

Analoghi del *glucagon-like peptide-1*: cosa ci riserva il futuro

Riassunto

L'ipoglicemia è una condizione clinica caratterizzata da un livello ematico di glucosio inferiore al valore soglia, che ha un notevole impatto clinico, sociale ed economico.

Il trattamento del diabete tipo 2 mira al raggiungimento del target del profilo glicemico, e l'ipoglicemia, analogamente alla iperglicemia, compromette tale risultato.

Il riconoscimento delle ipoglicemie, il loro inquadramento come ADRs (prevedibili e prevenibili, non considerandole "ineluttabilmente" come un evento "contemplato" nel trattamento ipoglicemizzante), e la loro conseguente segnalazione alla RNFV (Rete Nazionale di Farmacovigilanza), può migliorare il management della malattia diabetica. Ciò è realizzabile soprattutto attraverso la personalizzazione della terapia, che non può chiaramente prescindere dall'anamnesi clinica-farmacologica dei pazienti, dallo stretto monitoraggio della terapia scelta e quindi dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento.

Scopo del nostro lavoro è l'analisi delle ipoglicemie registrate durante il monitoraggio, proposto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), sull'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti di vecchia e nuova generazione e la percezione che la Medicina Generale ha della ipoglicemia come ADR.

Introduzione

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2013 indicano che è diabetico il 5,4% degli italiani (5,3% delle donne e 5,6% degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,4% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni.

Questi dati si traducono in un impatto sociale notevole.

Il diabete ha infatti un costo pari al 9% delle risorse sanitarie nazionali¹, anche se possiamo affermare che non è il trattamento del diabete di per sé la fonte maggiore dei costi, quanto le complicanze cui espone la malattia diabetica: infatti, solo il 7% della spesa riguarda i farmaci antidiabetici, il 25% è legato alle terapie per le complicanze e le patologie concomitanti, mentre il 68% è relativo al ricovero ospedaliero e alle cure ambulatoriali^{2,3}.

Dati recentissimi (*Italian Barometer Diabetes Forum*) del 2014 quantificano in circa 11,2 miliardi l'anno il costo delle cure per il diabete, pari al 10% del budget sanitario e, una fetta consistente di questa spesa, è rappresentata dalle ospedalizzazioni, che pesano per oltre il 58% (circa 6 miliardi di euro) sulla spesa totale per il diabete.

Diabete e ipoglicemia

Nel corso della storia naturale del diabete mellito le complicanze acute e croniche sono purtroppo molto frequenti.

Le complicanze acute del diabete comprendono sia gli scompensi iperglicemici acuti (chetoacidosi/iperosmolarità) sia l'ipoglicemia.

Particolarmente rischiosa è per il paziente un'ipoglicemia severa, che può condurre all'ospedalizzazione.

L'Istituto Superiore di Sanità ha condotto un'analisi dei ricoveri per complicanze acute nel de-

Concetta Bonfiglio¹
Valeria Pizzimenti²
Valentina Ientile²
Paola Maria Cotroneo²
Gianluca Trifirò²
Umberto Alecci¹
Achille Patrizio Caputi²

¹ Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), Messina;

² Dipartimento di Farmacologia Clinica, Università di Messina

PAROLE CHIAVE

Terapia ipoglicemizzante • ADRs •
 Ipoglicemia

CORRISPONDENZA

CONCETTA BONFIGLIO
 co.bonfiglio@gmail.com

cennio 2001-2010, che ha esaminato l'andamento nazionale dei ricoveri per complicanze acute del diabete ⁴.

Nel periodo in osservazione sono stati individuati oltre 7,6 milioni i ricoveri correlati al diabete in Italia; tra questi, il 3,5% (266.374 ricoveri) è stato generato dalle complicanze acute della malattia, e cioè da episodi di coma ipoglicemico (5,6% dei ricoveri per complicanze) o da complicanze iperglicemiche acute (chetoacidosi e iperosmolarità), che rappresentano ben il 94,4% dei ricoveri per complicanze acute.

