto collaterale. Se l'ipoglicemia è e rimane un serio problema con il quale è necessario confrontarsi, lo stesso è controbilanciato dai potenziali effetti benefici dello stretto controllo glicemico. I pazienti dovrebbero essere considerati individualmente per valutare non solamente il loro rischio di ipoglicemia, ma anche per considerare il loro rischio "da ipoglicemia" alla luce di altri fattori che possono modificarlo.

Introduzione

L'importanza di evitare l'ipoglicemia, durante il trattamento del diabete tipo 2, è stata chiaramente evidenziata dallo studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), interrotto a causa dell'incrementata mortalità nel gruppo in trattamento intensivo¹. Negli oltre 10.000 pazienti valutati, non è stata osservata una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari, ma ipoglicemia severa e perdita di peso erano più frequenti nel gruppo sottoposto al controllo intensivo, suggerendo pertanto che l'esasperata riduzione della glicemia rappresenta uno dei fattori predisponenti alla comparsa di effetti avversi. Per ipoglicemia severa si intende un episodio che richiede un'adeguata assistenza esterna e terapia, mentre per ipoglicemia minore o media ogni episodio che viene auto-trattato.

Numerose review sono state dedicate all'ipoglicemia associata alla terapia insulinica². Questa nostra analisi, al contrario, ha l'obiettivo di discutere l'ipoglicemia indotta da altri farmaci, correntemente utilizzati per il trattamento del diabete tipo 2.

La maggioranza degli studi su tale argomento sono stati condotti nell'ultimo decennio: durante questo periodo i "targets" per il controllo glicemico sono diventati sempre più stretti e i fattori di rischio cardiovascolare sempre più aggressivamente trattati. Inoltre, i partecipanti ai trial clinici randomizzati sono spesso esclusi se presentano una storia pregressa di ipoglicemia severa, quindi non sono sempre pienamente rappresentativi. Nonostante la presenza di questi limiti, questi recenti trial rappresentano spesso l'unica fonte di dati disponibili per i singoli farmaci.

Ipoglicemia da metformina

La metformina è correntemente raccomandata come terapia di prima linea per il diabete tipo 2, nella maggioranza delle linee guida nazionali e internazionali. Il suo principale meccanismo

d'azione coinvolge sia una ridotta gluconeogenesi sia un'aumentata utilizzazione periferica del glucosio. Rispetto agli altri anti-diabetici, la metformina presenta il vantaggio di non causare un aumento ponderale, di avere un basso rischio di ipoglicemia e una significativa efficacia e sicurezza a lungo termine. Due ampi studi multi-centrici, l'ADOPT (*A Diabetes Outcome Proression Trial*)³ e l'UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*)⁴, hanno evidenziato la presenza di ipoglicemia in pazienti che assumevano metformina in monoterapia. Lo studio UKPDS è stato disegnato per mettere a confronto l'efficacia relativa di diversi trattamenti in pazienti con diabete tipo 2 di nuova diagnosi. I dati sull'ipoglicemia sono stati raccolti mediante un questionario e la prevalenza annua di ipoglicemia è stata stimata intorno allo 0,1%, mentre la prevalenza di ipoglicemia di media gravità è stata dell'11,6%. È generalmente accettato che la metformina conferisce un basso rischio di ipoglicemia di media gravità e che l'ipoglicemia severa sia rara, il rischio incrementa in condizioni di digiuno protratto e patologie intercorrenti.

Ipoglicemia da farmaci che stimolano la secrezione di insulina

Ipoglicemia da sulfaniluree

Le sulfaniluree stimolano la secrezione endogena di insulina, in maniera glucosio indipendente e possono, pertanto, provocare ipoglicemia. Le sulfaniluree di prima generazione (acetazolamide, clorpropamide, tolazamide e tolbutamide), raramente utilizzate, sono meno efficaci delle sulfaniluree di seconda generazione, quali glibenclamide, glipizide, glimepiride e gliclazide.

Uno studio multicentrico osservazionale in Francia ha esaminato l'incidenza totale di ipoglicemia in pazienti in terapia combinata con metformina e sulfaniluree⁵. Dei 400 pazienti che hanno completato il questionario, il 34% aveva sperimentato un episodio di ipoglicemia durante i sei mesi precedenti e il 12% degli eventi registrati erano stati severi. Uno studio prospettico britannico in pazienti con buon controllo glicemico (HbA_{1c} media 7,5%), prevedeva di segnalare prontamente e rigorosamente ogni episodio di ipoglicemia per un periodo di 9-12 mesi⁶. Dei 103 pazienti trattati con sulfaniluree, il 39% ha auto-segnalato almeno un episodio di ipoglicemia di media gravità. La frequenza di ipoglicemia severa, con sulfaniluree, è stata identica a quella riscontrata durante i primi due anni di terapia insulinica.

L'unica metanalisi recente che ha confrontato le varie sulfaniluree ha dimostrato che la glibenclamide causa un rischio maggiore di ipoglicemia rispetto alle sulfaniluree di seconda generazione⁷. La maggior parte degli studi inclusi nella meta-analisi era relativamente datata, con la sola eccezione di uno, condotto nell'ultimo decennio. Solamente 12 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione nella meta-analisi, che ha individuato un rischio relativo di ipoglicemia di 2,23-3,58 per gliclazide, di 1,42-1,24 per glimepiride e di 2,96 per glipizide⁷. Glimepiride ha una ridotta affinità per il recettore per le sulfaniluree e questo determina una minore secrezione di insulina a digiuno e una ridotta potenzialità di causare ipoglicemia. Sfortunatamente la maggior parte delle evidenze che supportano tale conclusione hanno messo a

confronto glimepiride con glibenclamide, che è riconosciuta conferire un elevato rischio di ipoglicemia. Uno studio che ha confrontato gliclazide a rilascio modificato con glimepiride ha dimostrato una minore incidenza di ipoglicemia nel gruppo trattato con gliclazide.

Ipoglicemia da meglitinidi

Le meglitinidi stimolano la secrezione di insulina, con un inizio d'azione più rapido e una durata più breve rispetto alle sulfaniluree. Le loro proprietà farmacodinamiche conferiscono il potenziale vantaggio di un ridotto rischio di ipoglicemia (conseguenza della loro più breve durata d'azione e dell'escrezione epatica). Sono però più costose delle sulfaniluree e la necessità di frequenti somministrazioni non è spesso accettata dai pazienti. Nei pochi trial clinici condotti in confronto con le sulfaniluree, le meglitinidi hanno mostrato un rischio di ipoglicemia simile a quello delle sulfaniluree, nonostante la loro durata d'azione più breve. In uno studio di confronto tra la monoterapia con repaglinide o glibenclamide, gli episodi di ipoglicemia si sono verificati nel 13% del gruppo trattato con glibenclamide e nel 9% del gruppo trattato con repaglinide⁸.

Ipoglicemia da terapia con incretine

Ipoglicemia da agonisti del recettore per il GLP-1 – liraglutide

Poiché il peptide glucagone simile 1 (GLP-1) stimola la secrezione di insulina, in maniera dipendente dalle concentrazioni di glucosio, le terapie con sostanze capaci di incrementarne l'attività sono caratterizzate da un basso rischio di ipoglicemia. Due agonisti del recettore per il GLP-1 sono disponibili sul mercato, liraglutide ed exenatide. Fino ad oggi tutti i trial condotti sono stati di breve durata, anche se con numero di pazienti adeguato in ragione del disegno multicentrico degli studi.

Due studi che hanno analizzato la liraglutide in monoterapia hanno confermato la bassa frequenza di ipoglicemia. In particolare, in uno studio non è stato riportato alcun episodio di ipoglicemia in 165 pazienti durante un periodo di 14 settimane⁹. Lo studio LEAD¹⁰ è il trial di più lunga durata, che ha fornito dati relativi a due anni di trattamento. Nessun evento di ipoglicemia severa è stato riportato, mentre la frequenza di ipoglicemia di moderata entità è stata di 0,21-0,22 eventi per paziente/anno per le dosi di 1, 2 e 1,8 mg rispettivamente. I trial che hanno valutato la combinazione di liraglutide con metformina sono stati di breve durata (16-26 settimane) e hanno confermato una bassa prevalenza di ipoglicemia (0-5%). Ipoglicemia di moderata intensità è stata riportata nell'8,1-9,2% dei pazienti trattati con una combinazione di sulfaniluree e liraglutide¹¹.

Ipoglicemia da exenatide

La terapia con exenatide è stata valutata per 24 mesi in 232 pazienti, un evento di ipoglicemia di lieve intensità si è verificato nel 5 e nel 4% dei pazienti trattati rispettivamente con 5 e 10 mg¹². In combinazione con metformina e sulfaniluree, la terapia con exenatide è stata associata a una prevalenza di ipoglicemia

lieve del 3,5% a un anno, dell'8% a 26 settimane¹³ e del 25% a 16 settimane¹⁴. Un trial ha confrontato liraglutide ed exenatide in 464 pazienti per un periodo di 26 settimane¹⁵ e ha messo in evidenza una frequenza di ipoglicemia più bassa con liraglutide (1,93 vs. 2,60 eventi per anno). Complessivamente questi due farmaci hanno un basso rischio di ipoglicemia. Inoltre, il rischio di ipoglicemia severa è estremamente basso, a meno che le sulfaniluree non siano co-prescritte.

Ipoglicemia da inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DDP-4)

Sitagliptin

Diversi studi clinici randomizzati sono stati eseguiti nell'ultimo decennio da quando il sitagliptin è disponibile in clinica. La frequenza di ipoglicemia minore con questo farmaco è estremamente bassa, sia come monoterapia sia in combinazione con metformina. Una frequenza più elevata del 12% è stata riscontrata nel trattamento combinato con sulfaniluree per un periodo di 24 settimane¹⁶.

Vildagliptin

Gli studi che hanno analizzato il vildagliptin hanno messo in evidenza una bassa frequenza di ipoglicemia. La maggior parte, ha avuto una durata inferiore a sei mesi e tutti hanno confermato una frequenza di ipoglicemia al di sotto dell'1%. L'unico trial che ha avuto la durata di 2 anni¹⁷ ha messo in luce una prevalenza più elevata di ipoglicemia di moderata intensità (2,3%).

Saxagliptin

Un trial condotto con saxagliptin in monoterapia ha messo in evidenza ipoglicemia nel 4,8-13,6% dei soggetti¹⁸. Un altro studio, condotto con un numero maggiore di pazienti, ha dimostrato che l'1,5% dei partecipanti presentava ipoglicemia, sebbene non confermata¹⁹. Questo studio ha anche suggerito che il 3,4-5% dei partecipanti che utilizzava saxagliptin in combinazione con metformina ha presentato ipoglicemia. Uno studio condotto per valutare una combinazione di saxagliptin e glibenclamide, ha dimostrato una prevalenza più significativa di ipoglicemia, durante un periodo di 76 settimane, del 22,9-24,2%, in relazione alla dose, risultato che può essere sicuramente attribuito agli effetti delle sulfaniluree.

Ipoglicemia da tiazolidinedioni – pioglitazone

Attraverso l'azione sul recettore PPAR-gamma, i tiazolidinedioni riducono la resistenza periferica all'insulina. I trial randomizzati hanno dimostrato un'incidenza molto bassa di ipoglicemia lieve in associazione con metformina (< 1% per 12-24 settimane)²⁰. Questa aumenta del 5% se usati in combinazione con insulina. Uno studio che ha utilizzato informazioni provenienti dal *Drug Safety Research Unit* (DSRU), su 12.772 pazienti a cui era stato prescritto pioglitazone o rosiglitazone tra il 2000 e il 2001, ha rilevato almeno un caso di ipoglicemia in soli 77 pazienti²¹, men-

tre pazienti in co-trattamento con sulfaniluree hanno manifestato un rischio di ipoglicemia tre volte maggiore.

Rischio di ipoglicemia e altre terapie concomitanti

Molti farmaci non ipoglicemizzanti sono potenzialmente in grado di causare o aggravare l'ipoglicemia. Il numero di terapie che potenzialmente aggravano l'ipoglicemia è ampio, quindi questo articolo si concentrerà solo su quelle che hanno più probabilità di essere prescritte nel contesto del diabete tipo 2.

Antipertensivi, ACE-inibitori e β -bloccanti

I β -bloccanti adrenergici sono stati, in passato, implicati nel promuovere l'ipoglicemia. Una meta-analisi di segnalazioni di presunti β -bloccanti che hanno indotto ipoglicemia, e che comprendeva 49 pubblicazioni con dati relativi solo a 131 pazienti²², ha mostrato un valore totale di odds ratio dell'1,9. Non vi sono prove sufficienti per confermare che i β -bloccanti aumentino il rischio di ipoglicemia o per calcolare qualsiasi loro potenziale rischio e se davvero esiste un rischio aumentato.

Non è chiaro se gli ACE-inibitori possano causare ipoglicemia e gli studi mostrano risultati contrastanti². Sono stati proposti meccanismi mediante i quali la terapia con ACE-inibitori potrebbe incrementare il rischio di ipoglicemia: ad esempio, l'aumento del flusso sanguigno al muscolo scheletrico, migliorare la sensibilità all'insulina e un maggior rilascio di glucosio, consentirebbe una migliore risposta delle cellule beta². Uno studio caso controllo, utilizzando il database tedesco PHARMO, ha esaminato l'ospedalizzazione in 300.000 abitanti fra il 1986 e 1992²³. Sono stati rilevati 94 ricoveri per ipoglicemia e gli ACE-inibitori sono stati gli unici farmaci associati, con un odds ratio di 2,8. Tuttavia, non è stato dimostrato un nesso di causalità e sono stati esaminati solo casi di ipoglicemia severa.

Uno studio caso controllo scozzese ha esaminato la potenziale associazione tra ACE-inibitori e ipoglicemia sfruttando il database DARTS²⁴ e ha messo in evidenza un'associazione tra ACE-inibitori e ipoglicemia severa, con un odds ratio di 3,2. Tuttavia, solo 7 dei 64 pazienti ricoverati con ipoglicemia grave stavano assumendo ACE-inibitori. Altri studi non sono riusciti a supportare il presupposto che gli ACE-inibitori siano associati a un rischio maggiore di ipoglicemia.

Antibiotici

I fluorochinoloni, ampiamente prescritti per il trattamento delle ulcere diabetiche, costituiscono la principale classe di antibiotici in grado di indurre ipoglicemia. Il meccanismo d'azione probabilmente risiede in un aumento dei livelli plasmatici di insulina, attraverso l'attivazione dei canali del potassio della cellula beta pancreatica²⁵. Una meta-analisi di 32 pubblicazioni, su 826 pazienti in trattamento con fluorochinoloni ha mostrato, per gatifloxacina, un odds ratio per il rischio di ipoglicemia di 2,0 (0,9-4,1). Per gli altri fluorochinoloni, l'evidenza è stata debole e la proporzione di pazienti esposti a questo farmaco che hanno manifestato ipoglicemia era compresa tra l'1 e il 6%²².

Fibrati

I fibrati sembrano indurre ipoglicemia solo in presenza di altre terapie ipoglicemizanti, infatti spiazzano le sulfaniluree dal legame con le proteine plasmatiche, aumentando così il loro effetto ipoglicemizante²⁶. Possono anche inibire gli enzimi coinvolti nel metabolismo delle sulfaniluree, e altri agenti ipoglicemizanti, aumentandone la durata d'azione².

Conclusioni

La metformina, i tiazolidinedioni, gli inibitori DPP-4 e gli agonisti GLP-1 presentano un basso rischio di ipoglicemia lieve e molto basso di ipoglicemia severa. Al contrario, le sulfaniluree hanno più probabilità di indurre ipoglicemia probabilmente a causa del loro meccanismo d'azione. Il rischio complessivo di ipoglicemia da sulfaniluree è inferiore rispetto a quello associato a insulina. Il trattamento combinato con vari ipoglicemizanti sembra aumentare il rischio di ipoglicemia. Altri fattori predisponenti includono l'avanzare dell'età, patologie concomitanti e il digiuno prolungato. Inoltre, altri farmaci comunemente prescritti nel diabete tipo 2, associati a ipoglicemia, sono gli ACE-inibitori, i β -bloccanti, i fluorochinoloni e i fibrati.

Un modo per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia farmaco-correlata può essere quello di prescrivere molecole che aumentano la sensibilità all'insulina (metformina e tiazolidinedioni), oppure agire attraverso l'asse delle incretine (inibitori DPP-4 e agonisti GLP-1).

Strategie terapeutiche individualizzate sono, quindi, importanti per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia.

Bibliografia

- 1 The action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes.² Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, et al. *Drug-induced hypoglycaemia: an update*. *Drug Saf* 2011;34:21-45.
- 3 Viberti G, Kahn SE, Greene DA, et al. *A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and methformin in recently diagnosed type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2002;25:1737-43.
- 4 Wright AD, Cull CA, Macleod KM; for the UKPDS G. *Hypoglycaemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73*. *J Diabet Complication* 2006;20:395-401.
- 5 Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, et al. *Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in france*. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:16-24.
- 6 UK Hypoglycaemia Study Group. *Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration*. *Diabetologia* 2007;50:1140-7.
- 7 Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. *A systematic review and meta-analysis of hypoglycaemia and cardiovascular events*. *Diabetes Care* 2002;30:389-94.
- 8 National Collaborating centre for Chronic Conditions. *Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update)*. London: Royal College of Physicians (UK); 2008.

- 9 Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. *Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Care* 2007;30:1608-10.
- 10 LEAD-3 (Mono) Study Group. *Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:348-56.
- 11 Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. *Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU)*. *Diabet Med* 2009;26:268-78.
- 12 Moretto TJ, Milton DR, RidgeTD, et al. *Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. *Clin Ther* 2008;30:1448-60.
- 13 Diamant M, van Gaal L, Stranks S, et al. *Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial*. *Lancet* 2010;375:2234-43.
- 14 Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. *Efficacy and safety of exenatide in patients of asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea*. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:69-76.
- 15 Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. *Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel group, multinational, open-label trial (LEAD-6)*. *Lancet* 2009;374:39-47.
- 16 Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin*. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733-45.
- 17 Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. *Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:780-9.
- 18 Rosenstock J, Sankoh S, List JF. *Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:376-86.
- 19 Jazdzinsky M, Pftzner A, Paz-Pacheco E, et al. *Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:611-22.
- 20 Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, et al. *Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial-a primary care, type 2 diabetes study*. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:978-86.
- 21 Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, et al. *Hypoglycaemic with pioglitazone: analysis of data from the prescription-event monitoring study*. *J Eval Clin Pract* 2010;16:1124-8.
- 22 Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, et al. *Drug induced hypoglycaemia: a systematic review*. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:741-5.
- 23 Herings RM, de Boer A, Stricker BH, et al. *Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme*. *Lancet* 1995;345:1195-8.

²⁴ Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, et al. *ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO collaboration, diabetes audit and research in Tayside, scotland, medicines monitoring unit.* Diabetes Care 1997;20:1363-7.

²⁵ Saraya A, Yokokura M, Gono T, et al. *Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and beta-cell ATP-sensitive K⁺ channels.* Eur J Pharmacol 2004;497:111-7.

²⁶ Niemi M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. *Effect of gemfibrozil on the pharmacodynamics of glimepiride, effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride.* Clin Pharmacol Ther 2001;70:439-45.

Sezione di autovalutazione

1. La metformina può causare ipoglicemia grave?

- a. sì
- b. no
- c. solo se associata a glitazoni
- d. solo se associata a sulfaniluree

2. La terapia combinata a base di glibenclamide e glimepiride

- a. può causare ipoglicemia
- b. non è possibile associare questi due farmaci
- c. non causa ipoglicemia grave
- d. la glimepiride non è un farmaco antidiabetico

3. La liraglutide è:

- a. una sulfanilurea
- b. un agonista del recettore GLP-1
- c. un antagonista del recettore GLP-1
- d. un glitazone

4. Quali di questi farmaci può essere associato a ipoglicemia grave nei soggetti diabetici tipo 2?

- a. gli ACE-inibitori
- b. le penicilline
- c. i calcio-antagonisti
- d. i cortisonici

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Nuove frontiere della terapia del diabete tipo 2: la terapia di combinazione insulina basale - GLP-1 RA short acting

Il diabete tipo 2 è associato a sovrappeso e obesità e ha una fisiopatologia complessa caratterizzata da anomalie della secrezione insulinica, dall'eccesso di produzione epatica di glucosio e dalla resistenza all'insulina nei tessuti periferici target. Col progredire della malattia raggiungere e mantenere il controllo glicemico diventano sempre più difficili, il rischio di complicanze cardiovascolari aumenta e l'incremento ponderale è comune. A sua volta, l'aumento di peso peggiora ulteriormente l'iperglicemia e l'insulino-resistenza. È un approccio comune che il trattamento del diabete tipo 2 inizi con la dieta e con la modifica dello stile di vita, per essere poi seguito dall'uso di un singolo farmaco. Il peggioramento del controllo glicemico è seguito dall'aggiunta di un secondo, e se necessario di un terzo, ipoglicemizzante orale. A questo regime, quando il paziente non è a target, si aggiunge insulina o si sostituisce l'uso degli ipoglicemizzanti orali con la terapia insulinica.

Va notato che nonostante l'aggiunta di agenti terapeutici e l'intensificazione di dosi nel tempo, il controllo glicemico continua spesso a deteriorarsi e frequentemente è necessario l'uso di un'insulina prandiale. Tale intensificazione del regime insulinico aumenta il rischio d'ipoglicemia e può portare a un aumento di peso. L'uso di un agonista del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) è tra le opzioni terapeutiche più recenti per il trattamento del diabete tipo 2. Essi migliorano il controllo glicemico producendo riduzione di peso, senza aumentare il rischio d'ipoglicemia. Il primo a essere commercializzato è stato l'exenatide, che ha una breve durata d'azione e deve essere somministrato due volte il giorno. In seguito sono stati introdotti la liraglutide, che può essere somministrata una volta il giorno, e una formulazione di exenatide a lunga durata d'azione, che è somministrata settimanalmente. Recentemente un nuovo GLP-1 RA, la lixisenatide, è stato approvato in Europa. Esso ha una breve durata d'azione ma può essere somministrato una volta il giorno. I GLP-1 RA migliorano il controllo glicemico attraverso molteplici meccanismi di azione, tra cui l'amplificazione della secrezione d'insulina glucosio-dipendente da parte delle β -cellule, la soppressione della secrezione di glucagone elevata, il rallentamento della velocità di svuotamento gastrico e quindi dell'assorbimento del glucosio, e riducendo l'appetito. Per i pazienti che non sono in grado di raggiungere un adeguato controllo glicemico con la combinazione insulina basale e ipoglicemizzanti orali, l'intensificarsi della terapia con l'aggiunta di un GLP-1 RA con breve durata d'azione può offrire una serie di vantaggi rispetto all'aggiunta d'insulina ad azione rapida prandiale. Questi includono la riduzione del rischio d'ipoglicemia grave, l'evitare l'aumento di peso indotto dall'uso di un'insulina ad azione rapida, il contrastare l'aumento di peso associato alla terapia con insulina basale e una ridotta complessità del regime terapeutico. La combinazione d'insulina basale con un GLP-1 RA a breve durata d'azione offre il vantaggio di proprietà farmacologiche complementari, con conseguente miglioramento del controllo glicemico sia a digiuno sia postprandiale. L'insulina basale controlla la glicemia a digiuno e pre-prandiale, sopprimendo in primo luogo la produzione epatica di glucosio, mentre il GLP-1 RA riduce le escursioni della glicemia postprandiale rallentando lo svuotamento gastrico, riducendo la secrezione di glucagone e stimolando la produzione di insulina. Questi effetti complementari sono descritti nella Tabella I. Alcuni studi osservazionali hanno riportato i potenziali effetti benefici dell'associazione GLP-1 RA a breve durata d'azione/insulina sul controllo glicemico (HbA_{1c}) e sulla riduzione del peso corporeo (Fig. 1). Nella maggior parte degli studi osservazionali gli schemi utilizzati per la titolazione dell'insulina sono sconosciuti e probabilmente molto variabili, ma, come previsto, gli studi con le maggiori riduzioni di peso (riduzione di 5-6 kg) hanno anche riportato una si-

Antonio Ceriello

Insititut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO

aceriell@clinic.ub.es

Tabella I. Azioni complementari del trattamento con insulina basale e agonisti recettoriali del GLP-1.

	INSULINA BASALE	AGONISTA RECETTORE GLP-1
Effetto principale	↓ Glicemia a digiuno	↓ Glicemia postprandiale
	↓ Glicemia interprandiale	↓ Glicemia a digiuno
Meccanismi	↓ Produzione epatica di glucosio	↑ Secrezione insulinica glucosio-dipendente
	↑ Insulina endogena non glucosio dipendente	↓ Secrezione di glucagone
	↓ Secrezione di glucagone	↓ Produzione epatica di glucosio
	↑ Concentrazione plasmatica insulina	
		↓ Svuotamento gastrico
		↑ Sazietà
		↓ Ingestione di cibo
Effetto sul peso	↑ Peso	↓ Peso

gnificativa riduzione nei dosaggi di insulina prandiale e della dose totale giornaliera di insulina, e/o la diminuzione percentuale di pazienti in terapia con insulina prandiale. Questi risultati degli studi osservazionali mostrano i potenziali benefici dei GLP-1 RA nel ridurre l'HbA_{1c}, il peso corporeo e la dose totale giornaliera di insulina quando aggiunti in pazienti non adeguatamente controllati con terapia insulinica.