Il trattamento del diabete ha come primo obiettivo il raggiungimento del target dell' HbA_{1c}, essendo questo parametro il principale predittore delle complicanze micro- e macrovascolari ⁶⁻⁸. Diversi studi hanno infatti dimostrato come lo stretto controllo glicemico porti alla riduzione del rischio di insorgenza e/o alla progressione di retinopatia e nefropatia diabetica ⁹⁻¹⁰. Altrettante evidenze in merito alla riduzione degli eventi cardiovascolari non sono emerse da altri importanti studi: ACCORD, ADVANCE, VADT ¹¹⁻¹³. Dagli stessi studi è emerso invece un aumentato rischio di insorgenza di ipoglicemia nel tentativo di osservare uno stretto controllo glicemico ¹⁴⁻¹⁵.

L'età media dei pazienti ricoverati per le complicanze acute da iperglicemia è risultata essere di 57 anni; più avanzata invece l'età dei ricoverati per coma ipoglicemico (circa 67 anni).

L'ipoglicemia rappresenta un temibile evento in corso di terapia ipoglicemizzante, con importante impatto sanitario, rappresentando la principale causa di accesso al Pronto Soccorso e conseguente ospedalizzazione per cause iatrogene ¹⁶⁻¹⁷.

L'ipoglicemia può interessare dal 20 al 60% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 sottoposti a trattamento intensivo e in particolare nei soggetti anziani/fragili ¹⁸.

Possono essere individuati dei fattori di rischio predisponenti all'insorgenza di ipoglicemia in corso di terapia nel trattamento del diabete tipo 2, come riportato in Tabella I ¹⁶.

Trial recenti sottolineano l'importanza di mantenere, nel paziente anziano, un ragionevole range glicemico ¹⁹. Una metanalisi di 5 trials randomizzati e controllati ha evidenziato l'aumentata inci-

denza di episodi di ipoglicemia in corso di trattamento intensivo ipoglicemizzante ²⁰.

I pazienti anziani in particolare presentano un elevato rischio di incorrere in cadute ²¹ e di sviluppare demenza ²², ed essendo più esposti all'insorgenza di ADRs, necessitano di un personalizzato approccio terapeutico che tenga conto dei molteplici fattori di rischio.

Nasce proprio per tale motivo lo studio HYSBERG (*Hypoglycemia Social Burden in the Elderly and Related Geriatric Problems*) ²³, per l'esigenza di individuare i risvolti sociali delle ipoglicemie insorte in pazienti diabetici anziani, condotto da FerderAnziani, in collaborazione con il Consorzio Mario Negri Sud, e l'*Italian Barometer Diabetes Observatory*.

Naturalmente non tutti i farmaci utilizzati nel trattamento del diabete hanno lo stesso potere di indurre ipoglicemia e il rischio è anche legato alle associazioni.

In Tabella II vengono riportate le correlazioni fra antidiabetico e rischio di ipoglicemia ²⁴⁻⁷.

L'ipoglicemia può essere schematizzata in tre gradi, a seconda dei sintomi e dei provvedimenti richiesti per la sua risoluzione:

- *grado lieve*, in cui sono presenti sintomi neurogenici quali tremori, palpitazioni e sudorazione, e in cui il paziente è in grado di gestire autonomamente il problema;
- *grado moderato*, in cui si sviluppano sintomi neuroglicopenici, quali astenia e confusione mentale, e in cui il paziente riesce ancora a mettere in atto provvedimenti terapeutici in autonomia;
- *grado grave*, in cui si ha un'alterazione dello stato di coscienza ed è necessario l'intervento di terzi per risolvere il quadro clinico ⁵⁻⁷.

L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea

Alla luce della prevalenza crescente della popolazione affetta diabete tipo 2, dell'immissione in commercio di nuovi farmaci, della necessità di mantenere un rapporto del profilo rischio/beneficio del trattamento ipoglicemizzante, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ha promosso un progetto di farmacovigilanza attiva, nella Regione Sicilia, per raccogliere, attraverso il sistema della Segnalazione Spontanea Organizzata, informazioni utili al miglioramento del management dei farmaci in commercio. La farmacovigilanza, diviene pertanto, strumento attivo di monitoraggio delle terapie.

Nel 2010 prende avvio il progetto di farmacovigilanza attiva "Monitoraggio intensivo dei farmaci ipoglicemizzanti nel diabete tipo 2. Valutazione di eventi avversi", finanziato dall'AIFA alla Regione Sicilia, con il coinvolgimento del Centro Regionale per la Segnalazione Spontanea Organizzata, l'AOU "Policlinico G. Martino" di Messina e la Società Italiana di Medicina Generale (SIMG).