La combinazione di GLP-1 RA e insulina è stata valutata in una serie di recenti studi clinici, randomizzati e controllati condotti con exenatide due volte il giorno, liraglutide e lixisenatide 1 volta al giorno. Buse et al. hanno condotto il primo studio in doppio

cieco, controllato con placebo, sulla terapia combinata con exenatide, due volte al giorno, aggiunto alla terapia insulinica basale (glargine). I pazienti in terapia con insulina glargine (con o senza ipoglicemizzanti orali) sono stati randomizzati a placebo o exenatide e insulina glargine, che era titolata secondo il ben noto algoritmo Treat-to-Target, con l'obiettivo di raggiungere una glicemia a digiuno sotto i 100 mg/dl. La maggior parte dei pazienti aveva una lunga durata di malattia (la durata media era di 12 anni e circa il 14% dei pazienti era affetto da diabete da ≥ 20 anni). Dopo 30 settimane di trattamento con exenatide o placebo, il gruppo exenatide ha mostrato una diminuzione dell'HbA_{1c} e

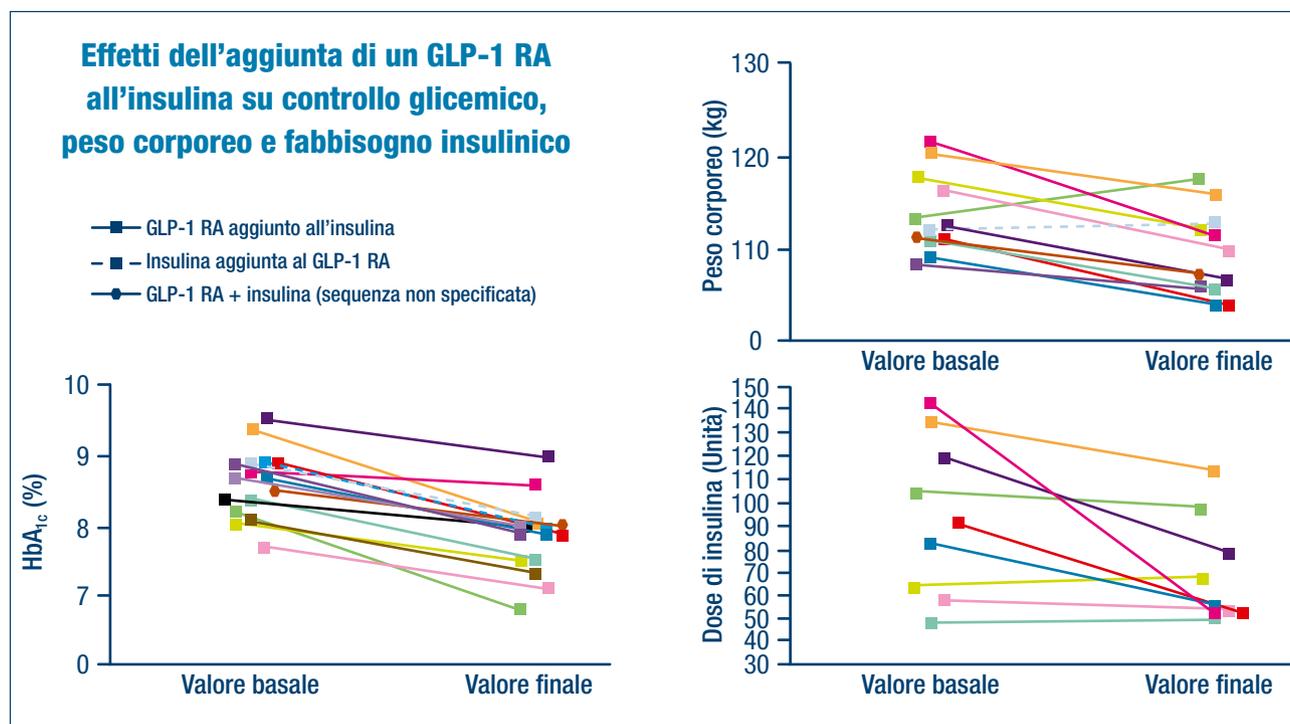


Figura 1. Risultati degli studi osservazionali che hanno associato insulina basale con un agonista recettoriale del GLP-1. Ciascun colore indica lo stesso studio.

del peso (in media una variazione rispetto al basale di -1,7% per l'HbA_{1c} e di -1,8 kg per il peso), mentre il gruppo placebo ha avuto una minore riduzione di HbA_{1c} (-1,0%) e ha guadagnato peso (0,96 kg). La differenza dei livelli di HbA_{1c} tra exenatide e placebo al termine dello studio è stata indipendente dall'uso concomitante d'ipoglicemizzanti orali e dall'età dei soggetti. Un aspetto importante di questo studio è stato l'obiettivo di titolare la terapia insulinica perseguendo l'ottimizzazione della glicemia a digiuno. Anche se le dosi d'insulina sono aumentate in entrambi i gruppi, il più efficace miglioramento del controllo glicemico con exenatide è stato osservato con un aumento significativamente minore della dose d'insulina giornaliera (13 vs. 20 U/die), con riduzione piuttosto che con aumento di peso, e senza alcun incremento del rischio d'ipoglicemia. Numerose differenze metodologiche rendono difficile il confronto con gli studi osservazionali, tuttavia, va notato che la riduzione HbA_{1c} in questo studio era maggiore con exenatide mentre la riduzione del peso era più modesta. Queste differenze possono essere spiegate dal sistematico aumento della dose d'insulina glargine per ottimizzare il controllo glicemico nello studio di Buse et al., mentre la maggior parte degli studi osservazionali ha riportato un diminuito uso d'insulina. Inoltre, il peso iniziale era superiore negli studi osservazionali (108-134 kg) rispetto a questo studio (94 kg), suggerendo un maggior margine di miglioramento per il peso. In un altro studio randomizzato, controllato, Seino et al. hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di 20 mcg di lixisenatide una volta al giorno rispetto al placebo in 311 pazienti asiatici con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina basale (\pm sulfonilurea) in un periodo di trattamento di 24 settimane (Studio GetGoal-L-Asia). L'aggiunta di lixisenatide ha portato a una riduzione dello 0,8% del valore di HbA_{1c}, da una HbA_{1c} basale di 8,5%, con il 36% dei pazienti che hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7% e il 18% HbA_{1c} \leq 6,5%. La glicemia a digiuno (-0,42 mmol/l) e la dose d'insulina (-1,4 U/die) sono state ridotte.

Studi randomizzati e controllati hanno aggiunto insulina basale al GLP-1 RA. Riddle et al. hanno esaminato l'aggiunta d'insulina glargine in pazienti già trattati con metformina più exenatide due volte al giorno. Dopo 8 settimane di run-in di metformina più exenatide i pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere metformina/exenatide/insulina glargine (n = 17) o metformina/placebo/insulina glargine (n = 17) per ulteriori 24 settimane. L'insulina glargine è stata sistematicamente titolata secondo l'algoritmo Treat-to-Target. Più pazienti hanno raggiunto gli obiettivi di HbA_{1c} < 6,5% e < 7,0% con metformina/exenatide/insulina glargine (47 e 76%, rispettivamente) in confronto a quelli trattati con metformina/placebo/insulina glargine (12 e 24%, rispettivamente). DeVries et al. hanno valutato l'aggiunta d'insulina detemir basale in pazienti in terapia con liraglutide una volta al giorno più metformina. 12 settimane di run-in con liraglutide più metformina sono state seguite da un periodo di 26 settimane in cui i pazienti che non hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7,0% nel corso del run-in hanno ricevuto insulina detemir o sono rimasti in metformina più liraglutide. Il sessanta per cento dei pazienti ha raggiunto valori di HbA_{1c} < 7% durante il periodo di run-in e ha avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 1,3%. I pazienti che

non hanno raggiunto valori di HbA_{1c} < 7% durante il run-in hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di circa lo 0,6%. In questo gruppo, i pazienti randomizzati all'aggiunta di detemir per 26 settimane hanno mostrato un ulteriore calo di HbA_{1c} dello 0,5%, mentre l'HbA_{1c} è risultata stabile in chi è rimasto a metformina più liraglutide. Il peso corporeo è diminuito in tutti i gruppi durante il periodo di run-in (-3,5 a -4,4 kg) ed è rimasto stabile o è diminuito ulteriormente, anche nei pazienti con aggiunta d'insulina detemir (-0,2 kg). Questi risultati mostrano che l'insulina può essere utilizzata per migliorare efficacemente il controllo glicemico nei pazienti non adeguatamente controllati con antidiabetici orali e GLP-1 RA. Due studi randomizzati controllati hanno descritto i cambiamenti della glicemia dopo i pasti quando i pazienti sono trattati con un GLP-1 RA aggiunto all'insulina. Buse et al. hanno riportato, sulla base dell'auto-monitoraggio del glucosio, che a tutti i tempi (tranne a digiuno al mattino) exenatide usata in combinazione con insulina glargine è stata associata a una riduzione sia statisticamente che clinicamente significativa della glicemia rispetto al placebo e insulina glargine da sola. Inoltre, i livelli medi di glucosio post-prandiale, in particolare dopo i pasti del mattino e della sera, sono risultati ampiamente ridotti nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno e insulina glargine. Anche l'aggiunta di lixisenatide (20 mcg una volta il giorno) all'insulina basale ha prodotto un significativo miglioramento della glicemia post-prandiale e delle escursioni glicemiche rispetto al placebo nello studio GetGoal-L-Asia (Fig. 2). Inoltre, in uno studio recente, lixisenatide aggiunto a metformina in pazienti non adeguatamente controllati con tale farmaco, ha mostrato una riduzione significativamente maggiore della glicemia postprandiale dopo un pasto standard del mattino rispetto a liraglutide (Fig. 3). Lixisenatide rispetto a liraglutide ha anche indotto una riduzione significativa nei livelli d'insulina post-prandiale e C-peptide (contro un aumento con liraglutide) e del glucagone, e ha mostrato una migliore tollerabilità gastrointestinale.

Eventi avversi e tollerabilità

Nausea e vomito sono gli eventi avversi più comunemente riportati con i GLP-1 RA, generalmente la maggior parte di questi sono di intensità lieve-moderata e di natura transitoria, essendo solitamente rilevabili nelle prime settimane di terapia. I dati mostrano un profilo di tollerabilità simile complessivo per il trattamento di combinazione con GLP-1 RA e insulina sovrapponibile all'uso di GLP-1 RA in monoterapia o in combinazione con ipoglicemizzanti orali. Inoltre, non vi sono dati che suggeriscono particolari problemi quando i GLP-1 RA sono combinati con la terapia insulinica.

Ipoglicemia

Una delle principali preoccupazioni con i trattamenti antidiabetici, in particolare insulina e secretagoghi dell'insulina come sulfoniluree o meglitinidi, è il rischio d'ipoglicemia iatrogena. Al contrario, i GLP-1 RA, se usati senza secretagoghi dell'insulina non aumentano il rischio d'ipoglicemia giacché il rilascio d'insulina

da loro indotto è glucosio-dipendente. Quindi il potenziale uso dei GLP-1 RA in combinazione con insulina senza un aumento del rischio d'ipoglicemia è una delle caratteristiche più interessanti di questa proposta terapeutica. Il rischio d'ipoglicemia negli studi disponibili non sembra essere aumentato. Ad esempio l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è risultata bassa e sovrapponibile al gruppo placebo nei vari studi del programma di sviluppo clinico GetGoal di lixisenatide compresi quelli in associazione ad insulina basale + metformina e/o TZD.

Una considerazione importante per la valutazione del rischio d'ipoglicemia associato con l'uso di GLP-1 RA in combinazione con insulina è di come sono aggiustate le dosi dei farmaci già in uso quando GLP-1 RA o insulina basale è aggiunta all'altro trattamento. Purtroppo questi dati di aggiustamento della dose non sono disponibili per la maggior parte degli studi. Ad esempio nello Studio GetGoal-L-Asia per ridurre il rischio di ipoglicemia al

momento dell'aggiunta di lixisenatide (randomizzazione) la dose giornaliera di insulina basale veniva ridotta del 20% quando i valori di HbA_{1c} allo screening erano ≤ 7,5%. Successivamente in assenza di ipoglicemia la dose giornaliera di insulina basale poteva progressivamente tornare alla dose di partenza. In alternativa la dose di insulina poteva essere mantenuta stabile entro il ± 20% della dose iniziale.

Potenziali eventi avversi di particolare interesse

I pazienti con diabete tipo 2 hanno un rischio maggiore di sviluppare pancreatite acuta, un evento raro e potenzialmente grave che è stato osservato con i GLP-1 RA. Comunque i grandi studi epidemiologici con diverse banche dati e metodi di analisi non

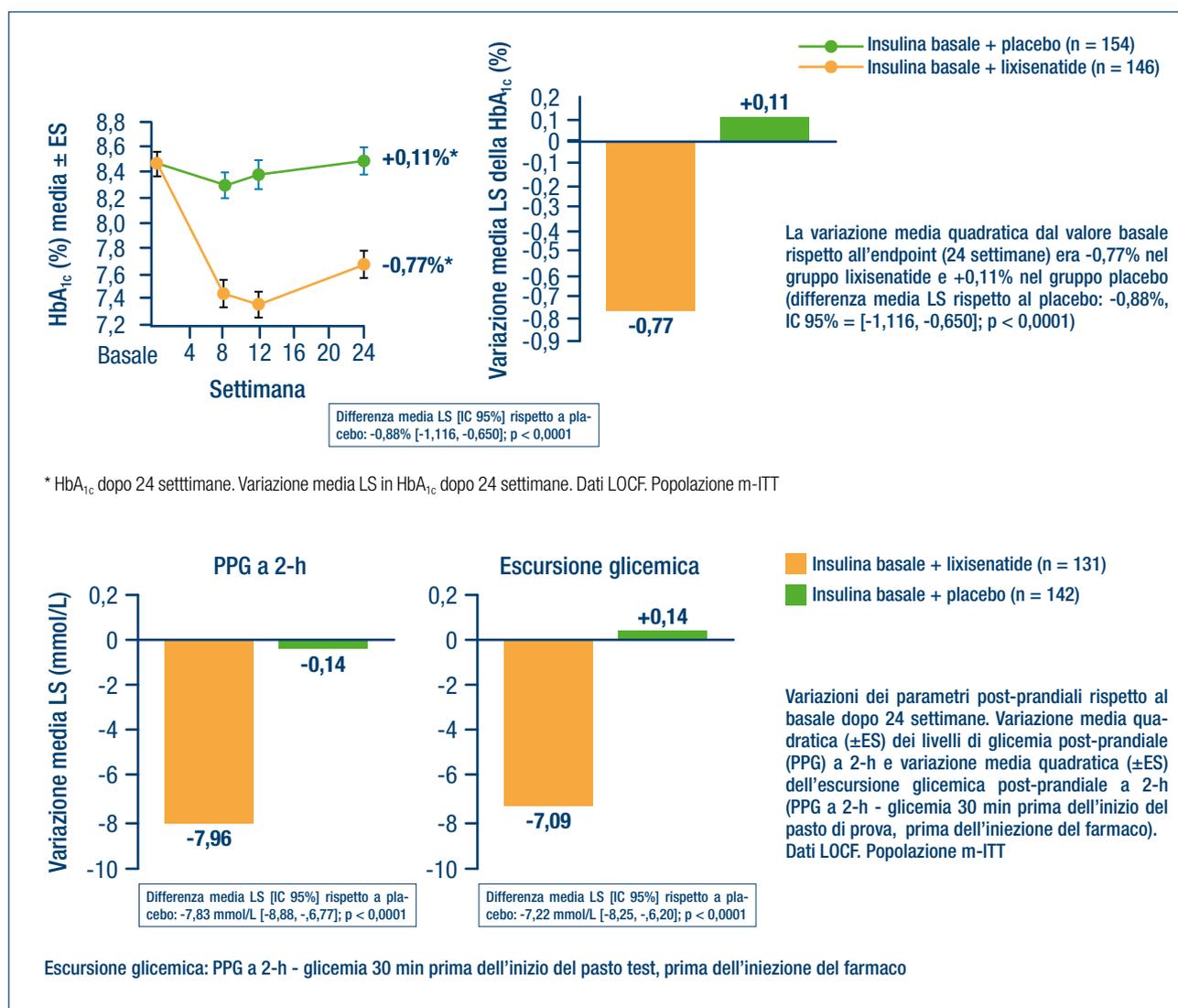


Figura 2.

Lixisenatide in aggiunta ad insulina basale (Studio GetGoal-L-Asia): livelli di HbA_{1c} dopo 24 settimane ed effetto sulla PPG (da Seino et al., 2012, mod.).

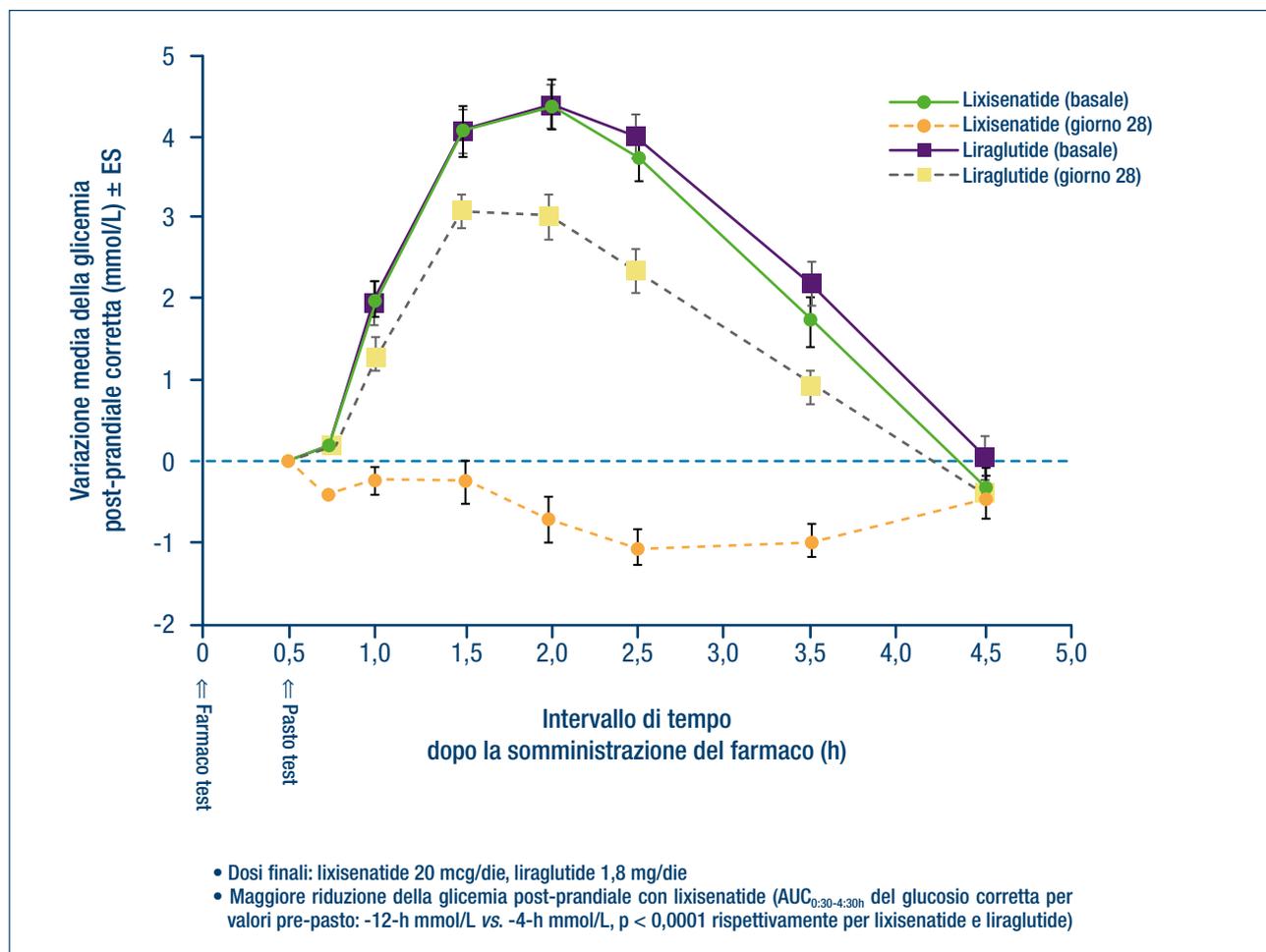


Figura 3.

Studio di confronto tra lixisenatide e liraglutide sull'efficacia sulla glicemia postprandiale. Farmacodinamica della glicemia post-prandiale. Variazione media \pm ES della glicemia postprandiale dai valori glicemici pre-prandiali al basale e al giorno 28 (da Kapitza et al., 2013, mod.).

hanno trovato un aumento significativo del rischio di pancreatite con i GLP-1 RA rispetto ad altri farmaci antidiabetici, suggerendo che l'incidenza di pancreatite possa essere collegata alla malattia piuttosto che all'uso di un particolare farmaco. Negli studi randomizzati e controllati non ci sono stati segnalati casi di pancreatite in pazienti trattati con il GLP-1 RA e combinazioni d'insulina.

Discussione

Gli studi osservazionali tendono a dimostrare una perdita di peso maggiore di quella osservata negli studi clinici randomizzati controllati, mentre gli studi randomizzati controllati tendono a mostrare un maggior miglioramento del controllo glicemico con le combinazioni di GLP-1 RA e l'insulina basale. Le differenze nel modo in cui le dosi d'insulina sono state adeguate durante la terapia combinata può essere la ragione principale per la differenza di risultati tra gli studi. In generale, per gli studi in cui l'insulina è aggressivamente titolata, c'è un minor beneficio sul peso ma una maggiore efficacia sul controllo glicemico, mentre una titola-

zione meno aggressiva della terapia insulinica mostra una maggiore perdita di peso ma meno efficacia sul controllo glicemico. Sembra quindi utile evitare una riduzione della dose di insulina e degli altri farmaci per il diabete quando s'inizia una terapia di combinazione GLP-1 RA/insulina in pazienti scarsamente controllati. Sovrappeso e obesità sono prevalenti nel diabete di tipo 2 e la capacità di offrire ai pazienti terapie associate a perdita di peso sono coerenti con le linee guida recenti che suggeriscono una terapia "centrata sul paziente" o approcci "di gestione individualizzata" e può portare a una migliore aderenza al trattamento e a una maggiore soddisfazione del paziente. La combinazione insulina basale/GLP-1 RA può essere particolarmente vantaggiosa per i pazienti obesi con lunga durata di diabete tipo 2 per mitigare l'aumento di peso associato alla terapia insulinica, migliorare il controllo glicemico, e/o ridurre il fabbisogno d'insulina. Per i pazienti che non sono in grado di raggiungere un adeguato controllo glicemico con insulina basale e ipoglicemizzanti orali, l'intensificarsi della terapia con l'aggiunta di un GLP-1 RA a breve durata d'azione può offrire una serie di vantaggi rispetto all'aggiunta d'insulina ad azione rapida prandiale, quali la riduzione del

rischio d'ipoglicemia ed evitare l'aumento di peso. In particolare, lixisenatide mostra un effetto complementare e potenzialmente sinergico ad insulina glargine grazie al suo importante effetto sui livelli glicemici post-prandiali, al contributo in termini di riduzione di HbA_{1c}, oltre alla riduzione del peso e al basso rischio ipoglicemico. L'associazione di lixisenatide con insulina glargine ha mostrato, inoltre, in studi *in vitro* un'attività additiva, prevenendo l'apoptosi, indotta sia da citochine che da acidi grassi, fino all'80%. Questo suggerisce che la combinazione dei due farmaci può rappresentare una strategia efficace anche per preservare la massa β -cellulare nei pazienti con diabete tipo 2 (ma necessita di essere ulteriormente studiata).

Bibliografia di riferimento

- Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR. *Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review*. Diabetes Metab Syndr Obes 2012;5:165-74.
- Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. *Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial*. Ann Int Med 2011;154:103-12.
- DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al.; Liraglutide-Detemir Study Group. *Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets*. Diabetes Care 2012;35:1446-54.
- Kapitza C, Forst T, Coester HV, et al. *Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin*. Diabetes Obes Metab 2013, doi: 10.1111/dom.12076; in stampa.
- Seino Y, Min KW, Niemoeller E, et al. *Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia)*. Diabetes Obes Metab 2012;14:910-7.
- Werner U, Haschke G, Herling AW, et al. *Pharmacological profile of lixisenatide: a new GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes*. Regulatory Peptides 2010;164 58-64.

Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano fragile

Riassunto

I pazienti anziani con diabete hanno un' aumentata frequenza di episodi di severa o fatale ipoglicemia, in particolare l' ipoglicemia severa è associata alla durata della malattia diabetica, all' età e a una maggiore durata del trattamento insulinico. L' ipoglicemia nell' anziano fragile correla con un maggior rischio di cadute, di decadimento cognitivo di rischio cardiovascolare. Fondamentale la massima personalizzazione della "cura" dai target metabolici alla scelta dei farmaci. Questo articolo è frutto dell' ultimo anno di lavoro del gruppo di studio AMD "Diabete nell' anziano" .

Introduzione

Il termine "Anziano con diabete mellito" è un termine generico che comprende una grande varietà di situazioni cliniche: la malattia diabetica può essere di nuova insorgenza in età senile oppure può essere stata diagnosticata molti anni prima; possono essere presenti o meno complicanze micro- e macrovascolari; possono coesistere fragilità, comorbidità o disabilità che condizionano diverse aspettative di vita e di conseguenza scelte terapeutiche assolutamente "personalizzate". Accanto a queste considerazioni cliniche un' adeguata offerta assistenziale è resa complessa anche dall' aspetto epidemiologico. A conferma basta scorrere i dati recentemente pubblicati nella Monografia Annali AMD ¹ dedicata alla popolazione anziana: circa il 60% dei soggetti che vengono visitati quotidianamente in un Servizio di Diabetologia ha più di 65 anni e tra questi un paziente su quattro ha un' età molto vicina, e spesso superiore, a 80 anni (80,3 ± 3,9).

Gli obiettivi strategici della terapia nell'anziano diabetico

La cura dei soggetti diabetici anziani è complicata dalla notevole eterogeneità clinica e funzionale presente in questa popolazione. La valutazione multidimensionale può fornire informazioni fondamentali per l' inquadramento del paziente geriatrico che permettono di distinguere: 1) *soggetti diabetici anziani "sani"*, cioè senza importante comorbidità/disabilità con significativa aspettativa di vita, per i quali la terapia e gli obiettivi di cura, sono gli stessi dell' adulto diabetico; 2) *soggetti diabetici anziani "fragili"* e/o con comorbidità che dovrebbero essere considerati individualmente sulla base dello stato funzionale cognitivo..

In questa popolazione: l' aspettativa di vita è più limitata che in altre età, le evidenze scientifiche sono meno numerose che in altri soggetti, l' approccio terapeutico è più complesso per le condizioni di fragilità, la buona qualità di vita deve costituire il principale goal terapeutico. Esiste un certo grado di incertezza sul fatto che un intervento efficace sul controllo glicometabolico possa tradursi in un sicuro beneficio sulla prevenzione delle complicanze (micro e macro) in queste fasce di età, perché *non esistono trial che abbiano testato gli effetti di un buon controllo glicemico in pazienti con età > 70-75 anni*. Il rischio di grave ipoglicemia, potenzialmente fatale, raddoppia nel grande anziano che assume farmaci per il diabete e politerapie ^{3,4}. Nei diabetici anziani gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati ⁵.

Maria Antonietta Pellegrini

Azienda Ospedaliero Universitaria
Santa Maria della Misericordia,
SOC di Endocrinologia e Malattie
del Metabolismo, Udine
Coordinatore gruppo AMD
"Diabete nell' Anziano"

PAROLE CHIAVE

Fragilità • Obiettivi glicemici •
Ipoglicemia • Personalizzazione
della terapia

CORRISPONDENZA

MARIA ANTONIETTA PELLEGRINI
anton2955@tin.it

Se le condizioni generali sono relativamente buone, il valore di HbA_{1c} potrà essere compreso tra 6,5 e 7,5%. Negli anziani fragili è appropriato un obiettivo meno restrittivo, con valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%. Gli obiettivi metabolici vanno perseguiti in sicurezza, evitando o cercando di ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia; in questa ottica il recente *Position Statement* congiunto di IAGG (*International Association of Gerontology and Geriatrics*), EDWPOP (*European Diabetes Working Party for Older People*) e ITFED (*International Task Force of Experts in Diabetes*)⁶ sconsiglia il perseguimento di una glicemia a digiuno di 108 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 126 mg/dl.

Ipoglicemia nell'anziano diabetico fragile ... qualche problema in più

Le ipoglicemie interessano tra il 20 e il 60% dei pazienti in terapia ipoglicemizzante, insorgono prevalentemente in persone in trattamento intensivo e nei soggetti anziani/fragili.

Nell'anziano fragile l'insorgenza di ipoglicemie può essere facilitata da:

- ricerca di un controllo glicemico troppo stringente;
- coesistenza di un deficit cognitivo;
- errori nell'assunzione dei farmaci antidiabetici orali;
- incapacità di valutare rapporto carboidrati dieta/terapia/attività fisica;
- insufficiente comprensione da parte del paziente o del caregiver;
- insufficienza renale;
- terapia con sulfoniluree o insulina;
- malnutrizione o scarsa alimentazione;
- neuropatia autonoma;
- ospedalizzazione recente;
- ridotta capacità di compenso ed efficacia dei meccanismi controregolatori;
- ridotta consapevolezza del paziente;
- ridotta intensità dei sintomi;
- politerapia.

Nei pazienti anziani la soglia glicemica che scatena i sintomi legati all'ipoglicemia è alterata e una consistente disfunzione cognitiva può contribuire ad un'alterata percezione dei sintomi (*hypoglycemia unawareness*)⁷. Si assiste a una riduzione dei segni precursori tipici dell'ipoglicemia con un quadro clinico di insonnia, disturbo dell'attenzione, della memoria, vertigini, e in cui spesso mancano i classici sintomi adrenergici (fame, tremore, sudorazione). È facile intuire come una tale sintomatologia rischi di essere banalizzata e ricondotta a un deficit cognitivo della persona anziana. All'aumentare dell'età, il tempo fra la consapevolezza dello stato di ipoglicemia e la comparsa della disfunzione cognitiva diminuisce, e ciò spiega sia l'aumento delle ipoglicemie asintomatiche sia la maggiore suscettibilità alla disfunzione cognitiva negli anziani⁸. Con il passare degli anni, i pazienti diabetici possono andare incontro a ipoglicemie sempre più gravi. In risposta a ripetute ipoglicemie, il sistema nervoso centrale si "adatta" riducendo la comparsa dei tradizionali sintomi dell'ipoglicemia e favorendo la

comparsa di ipoglicemia grave⁹. A un eccesso di gravi ipoglicemie è stato in parte attribuito l'aumento, o quantomeno la non riduzione, di eventi cardiovascolari (CV) osservata negli studi ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)¹⁰, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)¹¹, VADT (*Veterans' Administration Diabetes Trial*)¹². Questi studi hanno analizzato i vantaggi di un controllo intensivo della glicemia in pazienti anziani con diabete tipo 2 di lunga durata e con malattia CV: i risultati hanno suggerito che un controllo glicemico "troppo" intensivo in questi pazienti non è efficace nel ridurre gli eventi CV e potrebbe essere collegato a un aumento della mortalità. Per questi motivi sono stati proposti standard di emoglobina glicata meno rigidi per i pazienti anziani fragili. Il rischio di ipoglicemia nella popolazione anziana mantenuta a livelli più elevati di emoglobina glicata è però sconosciuto. Uno studio recente ha valutato in cieco, con monitoraggio continuo della glicemia per 3 giorni, adulti diabetici: età 75 ± 5 anni, emoglobina glicata media 9,3 ± 1,3%, durata del diabete 22 ± 14 anni, 28 con diabete mellito tipo 2, e 37 in terapia con insulina. Il numero medio di episodi è stato 4; la durata media di 46 minuti. Su un totale di 102 episodi di ipoglicemia, il 93% è stato riconosciuto con autocontrollo glicemico eseguito 4 volte al giorno o dai sintomi. Gli episodi ipoglicemici sono frequenti anche negli anziani con scarso controllo glicemico e alzare lo standard dell'emoglobina glicata in questa popolazione potrebbe non essere sufficiente a prevenire l'ipoglicemia¹³. Un altro problema correlato all'ipoglicemia è la demenza.

Uno studio recente¹⁴ dimostra come i pazienti con diabete mellito tipo 2 con storia di episodi seri di ipoglicemia hanno una maggior probabilità di sviluppare una demenza. L'ipotesi maggiormente condivisa è che l'ipoglicemia possa aumentare la morte dei neuroni, in un cervello già danneggiato dalle fisiologiche alterazioni legate all'età. L'importanza della massima personalizzazione della terapia nell'anziano, anche attraverso uno screening delle abilità cognitive, ribadita anche dai risultati dello studio ACCORD MIND¹⁵ che dimostra come basse performance cognitive possano essere causa di ipoglicemie severe e ribadisce la necessità che i pazienti anziani siano valutati in modo globale con particolare riferimento all'aspetto cognitivo per ridurre il rischio delle frequenti ipoglicemie severe (0,4-1,5% pazienti all'anno). Anche le cadute sono particolarmente frequenti nel paziente anziano diabetico in particolare se in terapia con insulina. La genesi è multifattoriale (polineuropatia sensitiva motoria, deficit visivo, disabilità, sarcopenia, comorbilità)^{16,17}.

Come evitare il rischio di ipoglicemia nell'anziano diabetico fragile

La cura in questi pazienti dovrebbe garantire l'assoluta "disuguaglianza del trattamento" favorendo l'estrema personalizzazione della cura e perseguendo come obiettivi prioritari: l'assenza di sintomi, la migliore qualità di vita possibile, evitare l'ipoglicemia e la prevenzione delle complicanze acute e croniche. Sulla base di queste premesse il gruppo di studio AMD "Diabete nell'anziano" ha proposto un percorso terapeutico de-

dicato al paziente anziano fragile e/o con importanti comorbidità da affiancare ai 5 "algoritmi AMD" dedicati alle 5 tipologie di pazienti di frequente incontro nella pratica clinica quotidiana¹⁸. L'esigenza di questo nuovo algoritmo, che verrà ufficialmente presentato a breve termine, è nata tra l'altro dall'analisi dei dati relativi all'assistenza degli anziani diabetici riportati nella monografia Annali AMD dedicata a questa popolazione¹. La raccolta dei dati ha evidenziato, le seguenti criticità: un valore di HbA_{1c} < 6,5% è presente in oltre il 25% degli individui al di sopra di 75 anni di età trattati con farmaci orali; propensione all'impiego dei secretagoghi negli anziani e simmetrica riduzione nell'uso di metformina (probabilmente in risposta alla riduzione, età-dipendente, del filtrato glomerulare, questa ipotesi sembra avvalorata dall'aumento di utilizzo delle glinidi negli over 75, farmaco il cui uso peraltro non è raccomandato in questi soggetti); la glibenclamide, il cui uso è considerato non opportuno nel soggetto anziano, è più utilizzata al di sopra di 65 anni ed è presente negli schemi di terapia di circa il 50% degli ultrasessantacinquenni; le sulfaniluree sono percentualmente più utilizzate in soggetti anziani con filtrato glomerulare > 60 ml/min, in un terzo di soggetti con filtrato stimato fra 30 e 60 ml/min e addirittura nel 6,5% di ultrasessantacinquenni con filtrato < 30 ml/min; fra i soggetti ultrasessantacinquenni in monoterapia con HbA_{1c} < 6,5%, oltre il 57% è in trattamento con farmaci secretagoghi (33,9% sulfaniluree, 23,6% glinidi). Questi dati sono relativi all'estrazione del 2009 quando gli inibitori della DPP-4 (di-peptidil-peptidasi) erano da poco disponibili. Gli inibitori della DPP-4 sono gli unici farmaci ipoglicemizzanti che dispongano di trial di intervento su pazienti di età superiore ai 65 e perfino superiore a 75 anni nel caso del vildagliptin¹⁹⁻²¹. Questi farmaci possono essere usati, a dosaggio ridotto, fino a gradi estremi di insufficienza renale. Recenti metanalisi ne hanno dimostrato possibili effetti benefici sull'assetto lipidico, sul rischio CV²² e sull'incidenza di fratture²³. Dispongono di un eccellente profilo di sicurezza, che ha escluso un aumentato rischio di morte per tutte le cause, di neoplasie, di pancreatiti e di importanti seri eventi avversi²⁴. Tutte queste caratteristiche ne fanno una classe da considerare di prima linea nel trattamento del paziente diabetico anziano, in aggiunta o in alternativa alla metformina. Le scelte farmacologiche dovranno pertanto privilegiare i farmaci che non provocano ipoglicemia (metformina, DPP4-i e acarbiosio) e anche nella scelta delle insuline preferibile optare per gli analoghi dell'insulina più vantaggiosi rispetto all'insulina umana per il minor rischio ipoglicemico e per la maggior maneggevolezza.

Bibliografia

- 1 <http://www.aemmedi.it/files/pdf/Annali%20Anziani%20web.pdf>
- 2 European Diabetes Working Party for Older People 2001-2004. *Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus in older people*. European Diabetes Working Party for Older People 2004, pp. 1-124.
- 3 Doubova S, Morales H, Arreola L, et al. *Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City*. BMC Health Serv Res 2007;7:147.
- 4 Rizvi AA. *Management of diabetes in older adults*. Am J Med Sci 2007;333:35-47.
- 5 http://www.aemmedi.it/files/Linee-giuda_Raccomandazioni/2010/2010-2010_linee_guida.pdf
- 6 Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. *Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes*. J Am Med Dir Assoc 2012;13:497-502.
- 7 Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, et al. *Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness*. Diabet Med 2003;20:1016-21.
- 8 Zammitt NN, Frier BM. *Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities*. Diabetes Care 2005;28:2948-61.
- 9 Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, et al. *Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes*. Diabetes 2009;58:701-9.
- 10 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 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.
- 11 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
- 12 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2009;360:129-39.
- 13 Medha N. *Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycaemic control*. Arch Intern Med 2011;171:362-4.
- 14 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus*. JAMA 2009;301:1565-72.
- 15 Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. *Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial*. Diabetes Care 2012;35:787-93.
- 16 Bertie HD, Garwood CL. *Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly*. Ann Pharmacother 2010;44:712-7.
- 17 Nelson JM, Cook PF. *The relationship between glycemic control and falls in older adults*. J Am Geriatr Soc 2007;55:2041-4.
- 18 Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach*. Diabetes Technol Ther 2012;14:373-8.
- 19 Schweizer A, Dejager S, Foley JE, et al. *Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials*. Diabetes Obes Metab 2011;13:55-64.
- 20 Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, et al. *Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Curr Med Res Opin 2011;27:1049-58.
- 21 Doucet J, Chacra A, Maheux P, et al. *Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus*. Curr Med Res Opin 2011;27:863-9.
- 22 Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA, et al. *Meta-analysis of effect*

of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33.

²³ Monami M, Mannucci E. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures*. *Diabetes Care* 2011;34:2474-6.

²⁴ Karagiannis T, Paschos P, Tsapas A. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2012;344.

Sezione di autovalutazione

1. Negli anziani fragili è appropriato un obiettivo di HbA_{1c}:

- a. valori di HbA_{1c} compresi tra 7,5 e 8,5%
- b. valori di HbA_{1c} inferiori almeno all'8%
- c. valori di HbA_{1c} inferiori al 7%
- d. valori di HbA_{1c} superiori all'8,5%

2. Il recente Position Statement congiunto di IAGG, EDWOP e ITFED sconsiglia nel paziente anziano:

- a. il perseguimento di una glicemia a digiuno < 100 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 130 mg/dl
- b. il perseguimento di una glicemia a digiuno < 90 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 126 mg/dl
- c. il perseguimento di una glicemia a digiuno < 108 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 126 mg/dl
- d. il perseguimento di una glicemia a digiuno < 108 mg/dl e di non iniziare un trattamento ipoglicemizzante se la glicemia a digiuno non è stabilmente > 136 mg/dl

3. Lo studio ACCORD MIND ha evidenziato che:

- a. basse performance cognitive possono essere causa di ipoglicemie severe
- b. l'ipoglicemia aumenta il rischio di cadute nell'anziano fragile
- c. valori di HbA_{1c} < 7% riducono l'incidenza di deterioramento cognitivo
- d. l'ipoglicemia nell'anziano diabetico peggiora la prognosi degli eventi cardiovascolari

4. Gli inibitori della DPP-4:

- a. non inducono ipoglicemia
- b. si sono dimostrati più efficaci nel migliorare il compenso metabolico nei pazienti con un'età > 70 anni
- c. sono gli unici farmaci ipoglicemizzanti che dispongano di trial di intervento su pazienti di età > 65 anni
- d. sono tutte vere

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Ipoglicemia e alcol

Introduzione

L'ipoglicemia, in particolar modo nei pazienti in trattamento insulinico intensivo, resta il principale fattore limitante alla compliance terapeutica.

Secondo gli standard italiani per la cura del diabete mellito AMD-SID, vengono definiti tre gradi di ipoglicemia: il grado lieve, dove sono presenti solamente sintomi neurogenici (come tremori, palpitazione e sudorazione) e l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado moderato, dove a questi sintomi si aggiungono sintomi neuroglicopenici (come confusione, debolezza), ma dove l'individuo è in grado di autogestire il problema; il grado grave, dove l'individuo presenta uno stato di coscienza alterato e necessita dell'aiuto o della cura di terzi per risolvere l'ipoglicemia.

Il sintomo dell'ipoglicemia risulta maggiormente frequente nei pazienti con diabete tipo 1 in trattamento insulinico.

Sicuramente l'avvento dei nuovi analoghi dell'insulina ha ridotto questi episodi rispetto al trattamento con le insuline umane, pur tuttavia ancora si è lontani da una gestione terapeutica totalmente soddisfacente.

Non solo la terapia in quanto tale, ma anche le abitudini di vita restano fattori determinanti per l'insorgenza degli episodi ipoglicemici.

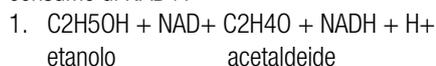
L'esercizio fisico determina riduzione dei livelli plasmatici di glucosio; per tale motivo il paziente in trattamento orale e insulinico deve sempre valutare i livelli glicemici per esercizio al fine di effettuare un eventuale spuntino per non incorrere nel rischio di improvvisi episodi ipoglicemici.

Per quanto riguarda le abitudini alimentari, il consumo di alcol è stato correlato a un possibile aumentato rischio di episodi ipoglicemici. Il 90-95% della quantità di alcol assunta viene metabolizzata a livello epatico, la rimanente parte a livello del tratto digerente, e in particolare nello stomaco, del rene, dei polmoni e dei muscoli. Per tutti il principale meccanismo metabolico è l'ossidazione a opera di enzimi deidrogenasici. La quantità di alcol assorbita arriva al fegato dove viene metabolizzata da tre sistemi enzimatici diversi.

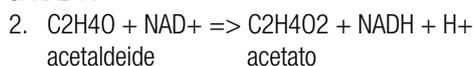
Il primo e più importante vede coinvolte due deidrogenasi:

1. alcol deidrogenasi;
2. aldeide deidrogenasi.

Questo sistema, localizzato nel citosol, metabolizza circa il 90% della dose di alcol che arriva al fegato. La prima reazione trasforma l'alcol in acetaldeide con liberazione di idrogeno e consumo di NAD⁺:



La seconda trasforma l'acetaldeide in acetato con liberazione di H⁺ e co-consumo ancora di NAD⁺:



Queste due ossidazioni portano allo sbilanciamento del rapporto NAD⁺/NADH e all'eccesso di H⁺ all'interno della cellula. In tal modo aumenta l'acidità dell'ambiente e la cellula adotta una serie di misure per rialzare il pH: la via metabolica che dal piruvato porta alla formazione di glucosio viene bloccata e il piruvato è trasformato in lattato.

Gaudenzio Stagno

Dirigente Medico Diabetologia
e Malattie Metaboliche,
ASP 5 Ospedale di Palmi-RC

OBIETTIVI

- Fornire al lettore spunti di riflessione e strumenti per prevenire e riconoscere un'ipoglicemia non attesa

CORRISPONDENZA

GAUDENZIO STAGNO
gaudenzio.stagno@tin.it

Questa inversione metabolica porta ad alcune importanti conseguenze, in particolare all'ipoglicemia che assume particolare importanza nell'intossicazione acuta. Esistono poi delle crisi ipoglicemiche, reattive all'assunzione alcolica. Queste sono secondarie all'effetto di potenziamento dell'alcol sulla secrezione delle cellule β pancreatiche e quindi sulla secrezione insulinica.

Sono comunque riportati problemi di iperglicemia nei pazienti abusatori cronici dovuti probabilmente sia alla distruzione progressiva del parenchima pancreatico, sia alla riduzione dell'utilizzazione periferica del glucosio.

Esporremo il verificarsi di un grave episodio di ipoglicemia in un paziente con diabete di tipo 1 in trattamento insulinico con terapia basal-bolus.

Step 1

Paziente

Il paziente Francesco C., è un impiegato di 34 anni. Diabetico di tipo 1 da circa 15 anni è dal 2007 che frequenta il nostro ambulatorio.

Il paziente riferisce che, invitato a una festa dopo una cena leggera composta da secondo, verdura e 50 g di pane, ha assunto 3 bicchierini di vodka senza mangiare altro.

Circa due ore dopo il ritorno a casa, che è avvenuto intorno a mezzanotte, durante il sonno, è stato soccorso dai genitori in stato di incoscienza e in preda a convulsioni con emissione di gemiti e sbuffi.

Riuscito il padre a farli riprendere coscienza lo stesso ha somministrato acqua e zucchero.

I valori glicemici sono partiti da 34 mg/dl e poi arrivati a 40 e a 80 mg/dl.

Il paziente riferisce inoltre di aver risentito di stanchezza e stato di obnubilazione per tutta la mattinata seguente.

Alcune domande per inquadrare meglio l'episodio ipoglicemico

Sono capitati episodi simili nell'ultimo mese?

Il paziente ha effettuato le unità d'insulina rapida prevista?

Il consumo di carboidrati è stato simile ai giorni precedenti, è stata eseguita la conta dei carboidrati per stabilire le unità d'insulina rapida?

Durante la serata il paziente ha effettuato esercizio fisico non comune rispetto alle abitudini (esercizi fisici, passeggiata, ballo)?

L'insulina è stata effettuata ruotando correttamente il sito d'iniezione, il paziente si è accorto se evidenza di lipodistrofie nelle sedi d'iniezione?

Anamnesi ed esame obiettivo

Anamnesi

Paziente nato a termine, da parto eutocico.

Ricorda i comuni esantemi dell'infanzia da cui è guarito senza esiti e complicanza.

Allattamento artificiale.

Abitudini alimentari libere e riferisce in passato plurimi episodi di ipoglicemia.

Diuresi e alvo regolari.

Nel passato ha riferito altri episodi ipoglicemici, ma mai così gravi con perdita di coscienza.

Esame obiettivo.

In trattamento insulinico basal-bolus.

Esame obiettivo

Occhi indenni.

Cuore: toni puri, pause libere.

Fegato nei limiti.

Milza nei limiti.

Addome trattabile.

Polsi periferici: normo apprezzabili

Peso: 72 kg

Altezza: 179 cm.

Pressione arteriosa: 125/80 mmHg.

HbA_{1c}: 6,9%.

Indice di massa corporea: 22,5 kg/m².

Assetto lipidico, epatico e tiroideo nella norma.

Cute, annessi e mucose indenni.

No linfadenopatia.

Cosa fare

Addestramento del paziente sulla conta dei carboidrati e sull'utilizzo di glucometro con calcolatore di bolo.

Rivalutazione delle norme dietetiche con la dietista.

Coinvolgimento del paziente in percorso di educazione terapeutica con i familiari stretti per la gestione delle ipoglicemie e dell'esercizio fisico nel paziente in trattamento insulinico intensivo.

Addestramento sulla corretta esecuzione della terapia insulinica e controllo clinico dei siti d'iniezione.

Terapia prescritta

Rimodulazione della terapia insulina rapida ai pasti attraverso calcolatore di bolo.

Indicazioni dietetiche normo caloriche.

Pianificazione dei controlli glicemici secondo standard AMD-SID (Fig. 1). Rivalutazione a un mese.

Step 2

Visita di controllo

Il paziente torna da noi dopo un mese. Non riferisce episodi da ascrivere a ipoglicemia.

L'analisi delle glicemie evidenzia un netto miglioramento della variabilità glicemica.

Viene prescritta fiala di Glucagen Hypokit 1 mg da utilizzare in caso di ipoglicemia grave con perdita di coscienza.

Discussione

Le evidenze della letteratura non chiariscono in maniera univoca

RACCOMANDAZIONI

- ▶ Il glucosio (15 g) per os è il trattamento di scelta per l'ipoglicemia lieve-moderata, sebbene qualsiasi forma di carboidrati contenenti glucosio possa essere utilizzata a tale scopo, in dosi equivalenti; gli effetti del trattamento dovrebbero essere evidenti entro 15 minuti dall'ingestione. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ L'effetto del trattamento sull'ipoglicemia può essere solo temporaneo. Pertanto la glicemia deve essere misurata ogni 15 minuti, fino al riscontro di almeno due valori normali in assenza di ulteriore trattamento tra le due misurazioni. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Il glucosio ev in soluzioni ipertoniche (dal 20 al 33%) è il trattamento di scelta delle ipoglicemie gravi in presenza di accesso venoso. Qualora questo non sia disponibile è indicato l'utilizzo di glucagone per via intramuscolare o sottocutanea. **(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**
- ▶ Il glucagone deve essere disponibile a tutti i pazienti con rischio significativo di ipoglicemia grave (diabetici in terapia insulinica e non in buon controllo per

Figura 1.
Raccomandazioni AMD-SID.

la relazione tra consumo di alcol ed episodi ipoglicemici. I meccanismi di tali episodi possono essere spiegati con una serie di ipotesi.

In primo luogo l'assunzione di piccole quantità di alcol possono compromettere la capacità dell'individuo di rilevare l'insorgenza di un episodio ipoglicemico e prendere i giusti provvedimenti, come l'assunzione di carboidrati. In secondo luogo, l'ipoglicemia di per sé può essere scambiata come intossicazione da altri fattori con conseguenze mediche e legali.

Il terzo fattore è la capacità dell'alcol, provata da alcuni studi, di mettere in pericolo la risposta ormonale contro-regolatoria. Inoltre, da alcuni studi, sembrerebbe che piccole quantità di alcol nei pazienti con diabete tipo 1 possono aumentare i deficit cognitivi collegati all'ipoglicemia.

Lo studio di Richardson et al. nel 2005, anche se su un numero piccolo di diabetici tipo 1, sembrerebbe confermare il rischio di ipoglicemia notturna nei pazienti che hanno consumato alcol la sera precedente.

Dal punto di vista dell'approccio terapeutico, sempre gli standard italiani, consigliano il seguente schema.

Per l'ipoglicemia lieve-moderata ingerire cibi contenenti glucosio o carboidrati, anche se è preferibile l'introduzione di zuccheri semplici che permettono una più facile quantificazione e un assorbimento più rapido; una quantità di 15 g di glucosio produce un incremento della glicemia all'incirca di 38 mg/dl a 20 minuti.

Il trattamento delle ipoglicemie gravi, che presuppone la perdita di coscienza o lo stato di obnubilazione, richiede l'ausilio di terzi e va differenziato se il paziente si trova in ambiente extra ospedaliero o dentro un struttura sanitaria.

Nel primo caso utilizzando siringhe preriempite di glucagone (1 mg) negli adulti e nei bambini di età > 12 anni; la dose è 0,5 mg per i bambini di età < 12 anni.

Le persone a stretto contatto con i diabetici devono essere a conoscenza del problema ed essere istruiti alla somministrazione del farmaco per via intramuscolare o sottocutanea. È comunque indicato effettuare una chiamata al Servizio di Emergenza.

Nel secondo caso o quando è presente un sanitario, effettuato un accesso venoso in tempi rapidi, è indicata l'infusione in 1-3 minuti di 15-20 g di glucosio in soluzioni ipertoniche al 20 o al 33%. In età pediatrica è consigliata una dose di 200-500 mg di glucosio per kg corporeo.

In conclusione si può affermare che l'evento ipoglicemico resta un accidente molto rischioso nel paziente diabetico e in particolar modo in quello sottoposto a trattamento intensivo.

Il consumo di alcol, anche occasionale, può amplificare e peggiorare gli effetti dell'ipoglicemia e per tale motivo resta fondamentale l'educazione terapeutica sul paziente e le persone a stretto contatto.

Bibliografia di riferimento

- AMD-SID. *Standard per la cura del diabete mellito*. 2010.
- American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes - 2013*. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-66.
- Choudary P, Emery C, Davies C, et al. *Development of a robust method to identify episodes of clinically relevant hypoglycaemia using the MiniMed Medtronic continuous glucose monitoring system (Abstract)*. *Diabetes Metab* 2003;29:2250A.
- Hawkins RD, Kalant H. *The metabolism of ethanol and its metabolic effects*. *Pharmacol Rev* 1972;24:67-157.
- Keiding S, Christian NJ, Damgard SE, et al. *Ethanol metabolism in heavy drinkers after massive and moderate alcohol intake*. *Biochem Pharmacol* 1983;32:3097-102.
- Kerr D. *Drugs and alcohol*. In: Frier BM, Fisher M, editors. *Hypoglycaemia and diabetes*. London, Hodder and Stoughton 1993, p. 328-36.
- Lieber CS. *Metabolism of ethanol*. In: Lieber CS, editor. *Metabolic aspects of alcoholism*. Baltimore: University Park Press 1977, p. 1.
- Lundquist F. *The metabolism of ethanol*. In: Israel Y, Mardonec J, editors. *Biological basis of alcoholism*. New York: John Wiley and Sons 1971, p. 1.
- Potter J, Clarke P, Gale EA, et al. *Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg?* *Br Med J* 1982;285:1180-2.
- Roach MD, Khan M, Knapp M, et al. *Ethanol metabolism in vivo and the role of hepatic microsomal ethanol oxidation*. *Q J Stud Alcohol* 1972;33:751-5.
- Richardson T, Weiss M, Thomas P, Kerr D. *Day after the night before influence of evening alcohol on risk of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2005;28:1801-2.
- Turner BC, Jenkins E, Kerr D, et al. *The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2001;24:1888-93.

COUNTING DEI CARBOIDRATI

Per imparare a contare seguiamo un percorso che si articola in 4 tappe:

1. Imparare a riconoscere gli alimenti che contengono carboidrati
2. Conoscere la quantità di carboidrati contenuta in ciascun alimento
3. Stimare il contenuto in carboidrati delle singole porzioni e quindi dell'intero pasto
4. Calcolare la quantità di insulina necessaria in base al rapporto carboidrati/insulina individuale

Rapporto insulina/carboidrati

Il rapporto insulina/carboidrati o regola del 500 fornisce i grammi di carboidrati (CHO) metabolizzati da un'unità di insulina ultrarapida: 500/fabbisogno insulinico giornaliero*

Fattore di sensibilità individuale

Il fattore di sensibilità individuale e cioè di quanto diminuisce la glicemia con un'unità di insulina ultrarapida: 1800/fabbisogno insulinico giornaliero*

* Fabbisogno insulinico giornaliero: è la somma totale delle unità di insulina somministrate in una giornata.

Esempio

Dati

Tot. CHO consumati in un pasto: 160 g

Rapporto insulina/carboidrati: 13 UI di insulina necessari per metabolizzare i 160 g di CHO

Fattore di sensibilità: 46 (1 unità di insulina abbassa la glicemia di 46 mg\dl)

Glicemia prima del pasto: 190 mg\dl

Glicemia desiderata: 120 mg\dl

Calcoli

$160/13 = 12$ UI di insulina bruciano i 160 g di CHO contenuti nel pasto

$190 - 120/46 = 1,5$ UI di insulina riesco a portare la glicemia a 120 mg%

Quindi il totale di unità di insulina da somministrare sarà: $12 + 1,5 = 13,5$ UI di insulina

Per poter utilizzare il glucometro con il calcolatore di bolo basta conoscere tre parametri essenziali:

1. rapporto insulina/carboidrati;
2. totale carboidrati contenuti nell'intero pasto;
3. fattore di sensibilità.

Inseriti questi parametri il glucometro ci darà un suggerimento di bolo.

Ipoglicemia numero o range

L'ipoglicemia è una delle principali barriere al raggiungimento del controllo glicemico. È una complicanza frequente nel diabete tipo 1 ma anche nel diabete tipo 2 in terapia con segretagoghi o insulina^{1,2}. L'ipoglicemia comporta elevati costi clinici e sociali: la minimizzazione del rischio di ipoglicemia è una priorità nella cura al diabete. La "sindrome ipoglicemica" non si manifesta clinicamente sempre con le stesse modalità ed è quindi necessario valutare attentamente in ogni paziente se vi siano ipoglicemie, come si manifestino e per quali valori.

La classificazione e i "valori" dell'ipoglicemia

La classificazione clinica dell'ipoglicemia differenzia ipoglicemia severa, lieve, biochimica e asintomatica; il valore utilizzato clinicamente indicato a definire l'ipoglicemia è 70 mg/dl (3,5 mmol/l nei paesi anglossassoni, corrispondenti a 63 mg/dl)³. Questo valore, seppure utile per le indicazioni generali e per la classificazione negli studi clinici, ha un valore relativo e va differenziato da paziente a paziente.

Rischio di ipoglicemia

Per stimare il rischio ipoglicemico del paziente vanno valutati numerosi elementi:

- età, durata di malattia;
- precedenti episodi di ipoglicemia, controllo glicemico medio;
- tipo di trattamento;
- soglia di percezione dell'ipoglicemia;
- modalità di gestione della terapia e dell'automonitoraggio;
- supporto familiare-sociale.

L'ipoglicemia può essere una complicanza "insidiosa" in quanto non raramente i sintomi non compaiono per i valori sopraddetti e possono essere attenuati e/o atipici. Non sempre i pazienti sono consapevoli della perdita di sensibilità all'ipoglicemia determinata dalla compromissione autonoma. Questa alterazione determina la perdita dei classici sintomi adrenergici "di allarme" (tremore, sudore, tachicardia, senso di fame ...). Il paziente può avvertire disturbi solo quando raggiunge valori più bassi che causano sofferenza neurologica (disturbi cognitivi, visivi, astenia). La perdita dei sintomi adrenergici innesca quindi un circolo vizioso in quanto favorisce la comparsa di altre ipoglicemie mantenendo la soglia di percezione a valori anche inferiori a 40/30 mg/dl.

La riduzione della sintomatologia è spesso associata al sonno, allo svolgimento di attività fisica nelle ore precedenti e più a rischio di essere misconosciuta nell'anziano dove i disturbi sono attenuati e possono essere confusi con alterazioni neurologiche di altra natura.

Le conseguenze dell'ipoglicemia

Studi clinici condotti in anni recenti hanno ridimensionato il concetto del "lower is better" e indotto un atteggiamento più critico verso strategie aggressive realizzate in maniera indif-

Angela Girelli

Unità Operativa di Diabetologia,
Azienda Ospedaliera Spedali Civili,
Brescia

CORRISPONDENZA

ANGELA GIPELLI
angela.girelli@gmail.com

ferenziata. L'ipoglicemia è un fattore di rischio per eventi cardiovascolari maggiori. L'aumentato rischio di morte improvvisa correlato all'ipoglicemia severa sarebbe da imputarsi ad alterazioni dell'attività elettrica cardiaca. Nell'anziano, ipoglicemie ripetute possono essere responsabili di aumentato rischio di danno cardiovascolare, cerebrovascolare, di demenza e di incidenti e cadute ^{4,5}.

L'ipoglicemia correla inoltre con una peggior qualità della vita perché induce ansia, preoccupazione, minor soddisfazione per il trattamento e molto spesso una minor adesione alla terapia. Basti pensare solo all'impatto dell'ipoglicemia in dimensioni sociali/lavorative o alle possibili conseguenze relative alla guida di automezzi. L'ipoglicemia può essere causa di un peggioramento del controllo glicemico a causa del timore del paziente di incorrere in altri episodi. Recentemente è stata conosciuta la sigla "FoH" (*Fear of Hypoglycemia*) ad indicare la situazione complessiva che viene a innescarsi per la paura dell'ipoglicemia, quale una vera e propria sindrome ⁶. Le strategie di evitamento dell'ipoglicemia portano i pazienti a ridurre in maniera inappropriata l'insulina, a gestire scorrettamente la terapia nutrizionale, in sintesi a comportamenti errati e quindi ad un peggioramento del controllo glicemico.

Strategie per ridurre il rischio ipoglicemico

La riduzione del rischio passa attraverso una fenotipizzazione che permetta di definire non solo obiettivi glicemici personalizzati ma anche "fasce" di valori glicemici adeguati, tarati sul rischio ipoglicemico del singolo paziente. Va attentamente indagato il verificarsi di ipoglicemie (magari inavvertite) e individuata la "soglia" di percezione di sintomi. Sarà indispensabile quindi attuare strategie terapeutiche adeguate (scelte farmacologiche, adeguato utilizzo dell'automonitoraggio, educazione terapeutica) al fine di minimizzare il rischio ipoglicemico.

Bibliografia

- ¹ Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. *Hypoglycaemia in type 2 diabetes*. *Diabet Med* 2008;25:245-54.
- ² UK Hypoglycaemia Study Group. *Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration*. *Diabetologia* 2007;50:1140-7.
- ³ Frier BM. *Defining hypoglycemia: what level has clinical relevance?* *Diabetologia* 2009;52:31-4.
- ⁴ Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. *Hypoglycemia and cardiovascular risks*. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 2):S132-7.
- ⁵ Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, et al. *Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly*. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:108-14.
- ⁶ Gonder-Frederick L. *Fear of hypoglycemia: a review*. *Diabetic Hypoglycemia* 2013;3:3-11.

Piccole unità di misura crescono Il passaggio da valori percentuali a millimoli/moli

L'esistenza di frazioni di emoglobina legate in modo irreversibile al glucosio risale agli anni '60 ma solo verso la fine degli anni '70 la determinazione dell'emoglobina glicata cominciò a entrare routinariamente nella clinica della patologia diabetica. Tuttavia, sia l'eterogenea composizione di questo substrato, il quale nella misurazione della sua componente totale (HbA1) differenzia diverse frazioni legate anche a fruttosio (HbA_{1a1} e HbA_{1a2}), glucidi diversi (HbA_{1b}) oltre che a glucosio (HbA_{1c}), sia le diverse tecniche di determinazione generavano risultati che, per quanto correlati gli uni agli altri, non potevano essere considerati standardizzati.

Negli anni '90 negli Stati Uniti, anche in relazione al fondamentale studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), si sentì la necessità di creare un sistema che permettesse di standardizzare i risultati. Venne perciò istituito il *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) che prevedeva una rete di laboratori con il fine di fornire materiale di calibrazione che, a cascata, potesse garantire una standardizzazione fra i laboratori che si certificano in accordo a questo piano. Programmi con similari finalità negli stessi anni venivano sviluppati anche in Svezia e Giappone ma caratteristica comune di tutti questi sistemi era la mancanza di un sistema che prevedesse materiale di calibrazione e di controllo con validità internazionale.

Fu su queste basi che dagli inizi del 2000 la Federazione Internazionale di Chimica Clinica (IFCC) lavorò e, dopo diversi anni, raggiunse l'obiettivo di:

- definire in modo univoco il substrato da determinare (identificato nella quota irreversibilmente legata a glucosio nella porzione finale delle beta catene);
- sviluppare un metodo di riferimento;
- stabilire un materiale di riferimento primario;
- istituire una rete di laboratori per la standardizzazione e la tracciabilità metrologica.

All'atto pratico si presentavano ancora due problemi pratici di una certa rilevanza:

1. la determinazione ottenuta con la nuova standardizzazione IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) era sensibilmente più bassa rispetto a quella secondo NGSP (circa 2 punti percentuali). In questo modo, ad esempio, il valore di riferimento superiore di normalità, fissato secondo NGSP a 6%, sarebbe diventato 4%;
2. analogamente continuando a utilizzare l'unità di misura percentuale (peraltro non conforme al Sistema internazionale di Unità di Misura) si sarebbe generata enorme confusione.

Il passaggio quindi alla nuova unità di misura risolse questi aspetti dal momento che:

1. il rapporto tra la misura secondo NGSP e IFCC è in rapporto di scala di circa 1:10 e questo amplifica anche le variazioni più piccole del valore;
2. elimina l'ambiguità di utilizzare due diversi procedimenti di standardizzazione essendo chiaro che l'espressione percentuale si riferisce a NGSP e mmol/mol a IFCC;
3. riporta l'espressione della determinazione di HbA_{1c} alla conformità del Sistema Internazionale delle Unità di Misura.

Rimane a noi, utilizzatori finali, l'onere di abituarci a questo nuovo modo di esprimere un marcatore tanto importante quanto quotidiano!

In rete abbiamo trovato alcuni suggerimenti e scorciatoie che vi proponiamo.

**C. Augusto Lovagnini Scher
Annalisa Giancaterini
Ilaria Ciullo
Nicoletta Musacchio**

CAD Cusano Milanino, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

CORRISPONDENZA

C. AUGUSTO LOVAGNINI SCHER
augusto.lovagnini@gmail.com

Il “trucco” di Kilpatrick (Kilpatrick’s Kludge)

Il valore in mmol/mol può essere ottenuto da quello in percentuale con due semplici operazioni.

- 2 - 2

In questo modo il valore 7% corrisponde a un numero a due cifre di cui il primo è 5 (ottenuto sottraendo da 7 -2) e il secondo è 3 (ottenuto sottraendo da 7-2-2).

Quindi 7% = 53 mmol/mol.

I valori intermedi si possono calcolare approssimativamente tenendo conto che due punti percentuali (indipendentemente dal fatto che siano 4, 5, 6, 7 o 8 si differenziano di 11 mmol/L che arrotondiamo a 10).

Quindi 6,5% corrisponde quindi a circa 47-48 mmol/L e 7,5% a circa 58-59 mmol/L.

La trasformazione di Middle (Middle’s Manipulation)

La relazione tra i valori NGSP e IFCC è la seguente:

$$\text{IFCC}\% = 10 \times (\text{NGSP}\% + 2,15) / 0,915$$

che conduce, secondo Middle, in forma semplificata ad avere la semplice (sic!) “scorciatoia”

$$\text{IFCC mmol/mol} = (\text{NGSP}\% \times 11) - 24$$

Per converso, questo può risultare utile, si ottiene la trasformazione inversa $\text{NGSP}\% = (\text{IFCC mmol/mol} + 24) / 11$

Numerologia

Vale la pena di sottolineare alcuni aspetti “visivi” che possono facilitarci il compito mnemonico:

NGSP	IFCC
4%	20 mM/M
5%	31 mM/M
6%	42 mM/M
7%	53 mM/M
8%	64 mM/M
9%	75 mM/M
10%	86 mM/M

Si noti come i numeri procedono in una sequenza lineare piacevole con alternanza di coppie di numeri pari e dispari che risulta facile da ricordare. Per aiutare l’interpolazione si tenga presente che ogni 0,1% corrisponde a 1,1 mmol/mol.

Infine due punti di repere importanti:

1. il valore per porre *diagnosi di diabete* (fissato a 6,5%) possono essere ricordati pensando che

$$6,5\% = \mathbf{48} \text{ mM/M}$$

L’espressione “è successo un quarantotto”, fa parte ormai del nostro parlare quotidiano e ha significato di una situazione improvvisa di agitazione, tumulto e comunque di cambiamento ...

2. il valore di buon compenso (considerato a 7%)

$$7\% = \mathbf{53} \text{ mM/M}$$

Si noti la sequenza numerica decrescente di numeri primi 7 - 5 - 3 che si presta a facile memorizzazione.

Bibliografia di riferimento

Garry WJ, Mosca A, Weykamp C, et al. *HbA_{1c} Standardisation: history. Science and Politics Clin Biochem Rev* 2007;28:163-8.

Eric Kilpatrick, ACB mailbase 30/1/08.

Jonathan Middle, ACB mailbase 29/1/08.

La neuropatia diabetica spiegata ai pazienti

Corrado Artale

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

Se si considera la natura del diabete come malattia, non si può non notare come la maggior parte delle manifestazioni che comporta siano subdole, **ben nascoste** all'attenzione dell'ammalato per anni o decenni, senza dar segno di sé.

Ad esempio, i danni che i diabetici subiscono al rene, agli occhi, alle arterie del cuore e delle altre parti del corpo sono silenziosi e sommersi per molto tempo.

Ancora più silenziosi, infidi, difficili da comprendere sono i sintomi che colpiscono i nervi dei diabetici.

Non deve sorprendere la considerazione che una percentuale che va dal dieci al novanta per cento dei diabetici, nel corso della vita, abbia qualche complicazione dovuta alla neuropatia diabetica. Bisogna anche dire che molte volte né l'ammalato né il suo medico sono consapevoli che la complicazione diabetica è già presente.

Come altre complicazioni tipiche, anche la neuropatia **impiega in genere molto tempo a manifestarsi**, rispetto alla comparsa del diabete. Essa, infatti, richiede un periodo abbastanza lungo di **cattiva cura della malattia** per verificarsi. Quando la diagnosi di diabete è abbastanza recente e già compare un disturbo nervoso attribuito al diabete, bisognerà pensare che la malattia sia decorsa per anni prima d'essere stata scoperta.

Lo **scopo principale di questo scritto** è di far conoscere agli ammalati di diabete quali sintomi possano far pensare alla neuropatia. È vantaggioso che il paziente si abitui a segnalare al proprio medico una complicazione poco verificabile e documentabile come quella neuropatica, allo scopo di mettere in opera i rimedi necessari.

Ecco una **rassegna di sintomi**, secondo **le parti del corpo interessate più frequentemente**:

Gambe e piedi

Dolori, specie notturni, mal localizzati.

Bruciori, sensazione di camminare sul cotone o di avere dei guanti o calzini, alterazione della sensibilità della pelle in vari distretti e ai piedi. **Trafitture**. Non sopportare le lenzuola. **Crampi**. **Formicolii**

Pelle secca e squamosa, calli più o meno dolenti, perdita dei peli

Mancanza di dolore per tagli, ferite e ustioni leggere. **Piedi freddi o troppo caldi**. **Cosce o gambe che diventano magre o asimmetriche**. **Debolezza**

Piedi che cambiano forma, dita a martello, **deformazione delle dita**

Non saper più camminare bene ed in equilibrio

Per comprendere come tutto questo avvenga, si pensi che l'accumulo prolungato degli zuccheri nel corpo, alla lunga danneggia **la capacità dei nervi di portare gli stimoli**, così come accadrebbe a un cavo elettrico con la guaina danneggiata. Tanto più lungo è il nervo tanto più facilmente può essere danneggiato. Ecco che, in conseguenza di questa neuropatia, troveremo tutta una serie di problematiche che poi portano al piede diabetico. Particolarmente insidiose sono le compromissioni delle funzioni circolatorie e cardiache, cioè la regolazione della pressione e dei battiti del cuore, delle funzioni intestinali, urinarie, sessuali, del sudore e, soprattutto, la sensibilità al dolore, che può essere aumentata o ridotta o entrambe.

copia per il tuo paziente

Testa e tronco

Veder doppio. Diventare strabico.
Avere le pupille di diversa dimensione.
Paralisi di mezza faccia. Caduta di una palpebra

Vivi dolori al costato e all'addome
o alterazione della sensibilità
locale come essersi scottati,
sentir la propria pelle come fosse
quella di un altro

Mal di testa e trafitture, caldo
improvviso con sudorazione,
sensazioni di bruciore
o formicolii

Perdita
d'equilibrio

Sudare improvvisamente,
al volto o alla nuca, dopo aver
mangiato cibi gustosi o formaggio

Esemplificativo dei danni da neuropatia diabetica del cuore è il fatto che alcuni diabetici abbiano avuto un infarto cardiaco e non se ne siano accorti perché non avvertivano dolore.

Vari organi e funzioni

Periodiche diarree notturne,
anche con incontinenza
fecale. Stipsi. Paralisi o ritardi
della digestione

Perdita della capacità
di avvertire le ipoglicemie

Impotenza. Disturbi
nell'urinare. Non essersi
accorti di aver dolori al cuore
o addirittura infarti miocardici

Oltre l'importanza di conoscere gli aspetti di questa malattia, occorre sapere che, dietro la temibile complicazione del piede diabetico, si nasconde comunemente la neuropatia diabetica. Quest'ultima prepara nel tempo il terreno alle lesioni che, insieme con altre cause successivamente, porteranno alle ulcere diabetiche e alle amputazioni.

Ecco allora il significato dei frequenti **appelli, rivolti ai diabetici e ai medici che li curano, di osservare con attenzione periodicamente i piedi.**

Proprio da questa pratica verranno gli espedienti per un pronto riconoscimento di sintomi apparentemente slegati dal contesto del diabete, come l'assenza di sudorazione, la pelle troppo secca e fessurata, calli e duroni in sedi pericolose (la pianta del piede e lo spazio tra le dita), l'aspetto congestionato e cianotico o pallido e scheletrico, la presenza di piccole lesioni che non fanno male.

Poiché molti dei disturbi qui rappresentati possono **riconoscere altre cause**, è meglio confrontarsi sempre col proprio medico prima di esser certi della vera natura del disturbo.

Per ogni evenienza, è opportuno premettere che **l'unica cura efficace della neuropatia diabetica è curare bene il diabete.**

Ruolo dei farmaci equivalenti nel trattamento del diabete mellito

Il parere del farmacologo

Achille P. Caputi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

Achille.Caputi@unime.it

Achille P. Caputi
Domenico Cucinotta
Umberto Alecci

La disponibilità sempre maggiore di terapie farmacologiche ha determinato un aumento della sopravvivenza associato ad una cronicizzazione delle malattie, in particolar modo di quelle che colpiscono i soggetti anziani, come il diabete.

Il trattamento del diabete deve essere adattato all'obiettivo terapeutico, determinato in funzione delle patologie concomitanti, dell'anamnesi, dello stile di vita del paziente e della possibilità di controllo della glicemia. Quest'ultimo deve essere rafforzato in caso di insorgenza di nuove patologie o in caso d'introduzione di un farmaco che può interferire sull'equilibrio glicemico. I rischi principali che di solito si associano al trattamento antidiabetico sono rappresentati dall'ipoglicemia (per un eccesso di trattamento) e dallo scompenso del diabete (per un trattamento insufficiente).

Nel management del soggetto affetto da diabete, i farmaci svolgono un ruolo fondamentale. A conferma di ciò, secondo quanto evidenziato nell'ultimo rapporto OsMed¹, in Italia, in corrispondenza di una maggiore prevalenza di patologie croniche (quali per esempio l'ipertensione e il diabete), si raggiungono livelli di uso e di esposizione ai farmaci vicini al 100%. In particolare tale fenomeno è stato osservato negli anziani (> 65 anni) che ricevono almeno 2-3 farmaci al giorno (intese come DDD/1000 abitanti/die).

Analizzando ulteriormente il rapporto OsMed, è stato osservato che, per quanto riguarda la classe terapeutica che comprende i farmaci per l'apparato gastrointestinale e per il metabolismo, nel corso del 2011 sono stati spesi complessivamente 3.382 milioni di euro (3° posto nella spesa farmaceutica nazionale), di cui 1.905 milioni di euro (56,3%) rappresentano la spesa sul territorio rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e 396 milioni di euro (11,7%) quella delle strutture pubbliche.

Per quanto riguarda la spesa territoriale, nell'ambito di questa classe terapeutica, è stato osservato che i primi posti riguardano gli inibitori di pompa protonica (IPP) e i farmaci per il diabete. Inoltre, come riportato sempre nell'ultimo rapporto OsMed¹, nel 2011 tra i farmaci antidiabetici, gli incretino-mimetici, da soli o in associazione, presentano il maggiore incremento di spesa e di prescrizione rispetto al 2010 (Tab. I).

Analizzando poi i farmaci incretino-mimetici (GLP1-analoghi: liraglutide, exenatide; DPP4-inibitori: saxagliptin, vildagliptin e sitagliptin questi ultimi due da soli o associati alla metformina), rispetto al 2010, nel corso del 2011 è stato osservato un marcato incremento della spesa (60,2%) e delle quantità prescritte (76,3%) sul territorio. Al contrario, altri ipoglicemizzanti orali (acarbiosio e sulfaniluree) hanno mostrato una riduzione delle quantità prescritte (-8,2%) e della spesa (-4,9%).

Per quanto riguarda l'erogazione da parte delle strutture pubbliche, i farmaci più prescritti risultano essere le insuline e analoghi (17,5% della prescrizione); in particolare la molecola maggiormente prescritta è risultata l'insulina glargine (2,6 DDD/1000 abitanti/die) che è aumentata del 22,9% rispetto al 2010.

Tabella I. Variazione della spesa farmaceutica territoriale (2011 vs. 2010). Rapporto OsMed 2011.

I LIV. ATC	SOTTOGRUPPI	SPESA PRO CAPITE	DDD/1000 AB DIE	Δ% 2011 - 2010				Δ% COSTO MEDIO DDD
				SPESA	DDD	PREZZI	MIX	
TOTALE NAZIONALE		202,5	963,3	-5,0	0,9	-5,9	0,1	-5,9
A - Apparato gastrointestinale e metabolismo		31,4	142,4	-5,5	3,1	-7,6	-0,8	-8,4
Inibitori di pompa		14,8	63,3	-8,6	9,4	-14,6	-2,3	-16,5
Insuline e analoghi		5,0	9,9	-1,9	-3,7	0,0	1,9	1,9
Antinfiammatori intestinali		1,7	4,0	5,8	4,2	1,9	-0,3	1,6
Metformina		1,3	17,7	3,9	7,5	-1,0	-2,4	-3,4
Altri ipoglicemizzanti orali		1,3	20,5	-4,9	-8,2	-1,2	4,9	3,6
Antimicrobici intestinali		1,2	1,4	-19,0	-7,2	-4,1	-9,0	-12,7
Vitamina D ed analoghi		0,9	2,0	30,8	8,1	-0,1	21,1	21,0
Altri farmaci per l'ulcera peptica		0,7	3,4	2,7	1,9	0,3	0,5	0,8
Calcio, da solo o in associazione		0,7	7,9	0,2	-1,2	0,1	1,3	1,4
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione		0,7	0,7	60,2	76,3	-12,4	3,8	-9,1
Pioglitazone da solo e in associazione		0,6	0,8	-33,7	-37,6	0,0	-1,3	-1,3
Terapia biliare ed epatica		0,6	1,9	3,0	3,5	0,0	-0,5	-0,5
Repaglinide		0,6	3,7	-20,6	4,7	-2,2	-22,5	-24,2
Anti-H2		0,5	2,4	-13,4	2,9	-14,0	-2,0	-15,8
Antiacidi		0,4	1,6	-14,6	-20,2	9,1	-1,9	7,0
5-HT3 antagonisti		0,2	0,0	-9,4	-6,5	-1,3	-1,8	-3,0
Procinetici e antispastici		0,1	0,2	-10,9	-12,7	2,6	-0,5	2,0
Prostaglandine		< 0,05	0,1	-18,4	-18,4	0,1	-0,1	0,0
Altri		0,3	0,9	-14,4	-4,9	0,4	-10,4	-10,0

Tra i farmaci ipoglicemizzanti prescritti attraverso le strutture pubbliche, rispetto al 2010 è stato osservato un incremento prescrittivo di pioglitazone, da solo (37,1%) e in misura maggiore in associazione con metformina (86,2%). L'incremento più notevole riguarda però il gruppo di farmaci incretino-mimetici: il sitagliptin da solo e associato alla metformina rappresenta il 3% delle quantità totali prescritte (0,7 DDD/1000 abitanti/die) con un marcato aumento della prescrizione, mentre liraglutide ed exenatide, entrambe con 0,2 DDD/1000 abitanti/die, rappresentano rispettivamente lo 0,8 e lo 0,7% della prescrizione della classe.

Valutando nel complesso la prescrizione degli ipoglicemizzanti è stato osservato uno spostamento delle prescrizioni verso le molecole introdotte in commercio di recente rispetto a quelle presenti sul mercato da decenni. L'unica eccezione è stata osservata con la metformina, le cui prescrizioni sono in costante aumento.

Infatti confrontando i consumi dei farmaci per il diabete durante il periodo 2003-2011, è stato osservato un aumento delle prescrizioni, ma in particolare tale aumento è stato osservato proprio per la metformina, per cui è stato registrato un incremento del 14,3% a conferma della diffusione del suo utilizzo come farmaco di prima scelta (Tab. II).

La variabilità prescrittiva di farmaci antidiabetici varia ampiamente da regione a regione (38,6 DDD/1000 abitanti/die della Provincia Autonoma di Trento *versus* 77,3 della Sicilia) (Fig. 1, Tab. III).

In questo contesto che ruolo possono svolgere i farmaci generici?

Riportando come fa l'OsMed (Fig. 2) su un sistema di assi cartesiani il costo medio per DDD e la prescrizione dei farmaci, come

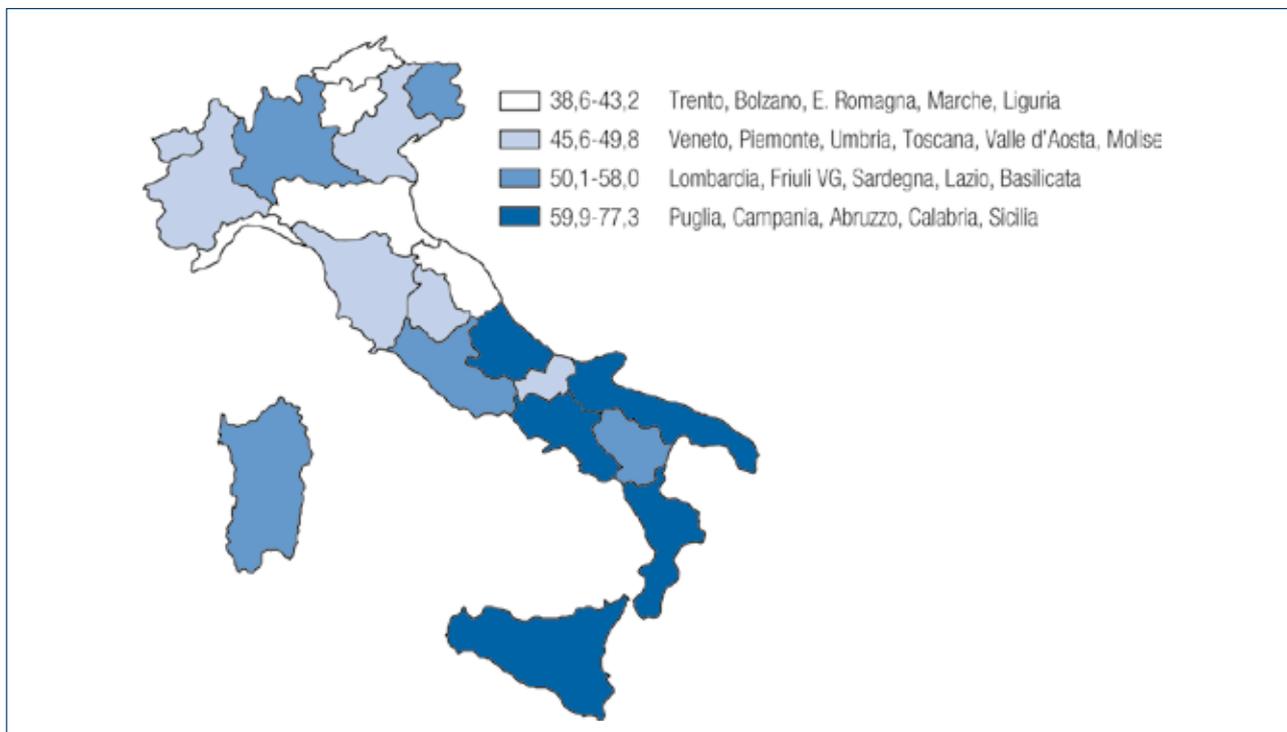
Tabella II. Consumo di antidiabetici per sostanza (periodo 2003-2011). Rapporto OsMed 2011.

SOTTOGRUPPI E SOSTANZE	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 11-03*
Insuline ed analoghi	9,5	9,4	9,7	10,3	10,2	10,4	10,5	10,4	9,9	0,5
Metformina	5,3	6,8	8,3	10,1	11,5	13,2	14,8	16,5	17,7	14,3
Altri ipoglicemizzanti orali	29,5	29,2	28,6	28,3	26,8	25,4	23,8	22,4	20,5	-4,0
Farmaci incretino-mimetici da soli o in associazione	-	-	-	-	-	0,1	0,3	0,4	0,7	38,2
Pioglitazone da solo o in associazione	-	< 0,05	0,1	0,4	0,6	1,1	1,3	1,3	0,8	28,0
Repaglinide	0,9	1,3	1,6	2,0	2,5	2,9	3,3	3,5	3,7	17,3
Antidiabetici	45,1	46,7	48,3	51,1	51,7	53,1	54,0	54,6	53,3	1,9

Tabella III. Confronto dell'andamento regionale delle DDD/1000 abitanti/die territoriali per i farmaci di classe A (periodo 2003-2011). Rapporto OsMed 2011.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Δ % 11-03*
Piemonte	41,4	42,9	44,3	46,8	48,6	50,5	52,8	50,1	48,3	1,7
Valle d'Aosta	37,0	40,0	41,8	44,0	46,2	47,3	48,8	50,0	49,4	3,3
Lombardia	39,4	41,2	42,5	44,3	45,7	47,7	49,2	49,9	50,1	2,7
P.A. Bolzano	27,1	28,4	29,8	31,0	31,4	31,7	33,1	37,5	38,9	4,1
P.A. Trento	32,1	34,4	35,4	36,4	36,8	37,5	38,0	38,6	38,6	2,1
Veneto	40,3	41,5	42,2	43,5	44,3	45,4	46,2	46,9	45,6	1,4
Friuli VG	34,6	36,4	37,9	40,7	42,8	44,8	46,5	50,2	51,0	4,4
Liguria	41,0	42,1	43,7	44,4	44,8	45,2	44,9	44,6	43,2	0,6
E. Romagna	37,2	37,7	37,2	38,0	39,1	39,7	40,8	41,6	41,0	1,1
Toscana	42,4	43,7	44,9	46,8	47,6	48,7	48,7	49,3	48,9	1,6
Umbria	43,4	44,7	45,8	47,8	48,4	48,7	48,8	49,1	48,9	1,3
Marche	36,4	37,4	38,6	39,2	40,0	40,8	41,5	42,3	42,4	1,7
Lazio	52,1	54,5	56,8	64,2	58,0	57,0	57,2	58,4	56,3	0,9
Abruzzo	46,1	48,6	49,8	54,8	56,1	58,9	58,8	61,6	61,2	3,2
Molise	41,9	45,1	44,0	51,0	51,1	52,8	53,8	51,5	49,8	1,9
Campania	52,7	54,4	56,6	59,3	60,3	61,9	62,9	62,8	60,1	1,5
Puglia	49,4	51,6	54,1	58,3	60,2	63,3	65,3	65,4	59,9	2,2
Basilicata	49,2	51,4	53,4	56,6	58,2	60,2	60,6	58,2	58,0	1,8
Calabria	48,6	48,5	55,2	59,4	61,8	66,6	67,1	67,2	61,8	2,7
Sicilia	62,1	65,2	67,4	71,2	72,6	74,0	74,7	76,9	77,3	2,5
Sardegna	50,1	48,8	49,5	51,6	51,7	52,1	53,0	54,9	55,3	1,1
Italia	45,1	46,7	48,3	51,1	51,7	53,1	54,0	54,6	53,3	1,9

* Indice medio di variazione annua (CAGR).

**Figura 1.**

Distribuzione in quartili del consumo territoriale di antidiabetici nel 2011. Rapporto Osmed 2011.

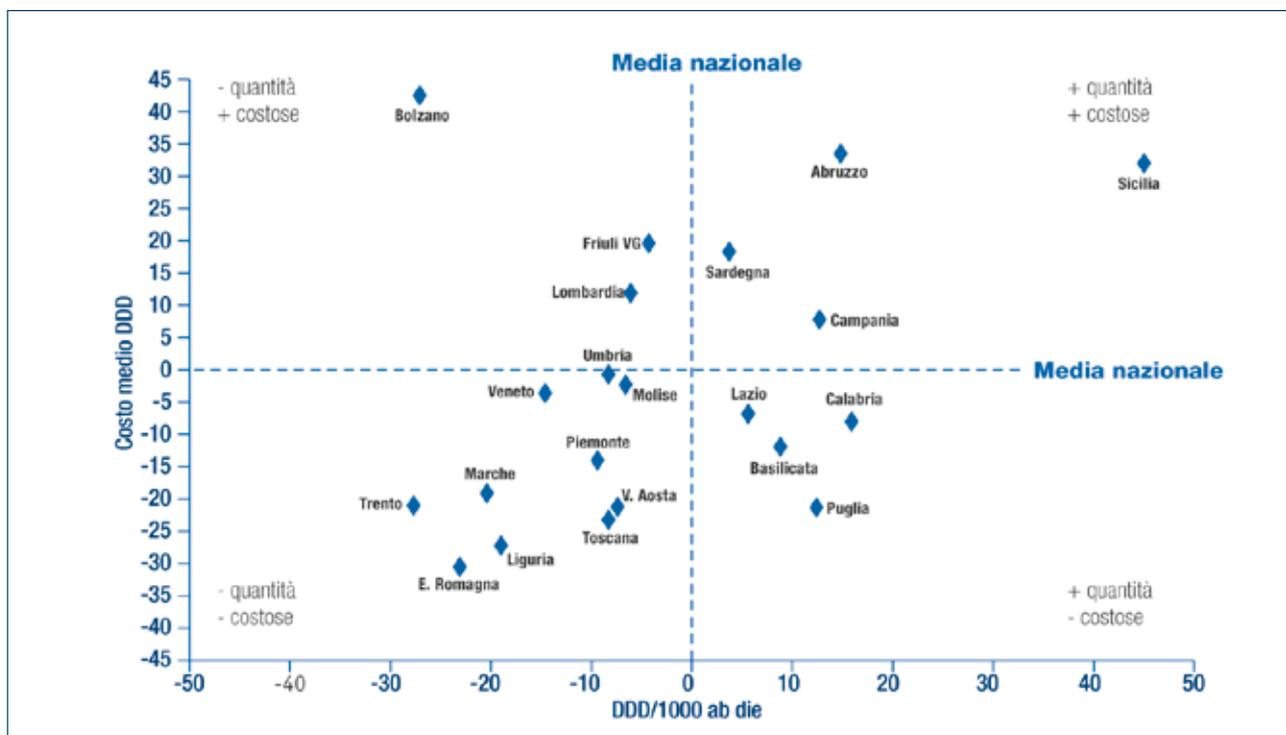


Figura 2.

Variabilità regionale del consumo territoriale di antidiabetici nel 2011 per quantità e costo medio di giornata di terapia. Rapporto OsMed 2011.

DDD per 1000 abitanti per giorno, si osserva per i farmaci antidiabetici un'ampia variabilità prescrittiva fra le diverse Regioni italiane e per alcune di esse, in particolare, una variabilità percentuale superiore alla media nazionale delle prescrizioni, con la Sicilia con una percentuale superiore del 40%. A ciò bisogna aggiungere che in alcune regioni (Sicilia, Campania e Abruzzo) non solo si assiste ad una percentuale maggiore di prescrizioni, ma ad un costo in percentuale maggiore della spesa per DDD (superiore al 30% rispetto alla media nazionale per Abruzzo e Sicilia). A fronte di tali consumi e dell'inevitabile costo che essi comportano, senza voler entrare in un discorso sulla variabilità prescrittiva fra le varie regioni e sulle sue motivazioni, una scelta possibile di "contenimento della spesa" è rappresentato dall'utilizzo dei bioequivalenti dei farmaci a brevetto scaduto.

Come è noto, infatti, dopo la scadenza del brevetto, altre ditte farmaceutiche possono entrare in commercio con versioni generiche dello stesso principio attivo, che di solito portano ad una forte competizione e ad una sostanziale riduzione dei prezzi dei farmaci.

I farmaci generici sono registrati in base alla bioequivalenza e per stabilirla vengono valutati alcuni parametri farmacocinetici (*area under the concentration time curve*, AUC, e *maximum plasma concentration*, Cmax), che devono rientrare in un determinato intervallo (80-125%). L'approvazione alla loro commercializzazione è rilasciata dalle stesse Agenzie regolatorie Europea (EMA) e nazionale (AIFA) che approvano i farmaci griffati. Per l'Italia la normativa sui medicinali non coperti da brevetto (i cosiddetti "farmaci equivalenti") è entrata in seguito all'emanazione della Legge 405 del 2001.

Nonostante gli oltre 10 anni trascorsi da tale introduzione l'utilizzo di farmaci generici in Italia è ancora contrassegnato negativamente da miti e pregiudizi. Infatti, la prescrizione di farmaci equivalenti, che all'inizio dell'anno 2002 rappresentava il 13% delle DDD/1000 abitanti/die, nel 2011 ha costituito oltre metà delle dosi.

Dopo il picco osservato nell'anno 2007, risultato della scadenza di numerose molecole con un'elevata incidenza sulla spesa farmaceutica, il mercato dei farmaci equivalenti mostra una graduale crescita dovuta al costante aumento del numero dei principi attivi con brevetto scaduto.

Tuttavia, rimane una tra le quote più basse osservate a livello internazionale.

Per quanto riguarda gli antidiabetici, nel 2011 la prescrizione di generici era pari a 34,9 DDD/1000 abitanti/die e la spesa lorda pro capite per generici rappresentava il 65,4%. Considerando il costo medio per DDD di un farmaco equivalente (0,2 euro per DDD) e confrontandolo con il costo medio di un farmaco coperto da brevetto (1,02 euro per DDD), è evidente come si possa contenere la spesa per farmaci (Tab. IV). Ancor di più potrebbe essere contenuta la spesa qualora nell'ambito degli equivalenti si operasse la scelta dell'unbranded (0,17 euro per DDD) rispetto all'equivalente branded (0,21 euro per DDD).

L'impiego di farmaci equivalenti è ancora troppo limitato. Probabilmente tale effetto è da attribuire al fatto che inizialmente l'uso di equivalenti è stato pubblicizzato stressando il concetto di favorire un risparmio della spesa farmaceutica senza sottolineare che l'utilizzo di questi prodotti non avrebbe procurato danni alla salute del paziente in termini di efficacia e di sicurezza.

Tabella IV. Prescrizione di farmaci equivalenti di antidiabetici nel 2011. Rapporto OsMed 2011.

CATEGORIE	SPESA LORDA PRO CAPITE	%	Δ % 11-10	DDD/1000 AB DIE	%	Δ % 11-10	COSTO MEDIO DDD
Equivalenti	2,50	26,7	-6,3	34,9	65,4	0,5	0,20
Unbranded	0,83	8,9	39,0	13,5	25,3	31,6	0,17
Branded	1,67	17,9	-19,3	21,4	40,2	-12,5	0,21
Coperti da brevetto	6,86	73,3	-2,6	18,4	34,6	-7,2	1,02
Antidiabetici	9,36	100,0	-3,6	53,3	100,0	-2,3	0,48

Il fatto che il prezzo di vendita sia inferiore, infatti, è solo uno degli aspetti che caratterizza un farmaco generico. A conferma di quanto affermato, i prodotti equivalenti, come i propri originatori, sono autorizzati, come prima accennato, e sottoposti da parte delle autorità agli stessi criteri di controllo. Rispetto ai propri originatori, i dati della letteratura scientifica sempre più spesso dimostrano efficacia terapeutica e sicurezza² nella pratica clinica sovrapponibile fra originatori e farmaci a brevetto scaduto, nonché profili di aderenza non dissimili nelle patologie croniche. A riprova che l'utilizzo dei generici determinerebbe una notevole riduzione dei costi, fornendo un notevole risparmio di spesa per i farmaci, è importante ricordare che dal 1° dicembre 2001 per i farmaci non più coperti da brevetto e rimborsati dal SSN, è stato introdotto il sistema del prezzo di riferimento. La differenza tra il prezzo del farmaco prescritto e il prezzo economicamente più basso del farmaco di medesima composizione è a carico del paziente.

Nello specifico, se sono disponibili due farmaci con medesimo principio attivo e stessa via di somministrazione, forma farmaceutica e unità posologiche, ma con prezzi diversi, il SSN rimborsa il prezzo del farmaco con valore di riferimento più basso.

Nel 2011 è stato istituito il "ticket fisso" (manovre messe in atto dalle Regioni per il contenimento della spesa farmaceutica) oltre alla "compartecipazione del cittadino" (scelta da parte del paziente di acquistare il farmaco di marca invece del generico pagando la differenza).

Tuttavia, gli operatori sanitari devono tenere anche conto che alcuni pazienti hanno problemi a sostenere il pagamento continuo di un ticket nelle patologie croniche. La compartecipazione del cittadino (*copayment*) può ridurre la spesa del Sistema Sanitario Nazionale³, ma al tempo stesso esercita un effetto negativo sui pazienti con redditi bassi e con patologie croniche concomitanti che prevedono l'assunzione di più farmaci. A causa dell'aumento dei costi i pazienti possono ridurre o interrompere la terapia, determinando una scarsa aderenza al trattamento.

A tal proposito, è stato osservato che l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti è inferiore se il rischio per la salute del soggetto non è immediato, se la terapia non esercita un effetto positivo rapidamente percepibile sulla sintomatologia, se il trattamento richiede modifiche dello stile di vita e se deve essere seguito per un tempo indefinito.

Per tali motivi, la sensibilità del consumatore alla compartecipazione dipende anche dalla classe terapeutica e, quindi, un aumento del ticket può ridurre l'uso di farmaci "non essenziali" più di quello dei farmaci "essenziali"⁴. Ciò può avere conseguenze

sanitarie potenzialmente gravi come un aumento delle visite mediche o delle ospedalizzazioni.

Inoltre, è importante ricordare che spesso le stesse aziende produttrici di farmaci "di marca" producono anche generici. Nonostante ciò, gli operatori sanitari ricevono nella maggior parte dei casi informazioni contrastanti in modo che meno le idee sono chiare in questo settore e maggiore è la probabilità che, alla scadenza del prodotto, le prescrizioni vengano indirizzate verso farmaci più nuovi e costosi ma raramente più efficaci di quelli più vecchi. Ciò accade spesso per il timore che il generico possa procurare svantaggi ai pazienti.

Il medico, inoltre, di fronte ad un insuccesso terapeutico attribuibile ad un generico non sempre tiene conto che, nel caso di malattie ad andamento cronico, è difficile distinguere fra sintomi dovuti alla progressione della malattia e reazioni avverse ai farmaci oltre alla possibilità che il fallimento della terapia sia causato da una mancata aderenza al trattamento o ad interazioni tra farmaci.

Bibliografia

- 1 *L'uso dei farmaci in Italia*. Rapporto Osmed 2011.
- 2 Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. *Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration*. *Ann Pharmacother* 2009;43:1583-97.
- 3 Ortiz M. *Are prescription copayments compromising patient care?* *Australian Prescriber* 2013;36:2-3.
- 4 Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, et al. *Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill*. *JAMA* 2004;291:2344-50.

Il parere del diabetologo

Domenico Cucinotta

Direttore, U.O.C. Medicina delle Malattie Metaboliche, A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina

domenico.cucinotta@unime.it

Pur rappresentando all'incirca solo il 10% di tutta la spesa sanitaria nazionale, la spesa farmaceutica costituisce da sempre l'obiettivo prioritario di tutte le politiche che mirano a un contenimento dei costi in sanità, probabilmente perché è quella su cui è

più facile incidere. Non fa eccezione la spesa per i farmaci usati per la cura del diabete, anch'essa obiettivo oggi d'interventi mirati al contenimento, specie in quelle regioni dove questa spesa è più elevata. In Sicilia, che è tra queste regioni, un recente decreto dell'Assessore alla Salute impone una progressiva riduzione della spesa per i farmaci del diabete, da 80 a 65 milioni di euro, nel periodo 2012-2015¹. In dettaglio, le categorie di farmaci per il diabete a maggiore impatto sui costi e/o con maggiore crescita della spesa negli ultimi anni sono gli analoghi dell'insulina e i farmaci incretino-mimetici².

L'uso dei farmaci generici rappresenta, in linea generale, uno strumento per contenere la spesa farmaceutica, atteso che il loro costo è di molto inferiore a quello degli stessi principi attivi "griffati", cioè prodotti dall'azienda detentrica del brevetto. Già nel 2007 l'*American Diabetes Association* aveva pubblicato una posizione ufficiale in cui incoraggiava lo sviluppo e la commercializzazione di questi farmaci, purché sottoposti al controllo periodico della autorità regolatorie in modo da garantire il rispetto di standard qualitativi elevati, ribadendo comunque che la scelta tra il farmaco generico e quello di marca andava fatta dal paziente e dal medico curante³.

Anche nel nostro paese l'uso di farmaci generici è in costante crescita, seppur a ritmi inferiori a quelli di altri paesi occidentali e questo riguarda pure i farmaci utilizzati per la terapia del diabete di tipo 2. In particolare la metformina è ormai prescritta soprattutto come generico, ma è in crescita pure la prescrizione degli equivalenti di repaglinide, glimepiride, gliclazide e pioglitazone; non vi è invece un mercato dei generici di glibenclamide che pure, sia da sola sia in associazione a metformina, rappresenta ancora oggi un farmaco di largo uso in Italia².

Perché, nonostante la crescita dell'uso dei farmaci generici nella terapia del diabete, la spesa farmaceutica non si riduce? La risposta è semplice: i farmaci generici utilizzati sono quelli relativi a principi attivi già a basso costo anche da griffati, per cui il passaggio al generico non ha, di fatto, modificato i costi complessivi. L'unico farmaco griffato a costo elevato, tra quelli oggi generici, è il pioglitazone, la cui quota di mercato in Italia però è sempre stata modesta e tale da non incidere in maniera rilevante sulla spesa complessiva.

Come detto sopra, la quota principale della spesa farmaceutica per il diabete è rappresentata dagli analoghi dell'insulina: nell'elenco dei principi attivi a maggiore incremento di spesa tra il 2011 e il 2012 vi sono al 6° posto l'insulina glargine, all'11° la lispro e al 13° l'aspart². Poiché il brevetto di questi farmaci è in scadenza o già scaduto, teoricamente nulla impedisce che di essi vengano prodotti gli equivalenti generici (che, in ambito di farmaci biotecnologici, vengono chiamati biosimilari). In pratica ciò non è ancora avvenuto, almeno nel nostro paese, soprattutto perché la produzione di un biosimilare è molto più complessa e costosa di quella di un farmaco generico e vi sono ancora perplessità sulla loro efficacia e sicurezza⁴; sono però insistenti le voci di un prossimo arrivo sul mercato italiano di analoghi dell'insulina biosimilari, il che dovrebbe contribuire a ridurre la spesa sanitaria per questi farmaci.

Una considerazione finale va però fatta: la spesa farmaceutica

per la cura del diabete mellito è destinata inevitabilmente a crescere negli anni a venire, per la banale considerazione che cresce in maniera esponenziale il numero delle persone cui il diabete viene diagnosticato; anche l'uso dei farmaci innovativi, più costosi ma più efficaci dei farmaci tradizionali, sembra destinato a crescere. In questo contesto, l'utilizzo dei farmaci generici o biosimilari può contribuire a ridurre la spesa ma non costituisce certamente l'unico degli strumenti disponibili. Un attento monitoraggio dell'appropriatezza delle prescrizioni, una più razionale politica di acquisto e distribuzione dei farmaci ad alto costo, una selezione dei centri prescrittori sulla base delle competenze sono probabilmente strumenti altrettanto validi.

Il parere del medico di medicina generale

Umberto Alecci

Responsabile nazionale, Area Formazione SIMG

umalecci@gmail.com

Nel 2012, i medicinali a brevetto scaduto inseriti nelle liste di riferimento AIFA sono stati pari a oltre il 66% del totale delle confezioni erogate dal SSN assorbendo il 46% del totale della farmaceutica pubblica, mentre i generici equivalenti hanno raggiunto il 24% delle confezioni SSN e oltre il 13% della spesa.

Per quanto riguarda il dato di spesa complessivo, la spesa farmaceutica convenzionata netta SSN, nel 2012, ha fatto registrare una diminuzione del -9,1% rispetto al 2011: si tratta della sesta diminuzione annuale consecutiva che ha attestato questa unica voce della spesa sanitaria a livelli inferiori a quelli del 2001².

Queste osservazioni permettono di affermare che, se pur lentamente, il processo di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e/o equivalenti è in costante anche se lento aumento.

Tutto questo nonostante sia da considerare che i medici il cui aggiornamento è pagato al 95% dalle case farmaceutiche hanno continuato a prescrivere il marchio e solo dall'agosto del 2012 anche la molecola (informando dei suoi equivalenti).

Conseguenza: in Italia gli equivalenti hanno un utilizzo limitato mentre in Danimarca costituiscono il 60% del mercato, in Gran Bretagna il 52 e in Germania oltre il 50%. Il medico italiano in generale ha una certa diffidenza e difficoltà ad avvicinarsi al farmaco a brevetto scaduto per una serie di motivazioni spesso più emozionali che obiettive.

Eppure le patologie croniche a grande impatto sui costi come il diabete ben si prestano a valutare l'uso del farmaco equivalente se si tenesse conto di una serie di norme dettate quasi esclusivamente dal buon senso.

Tralasciando le considerazioni sui singoli farmaci già trattate in questo articolo, va considerato che bisogna stimolare la consapevolezza dell'importanza della scelta prescrittiva quando si iniziano le terapie.

I medici di medicina generale che sono a conoscenza dei costi dei farmaci a carico dei propri pazienti, spesso si trovano a com-

battere contro una serie di difficoltà gestionali con il paziente e con il farmacista, che potrebbero essere risolte con pochi accorgimenti³.

Ogni medico che si avvicina alla prescrizione del farmaco generico può convincere il paziente a fidelizzarsi a un determinato marchio e a pretendere che il paziente usi sempre la stessa confezione minimizzando gli errori di uso di confezioni simili atten- zionando le eventuali ADR riscontrate.

Quasi tutte le classi di farmaci per il diabete esclusi gli inibi- tori delle dipeptidil-peptidasi (DPP-4) oggi sono genericate, non esistendo alcuna differenza di efficacia, l'impiego dei farmaci a brevetto scaduto dimostra di avere solo vantaggi sia dal punto di vista clinico che da quello economico⁴.

L'aderenza prescrittiva e quindi l'utilizzo dei farmaci è stato in- fluenzato in modo considerevolmente negativo dall'aumento del- la quota di partecipazione a carico del paziente .

Tra i pazienti con diagnosi di diabete, all'aumento della quota di partecipazione, l'uso dei farmaci antidiabetici si è ridotto del 25%⁵.

Il diabete è una condizione cronica progressiva e ciò sicuramente rischia di accelerare la comparsa di complicanze micro- e ma- croangiopatiche; l'impatto del costo diretto del farmaco costringe le classi di pazienti meno abbienti a ridurre l'assunzione dei farmaci.

È interessante notare che i pazienti, se costretti a contribuire al costo dei farmaci, tendono a sostituire i branded con farmaci a più basso costo.

Appare evidente al medico di medicina generale che il farmaco a brevetto scaduto offre un ulteriore vantaggio, oltre a ridurre la spesa farmaceutica, nel garantire una maggiore compliance nell'assunzione dei farmaci antidiabetici⁶.

Il passaggio da un farmaco originatore al corrispondente gene- rico non dovrebbe alterare gli esiti clinici, anche se ciò potrebbe

non valere per alcuni farmaci che, avendo un indice terapeutico ristretto, richiedono il monitoraggio plasmatico.

Quando i generici sono di qualità garantita a un prezzo inferiore a quello dei corrispondenti originatori, il loro uso consentirebbe, se utilizzati nella totalità dei pazienti trattati, risparmi di quasi il 40% per il Sistema Sanitario Regionale.

Le risorse recuperate potrebbero essere molto meglio utilizzate per ampliare i servizi ai pazienti fragili, per consentire la prescri- vibilità di farmaci innovativi, per migliorare gli interventi di domi- ciliarità delle cure ai pazienti terminali e alla gestione della disa- bilità grave. In Italia l'utilizzo dei farmaci generici è in grado non solo di ridurre la spesa farmaceutica ma anche e soprattutto di aumentare l'aderenza del paziente cronico e a cercare di diminu- ire la compartecipazione del paziente alla spesa.

Bibliografia

- 1 Regione Siciliana, Assessorato della Salute. D.A. n. 569 del 22.3.2013.
- 2 Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali – OSMED. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale gennaio-settembre 2012*. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 2013.
- 3 American Diabetes Association. *Generic drugs. Position Statement*. Diabetes Care 2007;30:73.
- 4 Owens DR, Landgraf W, Schmidt A, et al. *The emergence of bio- similar insulin preparations. A cause for concern?* Diab Technol Ther 2012;14:989-95.
- 5 Goldman DP, Joyce GF, Escarce JJ, et al. *Pharmacy benefits and the use of drugs by the chronically ill*. JAMA 2004;291:2344-50.
- 6 Shrank WH, Hoang T, Ettner SL, et al. *The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions*. Arch Int Med 2006;166:332-7.

Acarbose, un farmaco sempre giovane

Antonio Ceriello

Insititut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)

Negli ultimi anni nuove evidenze hanno suggerito che fluttuazioni della glicemia possono essere di per sé un fattore indipendente di rischio per le complicanze diabetiche, sia micro- che macrovascolari. Non solo studi epidemiologici supportano questo assunto, ma evidenze si sono accumulate negli ultimi anni descrivendo come le fluttuazioni della glicemia inducano una disfunzione endoteliale, infiammazione e stress ossidativo, tutte condizioni considerate patogenetiche per le complicanze diabetiche.

È noto che acarbose riduce in modo specifico la glicemia postprandiale, che però rappresenta una delle componenti più importanti della variabilità glicemica.

Quindi è sicuramente interessante vedere le nuove acquisizioni che suggeriscono che acarbose può efficacemente ridurre anche la variabilità glicemica giornaliera e che questo si riflette nella riduzione dei livelli di importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Mori et al. hanno condotto uno studio utilizzando il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) per valutare l'ampiezza delle escursioni glicemiche (MAGE) con acarbose in aggiunta alla terapia insulinica in diabetici tipo 2. Acarbose ha significativamente ridotto il MAGE in tutti i pazienti, indipendentemente dal regime di insulina. Uno studio simile condotto da Wang et al. ha valutato gli effetti di acarbose rispetto alla glibenclamide sul MAGE in pazienti con diabete tipo 2 non ben controllati con metformina. I pazienti trattati con metformina in monoterapia (1500 mg al giorno) sono stati randomizzati ad acarbose (50 mg tre volte al giorno per il primo mese, poi 100 mg tre volte al giorno) o glibenclamide (2,5 mg tre volte al giorno per il primo mese, poi 5 mg tre volte al giorno) per 16 settimane. Il monitoraggio continuo del glucosio per 72 h e un pasto standard sono stati effettuati prima della randomizzazione e alla fine dello studio. L' HbA_{1c} è significativamente diminuita in entrambi i gruppi in trattamento (da 8,2 ± 0,8% a 7,5 ± 0,8%, p <0,001 con acarbose, e da 8,6 ± 1,6% a 7,4 ± 1,2%, p < 0,001 con glibenclamide). Il MAGE non è cambiato con glibenclamide, mentre acarbose ha determinato una diminuzione del MAGE (5,6 ± 1,5 mmol/l a 4,0 ± 1,4 mmol/l, p <0,001). Interessanti i risultati di un altro studio nel quale acarbose è stato in grado di ridurre la variabilità glicemica in pazienti di tipo 2 ben compensati, suggerendo di costituire un'ulteriore arma terapeutica anche quando i pazienti hanno l'HbA_{1c} a target ma ampie oscillazioni della glicemia. Risultati simili sono stati ottenuti in diabetici tipo 1. L'uso di acarbose non solo ha determinato una riduzione significativa del MAGE, ma anche una diminuzione consistente della dose insulinica giornaliera. Una nuova frontiera è costituita dal possibile uso di acarbose per ridurre la variabilità glicemica che si instaura dopo un by-pass gastrico. Come è noto la terapia chirurgica sull'apparato digerente si sta proponendo come possibile soluzione per il controllo glicemico in pazienti refrattari alla terapia, particolarmente se grandi obesi. Tra i possibili effetti secondari di tali interventi vi è la possibilità che l'assorbimento dei carboidrati sia particolarmente veloce e incostante, producendo una notevole variabilità della glicemia. Uno studio specifico ha dimostrato che l'uso di acarbose in questa situazione attenua significativamente le variabilità della glicemia.

Interessanti sono i dati di uno studio in cui acarbose è stato aggiunto ad alogliptin, un nuovo inibitore del DPP-4 (di-peptidil-peptidasi-4). L'aggiunta di acarbose ha determinato un'ulteriore riduzione del MAGE, suggerendo che nella pratica clinica la combinazione acarbose-inibitori del DPP-4 potrebbe avere importanti effetti nel garantire una maggiore stabilità della glicemia giornaliera.

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

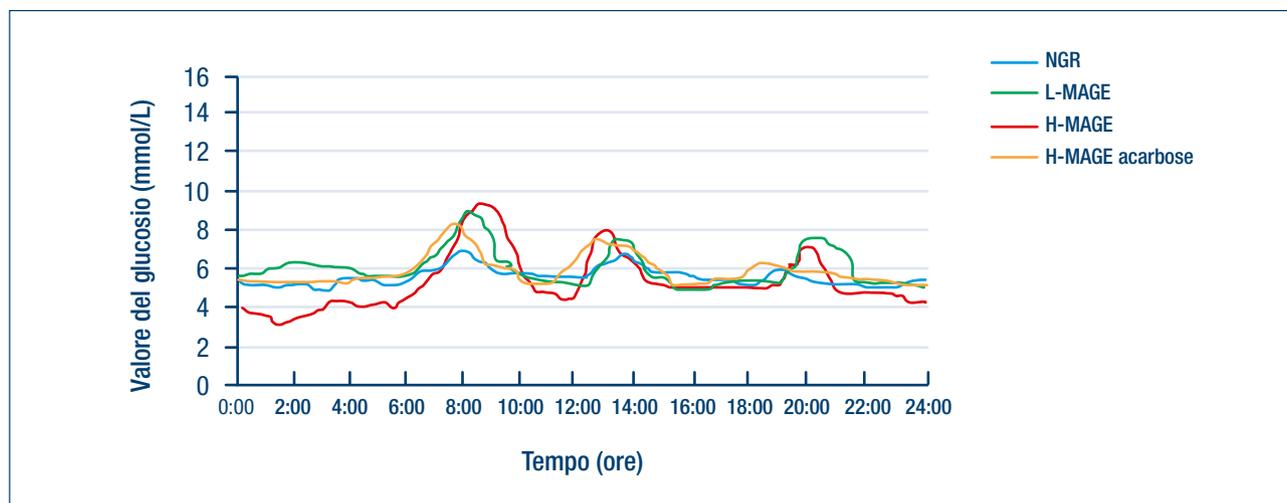


Figura 1. Fluttuazioni della glicemia valutate col MAGE in soggetti normali (NGR), in pazienti diabetici di tipo 2 con basso MAGE (L-MAGE) o con alto MAGE non trattati (H-MAGE) o trattati con acarbose (H-MAGE acarbose) (da Su et al., 2011, mod.).

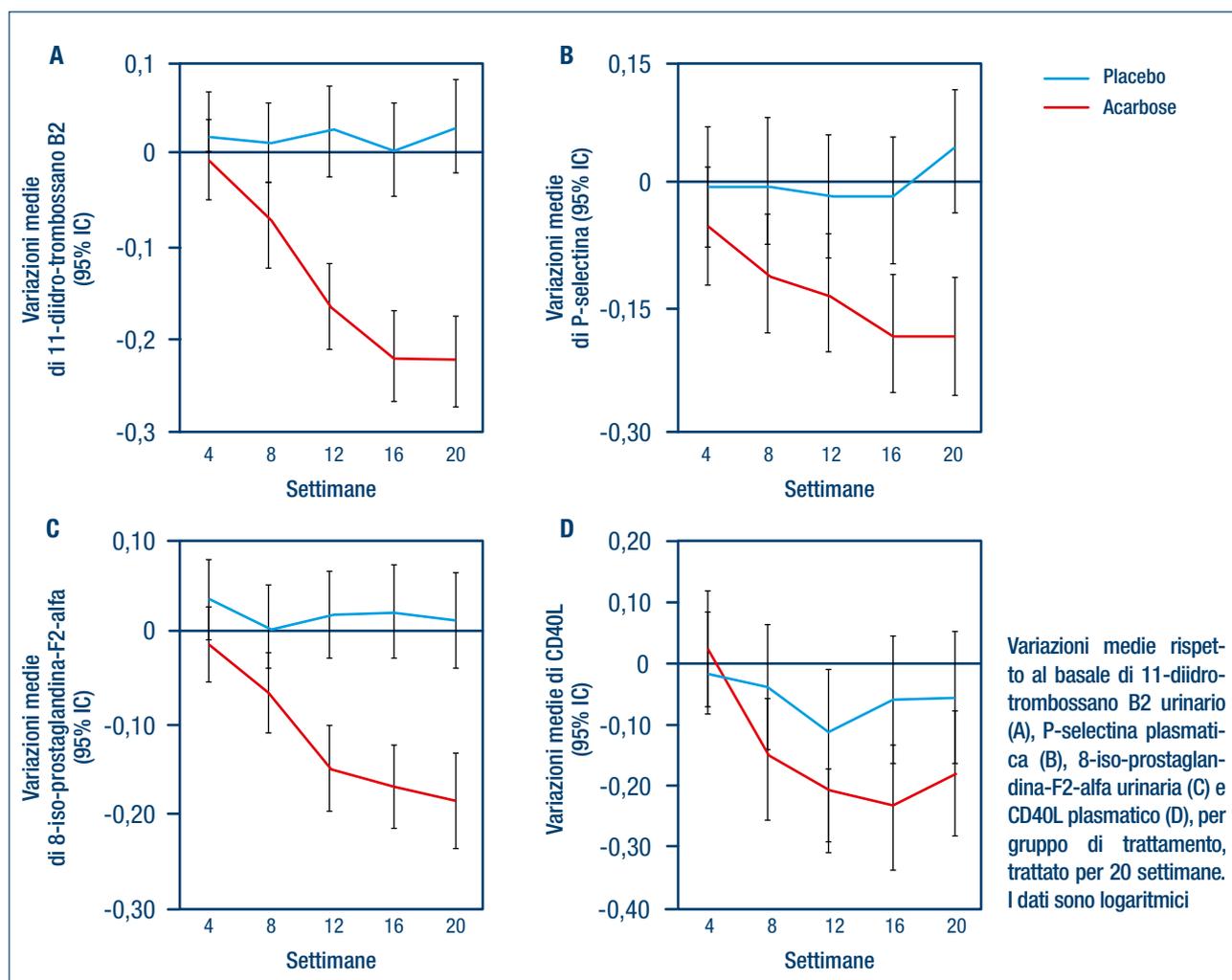


Figura 2a. Effetti dell'acarbose sul MAGE su parametri di attivazione piastrinica.

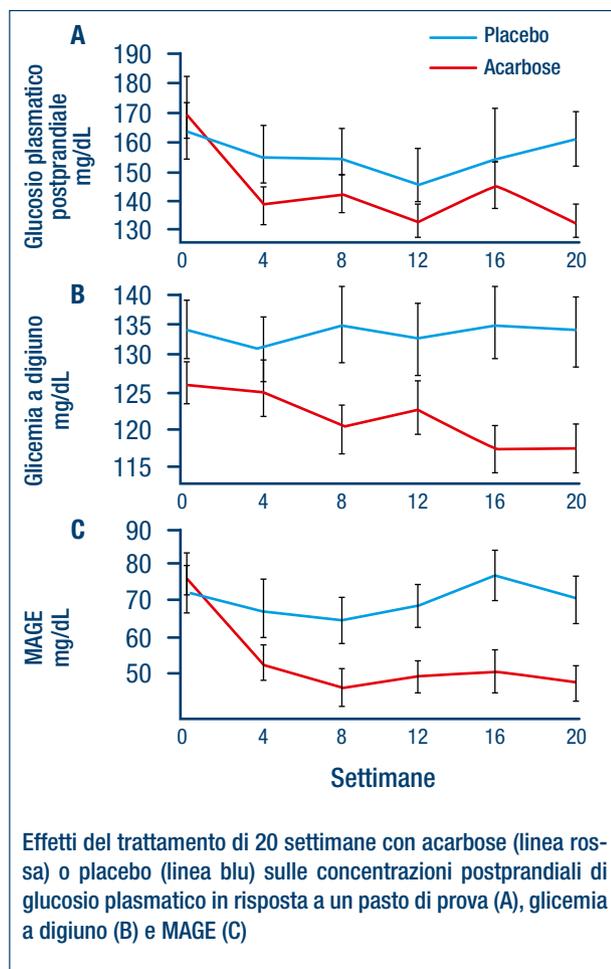


Figura 2b.

Effetti dell'acarbose sul MAGE su parametri di attivazione piastrinica.

Il dato più interessante, tuttavia, è che questi effetti sulla variabilità glicemica si tramutano in un miglioramento della condizione di rischio cardiovascolare.

Infatti è stato di recente riportato che grazie alla sua azione combinata sulla glicemia postprandiale, che si riflette in una significativa riduzione della variabilità glicemica giornaliera, acarbose impatta in modo importante su situazioni a rischio, quali l'attivazione piastrinica, l'infiammazione, la disfunzione endoteliale. Azioni che si traducono anche nell'evidenza che è possibile determinare con acarbose una riduzione della progressione dello spessore medio/intimale carotideo, che è un ben noto fattore di rischio cardiovascolare.

In conclusione, si può affermare che acarbose, un farmaco che è comparso nel bagaglio terapeutico da circa vent'anni, non cessa

di stupirci, dimostrando al contrario di essere efficace anche in quelle condizioni che più recentemente si sono poste quali situazioni a rischio per la comparsa delle complicanze diabetiche. Possiamo a ragione ritenere, quindi, che acarbose risponde perfettamente al profilo di farmaco che, oltre ad assicurare un'ottima azione ipoglicemizzante, per le sue caratteristiche assicura un'azione altrettanto efficace sui fattori di rischio per le complicanze diabetiche.

Bibliografia di riferimento

- Ceriello A, Ihnat MA. 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med* 2010;27:862-67.
- Dash S, Crisp S, Hartnell S, et al. Successful use of acarbose to manage post-prandial glycaemia in two patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:e49-51.
- Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load. *Eur J Pharmacol* 2011;651:240-50.
- Koyasu M, Ishii H, Watarai M, et al. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: a one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. *Clin Ther* 2010;32:1610-7.
- Lin SD, Wang JS, Hsu SR, et al. The beneficial effect of alpha-glucosidase inhibitor on glucose variability compared with sulfonylurea in Taiwanese type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin: preliminary data. *J Diabetes Complications* 2011;25:332-8.
- Mori Y, Shiozaki M, Matsuura K, et al. Evaluation of efficacy of acarbose on glucose fluctuation and postprandial glucose using continuous glucose monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:467-70.
- Ritz P, Vaurs C, Bertrand M, et al. Usefulness of acarbose and dietary modifications to limit glycemic variability following Roux-en-Y gastric bypass as assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2012;14:736-40.
- Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2010;8:828-37.
- Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:144-7.
- Wang JS, Lin SD, Lee WJ, et al. Effects of acarbose versus glibenclamide on glycemic excursion and oxidative stress in type 2 diabetic patients inadequately controlled by metformin: a 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2011;33:1932-42.

Nuove opportunità terapeutiche dell'ipotiroidismo per migliorare efficacia e compliance

Introduzione

L'ipotiroidismo è una malattia molto frequente nel mondo occidentale con una prevalenza della forma primitiva del 3,5/1000 nelle donne e dello 0,6/1000 nei maschi.

L'ipotiroidismo primario è causato nella maggior parte dei casi dalla tiroidite di Hashimoto. Altre cause di ipotiroidismo permanente sono l'ablazione radioterapica o la tiroidectomia (per gozzo o tumori). Anche alcune forme di tiroiditi (tiroiditi postpartum, tiroidite dolorosa subacuta) determinano un ipotiroidismo temporaneo che in genere non necessita di trattamento farmacologico. Tuttavia, in circa il 30% delle donne con tiroidite postpartum l'ipotiroidismo diventa permanente. Sono in aumento anche le forme iatrogene legate a un più largo uso di farmaci, quali l'amiodarone, l'interferone e il litio, che però sono transitorie in quanto regrediscono con la sospensione del trattamento.

La forma congenita di ipotiroidismo, in Italia, ha un'incidenza di circa 1:2000 nati vivi.

Ancor più raro è l'ipotiroidismo centrale (cioè da cause ipofisarie e/o ipotalamiche).

La terapia dell'ipotiroidismo

Per quanto riguarda il trattamento sostitutivo farmacologico dell'ipotiroidismo con levotiroxina (isomero levogiro della tiroxina) basta ricordare che in base alle più accreditate linee guida:

- pazienti con TSH (*thyroid-stimulating hormone*) > di 10 mU/l (con o senza bassi livelli di tiroxina) e i pazienti con TSH tra 5 e 10 mU/l e bassi livelli di tiroxina dovrebbero essere sempre trattati ¹ (preferibilmente dopo aver confermato l'aumento del TSH sierico in un secondo dosaggio), a meno che non si tratti di forma transitoria di ipotiroidismo;
- mentre nel caso dell'ipotiroidismo subclinico con TSH tra 5 e 10 mU/l e livelli di tiroxina normali:
 - se il paziente ha sintomi suggestivi di ipotiroidismo e se l'aumento di TSH persiste può essere ragionevole effettuare un ciclo di cura per 3-6 mesi e se non si hanno miglioramenti, come succede in quasi la metà dei pazienti, è opportuno continuare la cura;
 - se il paziente non ha sintomi di ipotiroidismo, non è consigliato il trattamento sostitutivo (fanno eccezione le gravide) controllando periodicamente l'eventuale progressione verso una forma di ipotiroidismo franco.

Lo scopo del trattamento è fare in modo che il paziente riacquisti il suo stato di benessere con una dose di tiroxina aggiustata in maniera tale che il livello di TSH sia a metà del range di normalità, in pratica uguale o inferiore a 2,5 mU/L (anche se un livello soppressivo di TSH < 0,1 mU/L dovrebbe essere sempre evitato).

Nelle persone anziane, sottopopolazione questa in cui mediamente i valori di TSH sono spostati verso destra anche in assenza di ipotiroidismo, è preferibile accontentarsi di valori di TSH tra 2,5 mU/L e il valore massimo normale poiché valori bassi del TSH aumentano il rischio di osteoporosi ² e di fibrillazione atriale ³.

La persistenza di disturbi da ipotiroidismo giustifica invece l'incremento della dose di tiroxina, incremento che però deve essere graduale.

La dose ottimale di levotiroxina è funzione del target terapeutico, ossia del livello di TSH da raggiungere nel singolo individuo. Nel complesso, la dose ottimale giornaliera, capace di ri-

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG Brescia

CORRISPONDENZA

GERARDO MEDEA

medea.gerardo@simg.it

pristinare i livelli di TSH in un range normale nella maggioranza dei pazienti adulti con ipotiroidismo, è fissata a 1,5-1,6 µg/kg/die (questa dose corrisponde a un dosaggio di 100 µg/die per una donna di 60 kg e di 125 µg/die per un maschio di 75 kg).

Il raggiungimento del target terapeutico della tiroxina non dipende tuttavia unicamente dalla dose assunta, ma risente dell'interferenza di numerosi fattori, che richiedono adeguamenti di dosaggio per ottenere l'efficacia attesa. Tra essi ricordiamo le situazioni in cui:

1. si verifica una variazione della richiesta di tiroxina come la gravidanza, le modifiche importanti del peso corporeo e l'invecchiamento (dove le dosi di tiroxina necessarie tendono a ridursi sia per una ridotta clearance sia per una massa magra più bassa);
2. si modifica la farmacocinetica del farmaco. Importanti e frequenti da questo punto di vista sono l'interferenza col cibo e con alcuni farmaci ⁴. Per quanto attiene il cibo, infatti, è espressamente raccomandata l'assunzione di levotiroxina il mattino, a digiuno lontano dall'ingestione di cibi solidi o liquidi, incluso il caffè ⁵, poiché l'assorbimento della levotiroxina è rapido ed efficace soprattutto nei primi 60-90 minuti dopo l'ingestione.

Per quanto attiene i farmaci (Fig. 1), interferiscono con l'assorbimento della levotiroxina soprattutto quelli che diminuiscono l'acidità gastrica (ad esempio il calcio carbonato, l'idrossido di alluminio, l'idrossido di magnesio, il sucralfato) o che inibiscono la secrezione acida gastrica (in particolare gli inibitori di pompa protonica). Infatti essi, elevando il pH gastrico, diminuiscono la velocità di dissoluzione delle compresse, per cui il farmaco arriverà al duodeno ancora in buona parte non disciolto. Conseguentemente, la quota di levotiroxina disponibile per l'assorbimento a livello duodenale sarà inferiore a quanto normalmente osservabile. Ne consegue che (e ciò vale per la levotiroxina come anche per altri farmaci) tutti i fattori (cibo o farmaci) che sono in grado di influenzare la velocità di dissoluzione della levotiroxina sommini-

strata in compresse possono, in ultima analisi, alterarne il profilo farmacocinetico poiché si modifica il profilo di assorbimento del farmaco stesso. Infatti, la dissoluzione del farmaco è fondamentale affinché si avvii il processo di permeazione ed è dimostrato dagli studi sperimentali che a parità di velocità di permeazione del farmaco una maggiore velocità di dissoluzione si accompagna a un più rapido assorbimento.

Tenuto conto di tutto ciò è stata sviluppata una formulazione liquida (in gocce/flaconcini monodose) della levotiroxina che, essendo già in soluzione, ha un assorbimento più rapido limitando i problemi di interferenza legati alla presenza di cibo introdotto a breve distanza dall'assunzione del farmaco o al più elevato pH indotto dai farmaci "antiacidi".

Nel caso specifico della levotiroxina in soluzione studi di farmacocinetica ⁶ hanno dimostrato che l'assorbimento della soluzione è risultato più rapido rispetto a quello delle compresse, come confermato dai valori di Tmax inferiori registrati per la soluzione orale. Con la soluzione orale, infatti, il Cmax era raggiunto in circa 0,5 ore prima che con le compresse.

Ciò significa che la velocità di assorbimento (misurata come Tmax) con la soluzione è maggiore di circa il 30%. L'assorbimento di una soluzione orale è quindi più rapido, ma la quota di farmaco assorbito e la concentrazione di picco sono le stesse (cosiddetta bioequivalenza).

Nel caso poi dei pazienti con insufficiente secrezione acida gastrica (da farmaci o patologie) la somministrazione di levotiroxina come soluzione orale determina un assorbimento migliore rispetto a quello osservabile per le compresse in quanto viene eliminato l'effetto del pH sulla dissoluzione delle compresse.

Per quanto riguarda, invece, l'interferenza col cibo, con una soluzione orale, a parità di intervallo temporale tra assunzione di levotiroxina e di cibo, è prevedibile che quando il cibo arriva al duodeno, l'assorbimento duodenale della levotiroxina sia totalmente, o almeno in gran parte, completato. La mancata necessità di una fase di dissoluzione a livello gastrointestinale nel caso

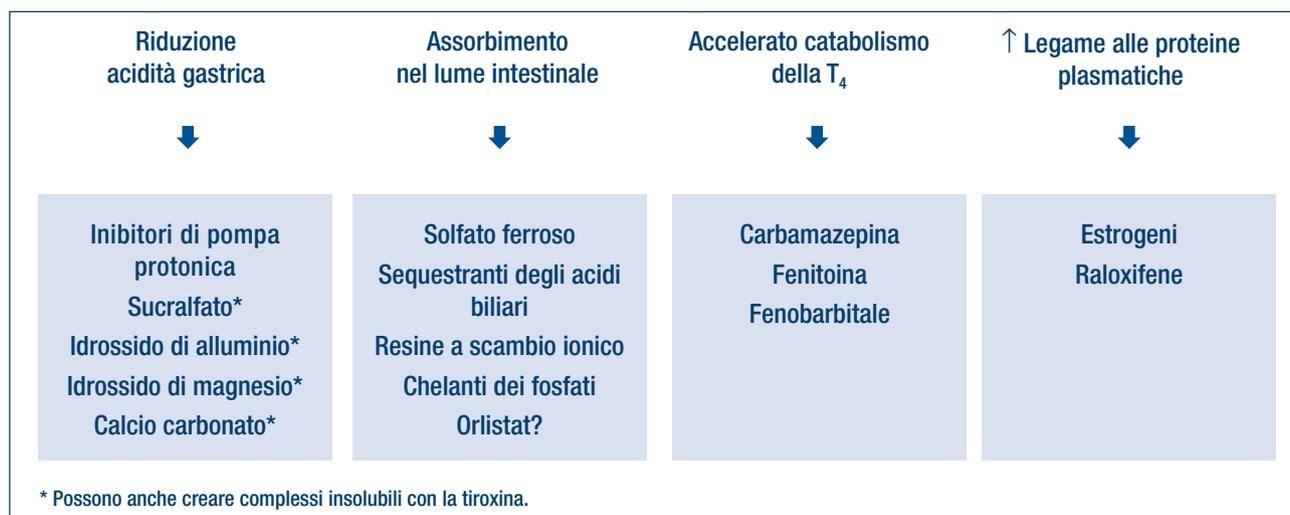


Figura 1.

Farmaci e terapia tiroxinica: livelli di interferenza (da Centanni et al., 2007, mod.) ⁷.

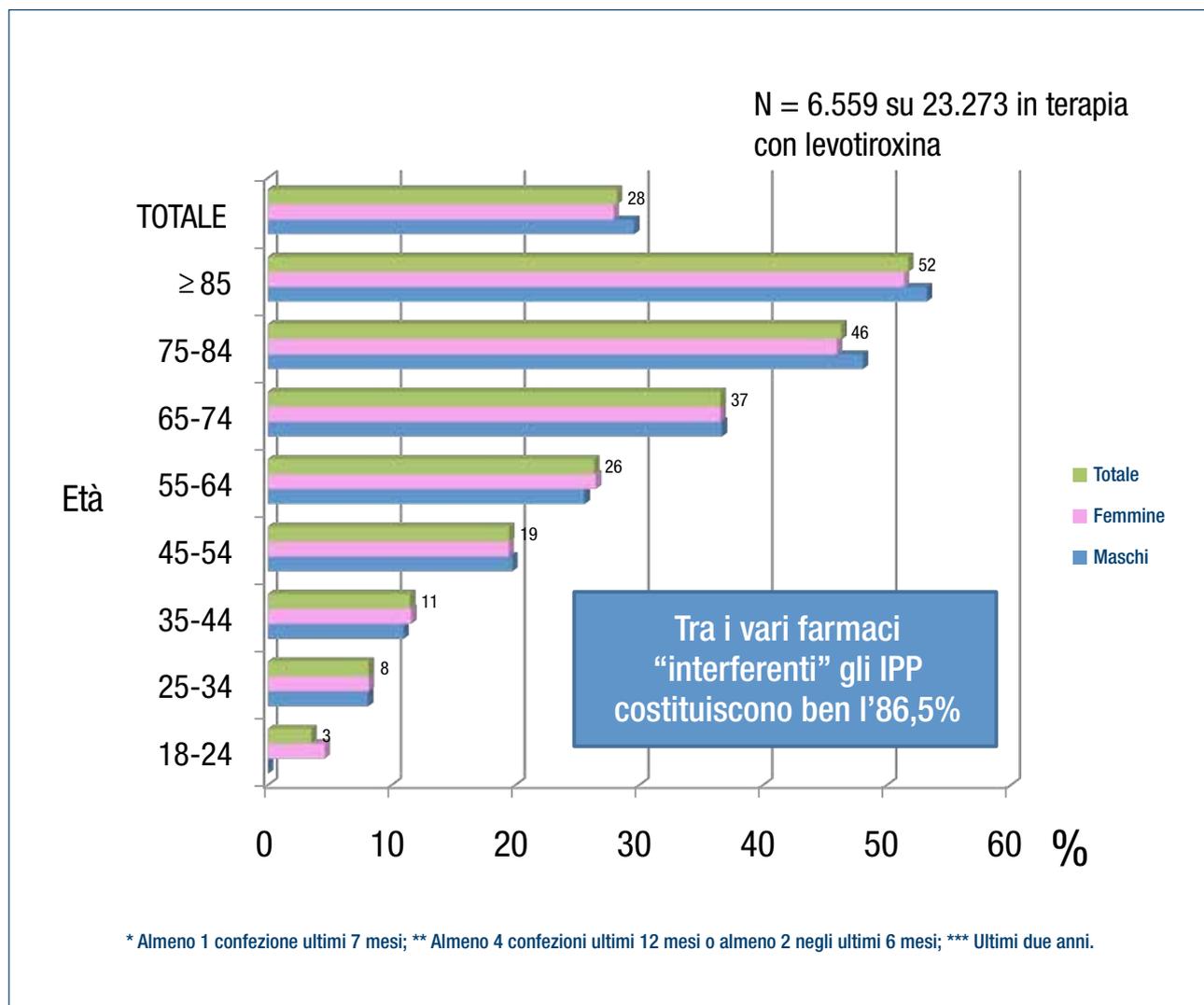


Figura 2.

Percentuale soggetti ipotiroidei in terapia*** con levotiroxina* + IPP** (dal data Base Health Search 2012). Dati non ancora pubblicati.

della soluzione orale, infatti, è in grado di rendere la velocità di assorbimento del farmaco più elevata. È verosimile quindi che l'assunzione della soluzione orale consenta che il tempo tra assunzione del medicinale e pasto possa essere ridotto rispetto a quello indicato per l'assunzione delle compresse.

Conclusioni

La levotiroxina in soluzione potrebbe dunque migliorare l'aderenza al trattamento per il più basso impatto sulle abitudini di vita, legato alla possibilità di assumere cibo dopo un intervallo minore dall'assunzione del farmaco (almeno 1 ora con le compresse).

Nei pazienti che assumono contemporaneamente alla levotiroxina anche farmaci antiacidi (e che rappresentano una quota elevata, circa 1/3 soprattutto anziani (Fig. 2), di quelli in terapia

sostitutiva), la formulazione liquida può rappresentare un'interessante alternativa, poiché potrebbe ridurre le inopportune oscillazioni del TSH oltre i range terapeutici e i conseguenti necessari aggiustamenti del dosaggio della levotiroxina. Tutto ciò potrebbe avere due importanti conseguenze positive: la riduzione del "disagio clinico" legato alla possibile comparsa dei sintomi di ipotiroidismo e la riduzione dei costi diretti e indiretti causa una minore frequenza dei controlli clinici e di laboratorio necessari. Questi temi saranno affrontati e sviluppati in un prossimo articolo sempre su questa rivista.

Per tali ragioni la levotiroxina, soprattutto nei pazienti con terapie in atto e/o patologie concomitanti per le quali si potrebbero potenzialmente determinare fenomeni di cattivo assorbimento della stessa, nella formulazione in soluzione orale potrebbe essere prescritta dai clinici già in prima battuta senza dover perciò ricorrere a successive ed evitabili modifiche della terapia.

Bibliografia

- ¹ UK Guidelines for the use of thyroid function tests. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association, British Thyroid Foundation. www.british-thyroid-association.org/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf.
- ² Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. *Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:4278-89.
- ³ Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med 1994;331:1249-52.
- ⁴ Arafah BM. *Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy*. N Engl J Med 2001;344:1743-9.
- ⁵ Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. *Altered intestinal absorption of levothyroxine caused by coffee*. Thyroid 2008;18: 293-301.
- ⁶ Walter-Sack I, Clanget C, Ding R, et al. *Assessment of levothyroxine sodium bioavailability. Recommendations for an improved methodology based on the pooled analysis of eight identically designed trials with 396 drug exposures*. Clin Pharmacokinet 2004;43:1037-53.
- ⁷ Centanni M, Franchi A, Santaguida MA, et al. *La terapia tiroxinica: dall'empirismo al dosaggio individualizzato*. Recenti Prog Med 2007;98:445-51.

Dalla teoria alla pratica clinica: alcune applicazioni pratiche dell'Algoritmo AMD

Negli ultimi anni vi è una crescente attenzione alla problematica della "Terapia Personalizzata", anche in ambito diabetologico.

Anche se tutti abbiamo conoscenza di cosa significa questo nella pratica clinica comune, è anche vero che cercare di definire degli atteggiamenti e delle procedure, per la definizione stessa della materia, risulta già a prima vista arduo.

Tutti i professionisti dell'area medica hanno proprio sia il concetto sia la messa in pratica della terapia personalizzata che consiste nella decisione clinica che viene presa nei confronti di ciascun paziente ogni volta che si interagisce con lui, e che è il risultato delle conoscenze mediche e del buon senso applicato alla realtà propria di ciascun paziente.

Vi sono già vari tentativi di dare una risposta più organica al problema, inclusa una Consensus prodotta dall'*American Endocrine Society* con l'*American Diabetes Association*¹ e dalla *Global Partnership for Effective Diabetes Management*².

Questi tentativi, però, rimangono con molti interrogativi aperti, non affrontano realmente il problema a livello individuale, cercando più che altro di "settorializzare" i pazienti e, soprattutto, non necessariamente si adattano alla nostra realtà.

Per cercare di dare un ausilio in questo ambito, l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) ha formulato un proprio algoritmo terapeutico, ora disponibile anche in versione Web³.

I parametri utilizzati per stratificare il rischio di complicanze e stabilire la strategia terapeutica sono l'età e la presenza o meno di complicanze vascolari. Per quanto riguarda l'età si considerano tre fasce: giovani adulti (< 45 anni); adulti (≥ 45 e < 70 anni) e anziani (≥ 70 anni).

Sulla base della negatività o positività anamnestica per complicanze vascolari, si identificano differenti target di HbA_{1c}, dal 6,5% nel giovane adulto all'8% nell'anziano con complicanze. Altre variabili considerate sono: funzione renale, obesità, rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie, variazioni glicemiche spiccate, precedenti episodi glicemici severi.

Il compenso glicemico, valutato mediante automonitoraggio, permette di identificare le seguenti condizioni:

- iperglicemia prevalentemente a digiuno/preprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate a digiuno/preprandiale, ad esempio 3 su 5 > 130 mg/dl);
- iperglicemia prevalentemente postprandiale (valori di iperglicemia > 60% del totale delle misurazioni effettuate 2 ore dopo i pasti, ad esempio 3 su 5 > 160 mg/dl).

Stabilite le caratteristiche principali del paziente, l'algoritmo propone cinque diversi quadri:

1. paziente con diabete tipo 2, non in terapia antidiabetica e iperglicemia severa HbA_{1c} ≥ 9%, in assenza o in presenza di sintomatologia (Algoritmo A);
2. paziente con diabete tipo 2 normopeso o sovrappeso (BMI < 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo B);
3. paziente con diabete di tipo 2 - obesità (BMI > 30) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo C);
4. paziente con diabete tipo 2 e presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} 6,5 e < 9%) (Algoritmo D);
5. paziente con diabete tipo 2 - insufficienza renale cronica (IRC) e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) (Algoritmo E).

Antonio Ceriello

Insititut d'Investigacions
Biomèdiques August Pi i Sunyer
(IDIBAPS)

CORRISPONDENZA

ANTONIO CERIELLO
aceriell@clinic.ub.es

Vi sono quindi a disposizione diversi strumenti che possono indirizzare sulla base della letteratura disponibile e della fenotizzazione del paziente una più razionale scelta dei farmaci da impiegare.

Di seguito sono riportati dei casi clinici dove l'adozione dell'algoritmo AMD può risultare di particolare supporto nella scelta decisionale.

Caso clinico 1: Algoritmo AMD/B

E.M. donna, età 54 anni, BMI 28, ipertesa in buon controllo con ACE-inibitore e in trattamento con statina per ipercolesterolemia. In terapia con metformina 2 g/die da 4 anni, rispetta abbastanza le prescrizioni dietetiche. Soffre di disturbi gastrointestinali. I valori di HbA_{1c} degli ultimi anni sono sempre stati sotto al 7% (53 mmol/mol).

All'ultimo controllo l'HbA_{1c} risulta di 7,6% (59,6 mmol/mol), cosa che suggerisce la necessità di aggiungere un altro farmaco ipoglicemizzante orale.

Il profilo glicemico dell'ultima settimana, condotto seguendo le

raccomandazioni dell'IDF in modo "sfalsato", rivela che oltre il 60% delle glicemie postprandiali è maggiore di 160 mg/dl, mentre meno del 60% delle glicemie a digiuno e preprandiali risulta superiore a 115 mg/dl.

Secondo lo schema B dell'Algoritmo terapeutico proposto dall'AMD (Fig. 1), la scelta del secondo farmaco da associare dovrebbe orientarsi verso un farmaco tra acarbosio, analoghi del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), inibitori del DPP-4 (*dipeptidil-peptidasi-4*) e glinidi.

La presenza di disturbi gastrointestinali sconsiglia di utilizzare l'acarbosio o un analogo del GLP-1. Alla luce del maggior rischio d'ipoglicemia che accompagna l'uso delle glinidi, la scelta più opportuna è un inibitore del DPP-4.

In quest'ottica è importante ricordare come sia stato dimostrato che l'associazione di sitagliptin più metformina sia più efficace della metformina da sola nel ridurre i livelli di emoglobina glicosilata⁴ (Fig. 2), ma anche nel mantenere nel tempo tale risposta terapeutica. Nel nostro caso, quindi, la scelta di associare alla metformina un inibitore del DPP-4 sembra realmente la più opportuna.

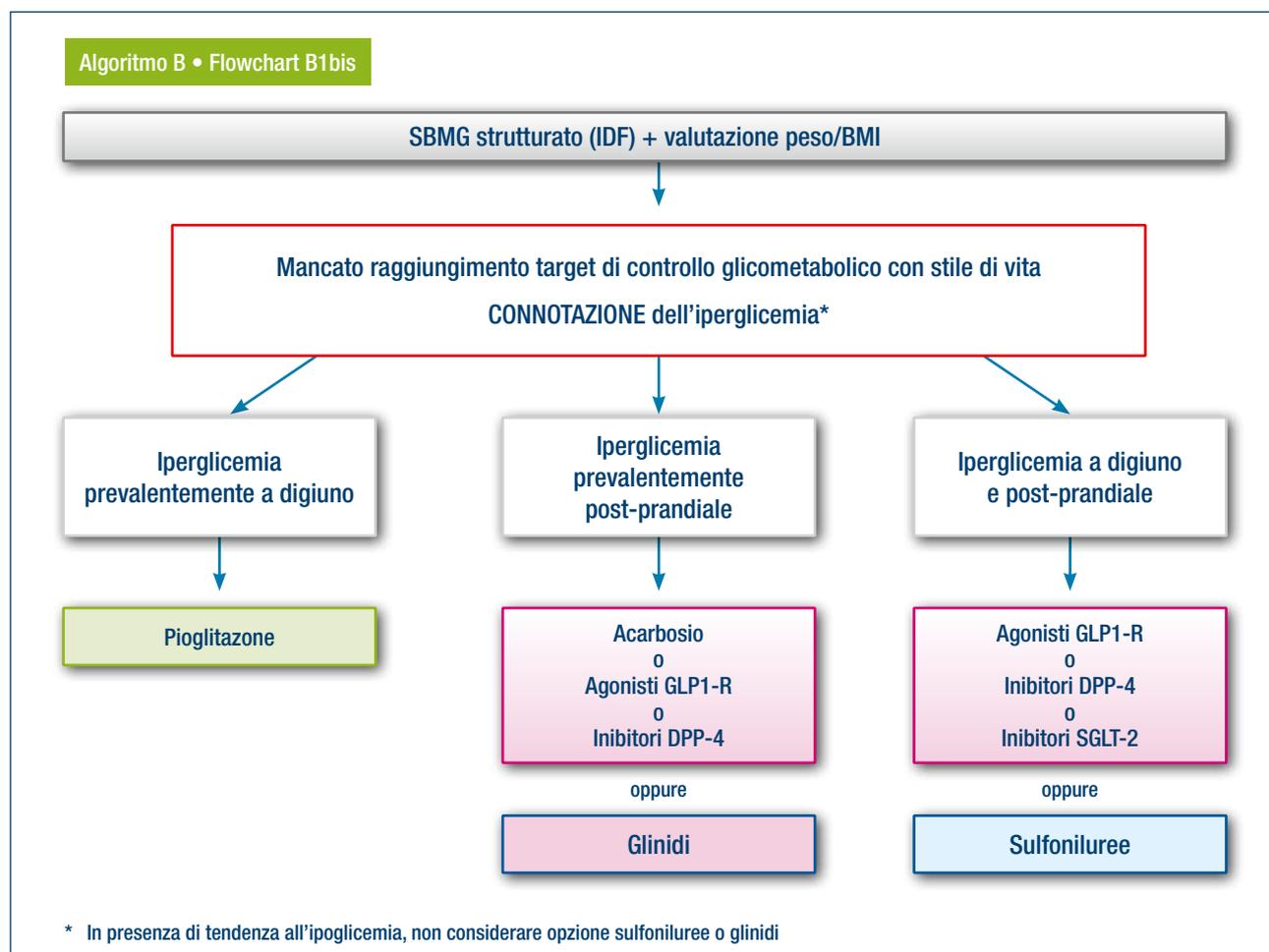


Figura 1.

Paziente con diabete di tipo 2, normopeso o sovrappeso (BMI < 30 kg/m²), iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) e intollerante alla metformina - Primo gradino terapeutico.

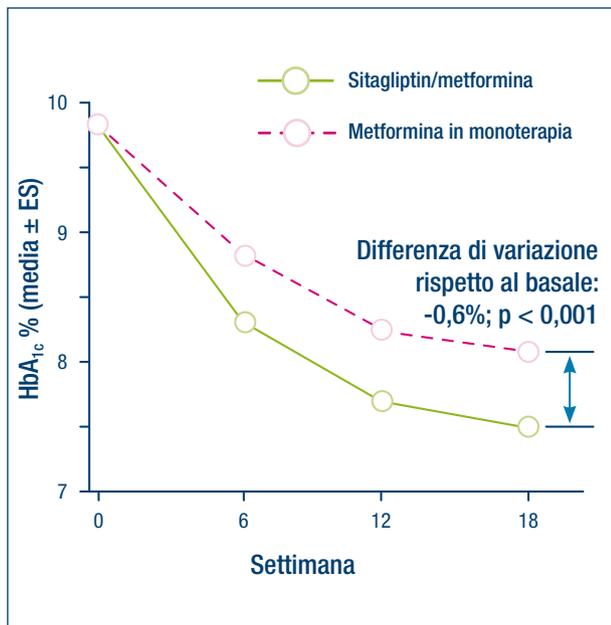


Figura 2. Variazione dei livelli di emoglobina glicata durante il trattamento con sitagliptin/metformina o sola metformina (da Reasner et al., 2011, mod.)⁴.

Caso clinico 2: Algoritmo AMD/D

A.C. uomo, età 45 anni, fumatore, BMI 27. In terapia con metformina 2 g/die da un anno, non rispetta le prescrizioni dietetiche. Svolge la professione di autotrasportatore in proprio, per cui viaggia e guida per moltissime ore al giorno. All'ultimo controllo l'HbA_{1c} è 8,5% (69,4 mmol/mol). Il profilo glicemico dell'ultima settimana, condotto seguendo le raccomandazioni dell'IDF in modo "sfalsato", rivela che oltre il 60% delle glicemie postprandiali è maggiore di 160 mg/dl e che più del 60% delle glicemie a digiuno e preprandiali è superiore a 115 mg/dl. Questo paziente è da considerarsi ad alto rischio nel caso si dovessero verificare delle ipoglicemie e quindi rientra nell'Algoritmo D proposto da AMD (Fig. 3). Avendo una prevalenza sia delle glicemie postprandiali sia di quelle a digiuno e preprandiali, le scelte terapeutiche proposte sono limitate agli inibitori del DPP-4 o a un analogo del GLP-1. Quest'ultima soluzione sembra meno applicabile, perché gli eventuali effetti collaterali di questi farmaci potrebbero essere particolarmente fastidiosi in un soggetto continuamente in viaggio e che deve concentrarsi alla guida, per cui la terapia più ra-

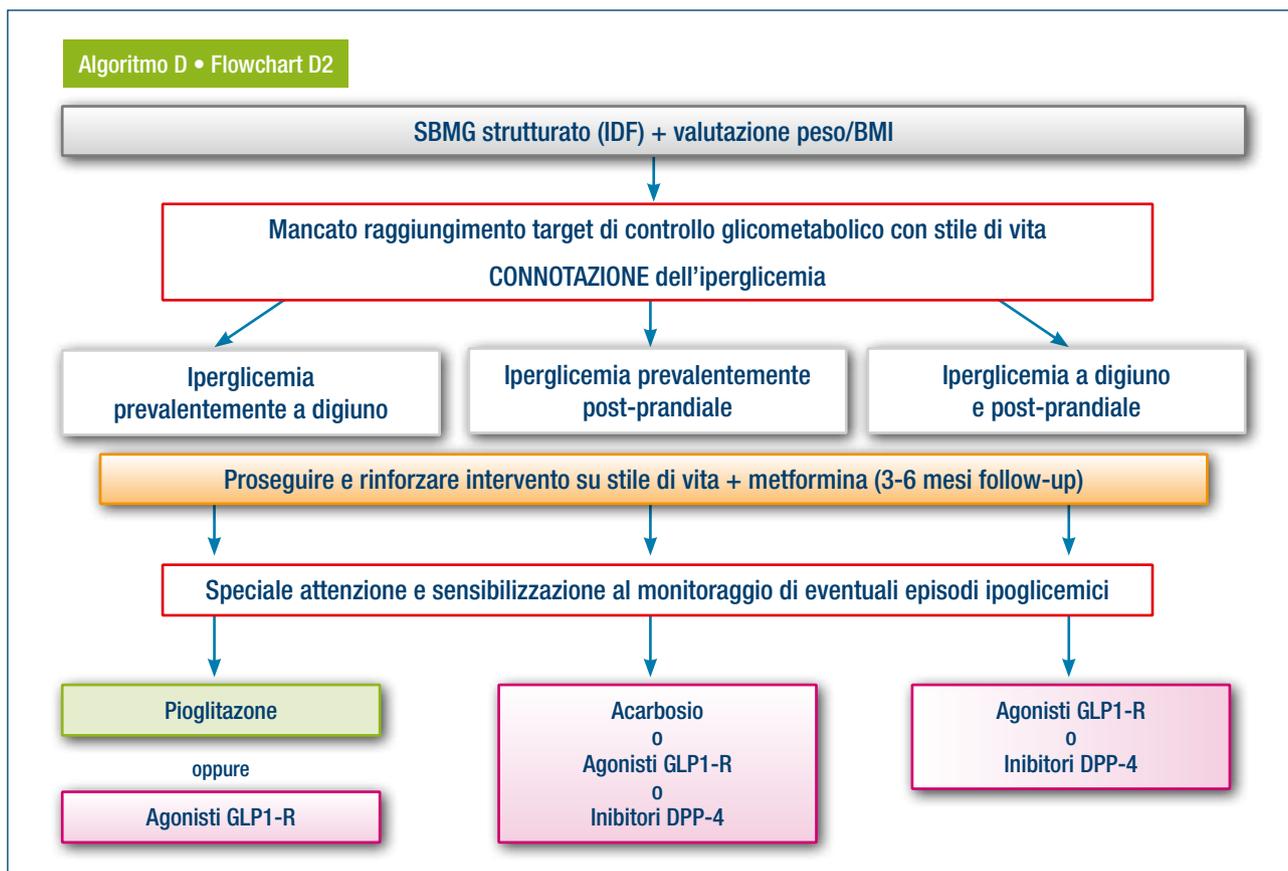


Figura 3. Paziente con diabete di tipo 2, presenza di rischio professionale correlato a possibili ipoglicemie e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Secondo gradino terapeutico.

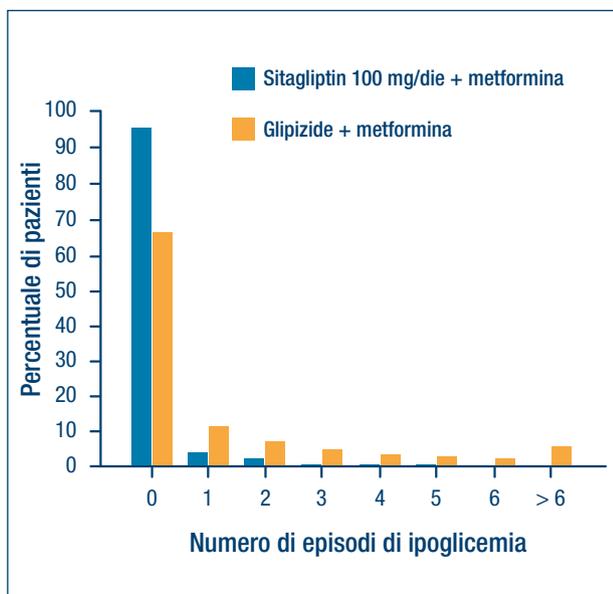


Figura 4. Incidenza di episodi di ipoglicemia nei due gruppi di trattamento durante i 2 anni di studio (da Seck et al., 2010, mod.)⁵.

gionevole da associare alla metformina è un inibitore del DPP-4. È interessante notare come sia stato ampiamente dimostrato che il sitagliptin, il primo degli inibitori del DPP-4 entrato nella pratica clinica, abbia dimostrato una bassissima incidenza d'ipoglicemia⁵ e che l'effetto sul controllo glicemico si mantiene molto a lungo, particolarmente se comparato a quello delle sulfoniluree (Fig. 4). In questo caso, quindi, l'uso di un inibitore del DPP-4 è la miglior scelta terapeutica.

Caso clinico 3: Algoritmo AMD/E

F.B. uomo, età 60 anni, ex fumatore, BMI 25.

In terapia con metformina 2 g/die da 10 anni, non rispetta le prescrizioni dietetiche. L'HbA_{1c} degli ultimi anni è sempre stata inferiore a 7,5% (53 mmol/mol). All'ultimo controllo, però, non solo l'HbA_{1c} risulta essere 7,8% (61,7 mmol/mol), ma il filtrato glomerulare, per la prima volta, è ridotto: < 30 ml/min. Il profilo glicemico dell'ultima settimana, condotto seguendo le raccomandazioni dell'IDF in modo "sfalsato", rivela che oltre il 60% delle glicemie postprandiali è maggiore di 160 mg/dl e che anche più del 60% delle glicemie a digiuno e preprandiali è superiore a 115 mg/dl.

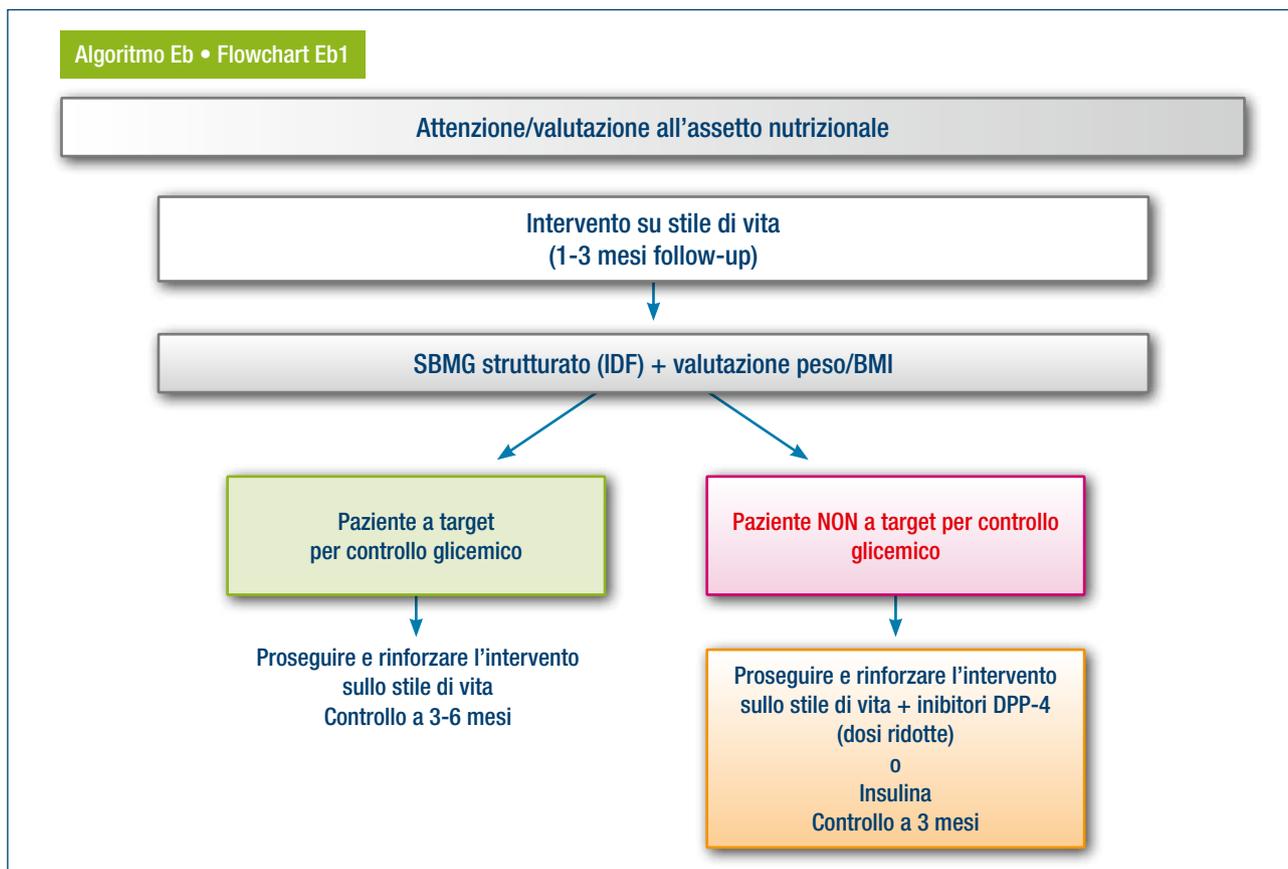


Figura 5. Paziente con diabete tipo 2, insufficienza renale cronica (IRC) VFG 15-30 ml/min e iperglicemia lieve/moderata (HbA_{1c} tra 6,5 e < 9%) - Primo gradino terapeutico.

Questo paziente, a prescindere dai profili e dalle percentuali delle varie iperglicemie, è da inquadrare nell'Algoritmo E proposto da AMD (Fig. 5). Per i valori di filtrato glomerulare riscontrati l'unica scelta terapeutica è un inibitore del DPP-4. La scelta di questi farmaci è particolarmente indicata nei pazienti con insufficienza renale perché non solo dà ampie garanzie di sicurezza, ma mette al riparo dal rischio d'ipoglicemie, particolarmente elevato in questa tipologia di paziente (Figg. 6, 7).

La maggior parte degli inibitori del DPP-4 può essere usata con sicurezza nell'insufficienza renale, con adeguato aggiustamento della dose. In particolare, il sitagliptin ha dimostrato che può essere usato senza problemi nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica.

In questi pazienti l'uso di sitagliptin, a dosi adeguate, è stato associato ad un miglior controllo glicemico (Fig. 8).

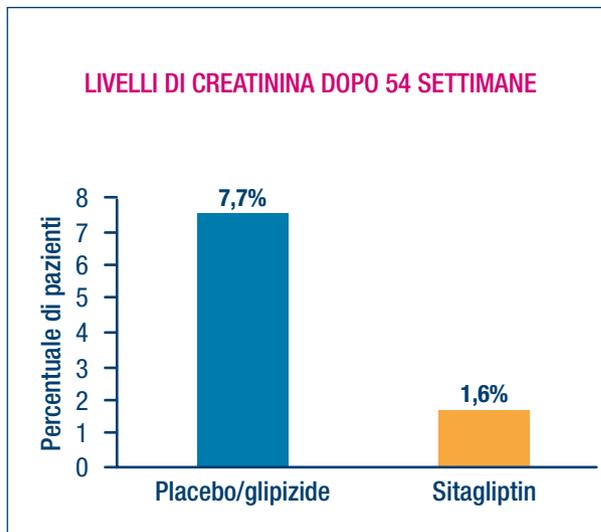


Figura 7. Percentuale di pazienti con livelli di creatinina aumentati nel gruppo placebo/glipizide e nel gruppo sitagliptin. Al basale i pazienti con insufficienza renale moderata (strato 1) presentavano livelli medi di creatinina sierica di 138,8 µmol/l (da Chan et al., 2008, mod.)⁶.

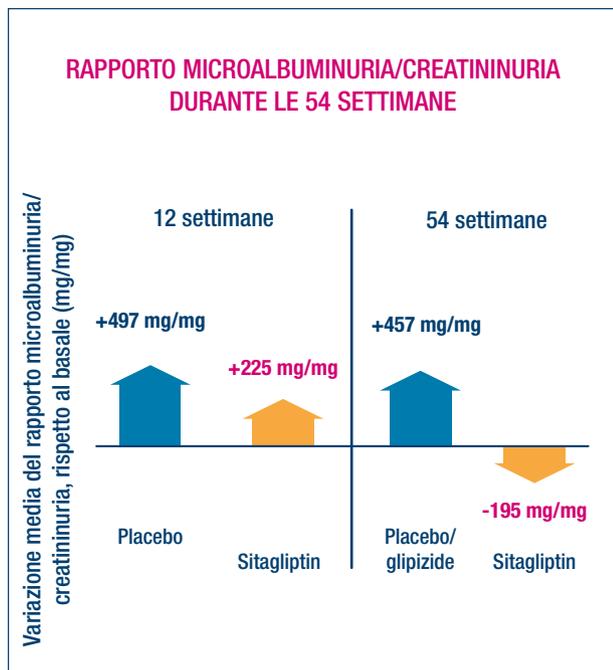


Figura 6. Variazione del rapporto microalbuminuria/creatininuria, rispetto al basale, con placebo e sitagliptin dopo 12 settimane di trattamento e con placebo/glipizide e sitagliptin dopo 54 settimane (da Chan et al., 2008, mod.)⁶.

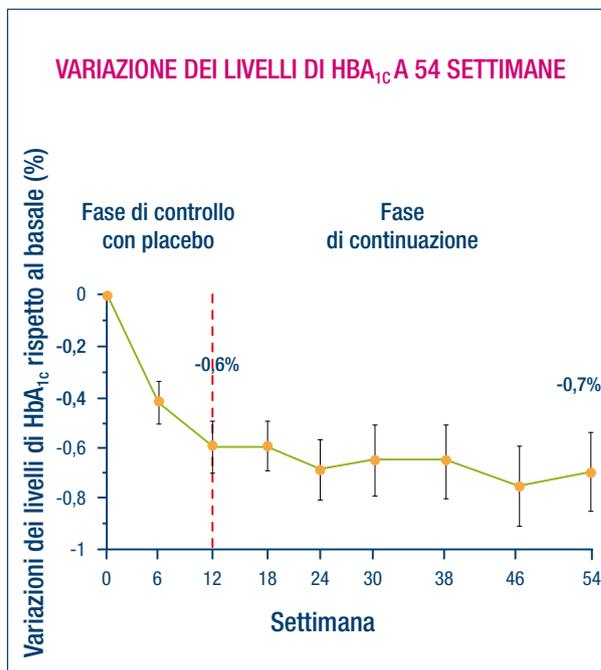


Figura 8. Variazioni dei livelli di HbA_{1c} rispetto al basale durante le 54 settimane nei pazienti in trattamento continuativo con sitagliptin (media ± ES). Per raccogliere dati a più lungo termine e mantenere in cieco i pazienti trattati con sitagliptin, i pazienti che ricevevano placebo venivano passati alla terapia con glipizide dopo 12 settimane. In questo gruppo di pazienti che non ricevevano una terapia continuativa durante tutto lo studio, la media delle variazioni della HbA_{1c} rispetto al valore basale era -0,8% alla 54esima settimana (da Chan et al., 2008, mod.)⁶.

Bibliografia

- ¹ Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. *Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know.* J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1566-74.
- ² Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, et al.; Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management.* Int J Clin Pract 2010 ;64:295-304.
- ³ Ceriello A, Gallo M, Armentano V, et al.; Associazione Medici Diabetologi. *Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach.* Diabetes Technol Ther 2012;1:373-8.
- ⁴ Reasner C, Olansky L, Seck TL, et al. *The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus.* Diabetes Obes Metab 2011;13:644-652.
- ⁵ Seck T, Nauck M, Sheng D, et al.; Sitagliptin Study 024 Group. *Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study.* Int J Clin Pract 2010;64:562-76.
- ⁶ Chan JC, Scott R, Arjona et al. *Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency.* Diabetes Obes Metab 2008;10:545-55.

Risposte ai precedenti questionari 2013, vol. 13, n. 1

Terapie innovative nel diabete tipo 2 • A. Giandalia • G.T. Russo • D. Cucinotta

1. Gli inibitori del trasporto renale del glucosio (SGLT-2 inhibitors):

- a. sono una nuova classe di farmaci a somministrazione sottocutanea, che esercitano la loro azione a livello renale
- b. agiscono a livello del glomerulo renale, riducendo la formazione della pre-urina
- c. inibiscono l'escrezione renale di glucosio, agendo in maniera selettiva sugli SGLT-2
- d. promuovono l'escrezione renale di glucosio e agiscono in maniera indipendente dall'insulina**

2. Il dapagliflozin:

- a. è un inibitore del trasporto renale del glucosio efficace nel ridurre la glicemia a digiuno, la glicemia post-prandiale e l'emoglobina glicata**
- b. può essere somministrato solo durante i pasti principali
- c. la sua azione ipoglicemizzante si associa a un elevato rischio di ipoglicemia asintomatica
- d. può causare lieve incremento del peso corporeo

3. L'insulina degludec:

- a. ha un profilo stabile e permette una grande flessibilità nella somministrazione, ma non può essere miscelata con l'insulina ad azione rapida
- b. è un'insulina basale con profilo di azione ultralento, potendo rimanere in circolo per almeno 96 ore dopo l'iniezione sottocutanea**
- c. una volta iniettata nel tessuto sottocutaneo forma dei multisameri stabili e solubili, grazie ai quali passa rapidamente nel circolo ematico
- d. ha un'efficacia ipoglicemizzante non inferiore a quella dell'insulina glargine, ma con un rischio lievemente superiore di ipoglicemie notturne

4. Exenatide LAR:

- a. si somministra per iniezione sottocutanea ogni 48 ore, utilizzando un kit apposito fornito con il farmaco
- b. ha efficacia simile a quella di exenatide sull'HbA_{1c} e sulla glicemia a digiuno, ma con un effetto neutro sul peso corporeo
- c. gli effetti collaterali più frequenti sono l'incremento ponderale e il prurito nella sede di iniezione
- d. confrontata con l'insulina glargine dimostra una maggiore efficacia nel ridurre HbA_{1c} e glicemia post-prandiale, ma con un minore rischio di ipoglicemia**

Il diabete e il piede ... o il piede diabetico nell'assistenza primaria • S. Giustini • F. Paolacci

1. Il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere è:

- a. la presenza di neuropatia sensitivo-motoria periferica e di vasculopatia periferica**
- b. la vasculopatia periferica
- c. la presenza di neuropatia
- d. la presenza di piede piatto
- e. nessuna delle precedenti

2. È dimostrato da molti studi clinici che il tasso di amputazioni può essere ridotto del 50% se si applicano le seguenti norme:

- a. ispezione regolare del piede e valutazione dell'idoneità della calzatura in soggetti ad alto rischio durante la visita periodica
- b. educazione del paziente all'autocura del piede
- c. diagnosi precoce di vasculopatia periferica e neuropatia
- d. trattamento della patologia non ulcerativa e continuo follow-up del paziente in caso di pregressa ulcera
- e. tutte le precedenti**

3. I fattori di rischio per lo sviluppo di ulcere sono:

- a. segni di neuropatia e/o vasculopatia
- b. alterazione dei normali rapporti ossei a livello del piede, condizionanti modifiche dell'appoggio plantare e malformazioni del piede
- c. pregressa storia di lesione (ulcerazioni / amputazioni)
- d. disturbi del visus severi; appartenenza a classi socio-economiche disagiate
- e. tutte le precedenti**