Il progetto ha come obiettivo la valutazione delle ADR in corso di terapia ipoglicemizzante, per acquisire informazioni sulla sicurezza dei farmaci di vecchia e nuova generazione.

Sono stati individuati 90 medici di medicina generale (MMG), appartenenti alle 9 province regionali, e 5 Centri di Diabetologia

Tabella I. Fattori di rischio per lo sviluppo di ipoglicemia iatrogena.

• Bassa HbA _{1c}
• Terapia insulinica multiniettiva
• Età avanzata
• Diabete di lunga durata
• Uso di secretagoghi di vecchia generazione e glibenclamide
• Neuropatia autonoma
• <i>Hypoglycemia unawareness</i> e <i>hypoglycemia-associated autonomic failure</i> (HAAF)
• Scarsa educazione terapeutica
• Terapia con beta-bloccanti non selettivi
• Insufficienza renale anche lieve
• Polifarmacoterapia e comorbidità

Tabella II. Farmaci antidiabetici e rischio di ipoglicemia.

FARMACO	RISCHIO DI IPOGLICEMIA
Metformina	Basso
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	Assente
Sulfoniluree e glinidi: <ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamide • Glimepiride • Glicazide 	Alto Basso Relativo
Meglitinidi	Basso
Tiazolidinedioni-pioglitazone	Assente <i>Il rischio aumenta in combinazione con metformina o sulfoniluree</i>
Inibitori dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4): <ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptin • Vildagliptin • Saxagliptin 	Basso Basso Basso <i>Il rischio aumenta in combinazione con sulfoniluree</i>
Agonisti per il recettore <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1) (incretine) <ul style="list-style-type: none"> • Liraglutide • Exenatide 	Basso Basso <i>Il rischio aumenta in combinazione con sulfoniluree</i>
Insuline <ul style="list-style-type: none"> • Insulina basale • Analoghi • Pre-miscelate 	Basso Basso Basso

regionali. I MMG che hanno aderito al progetto sono stati 53, ciascuno con il compito di reclutare 15 pazienti consecutivi diabetici per i quali si ritenesse opportuno modificare la terapia in atto, o pazienti naive per i quali si ritenesse opportuno iniziare un trattamento farmacologico. I MMG hanno compilato una scheda di inizio trattamento con la raccolta dei dati antropometrici, clinici, farmacologici (inerenti la malattia diabetica e le comorbidità), e successivamente hanno sottoposto i pazienti a un'intervista telefonica durante la 1 e 2 settimana e il 1, 2, 3 mese di trattamento, valutando l'aderenza alla terapia, le modifiche della stessa, attenzionando l'eventuale insorgenza di ADRs, da segnalare mediante schede di segnalazione al sistema di FV. Al 4 mese il paziente veniva sottoposto a visita ambulatoriale con aggiornamento dei dati antropometrici, clinici e farmacologici. Il monitoraggio continua quadrimestralmente per tre anni.

In Tabella III vengono riportati i dati relativi al campione di popolazione, in relazione all'utilizzo dei farmaci ipoglicemizzanti. Tale analisi ci permette anche una valutazione della gravità della malattia.

Nella Figura 1 è schematizzata la prescrizione dei farmaci nella popolazione in studio.

Risultati

Durante il periodo di monitoraggio sono state segnalate, dai

MMG siciliani, 59 ADRs e di queste 9 sono state per episodi di ipoglicemia.

Nella Tabella IV riportiamo un'analisi nazionale e regionale dell'andamento delle segnalazioni di ADRs, per i farmaci antidiabetici con una particolare attenzione alle ipoglicemie. Nel biennio 2010-2011 circa l'11% delle segnalazioni nazionali provengono dalla MMG, e il 33% degli eventi segnalati sono ipoglicemie, di cui l'85% sono risultate gravi. I medici afferenti al progetto hanno contribuito alla segnalazione per il 36%. Nel biennio successivo notiamo un incremento del tasso di segnalazione totale, con incremento delle ADRs per ipoglicemie. I medici del progetto segnalano per il 70%.

Dalle analisi sul Progetto si evidenzia come il paziente politrattato sia sicuramente più esposto al rischio di ipoglicemia. In Tabella V riportiamo i dati farmacologici.

Nonostante la finalità dello studio fosse quello di attenzionare l'insorgenza di reazioni avverse e di incentivare la pratica della segnalazione spontanea, è emerso un importante dato di sotto-segnalazione, che ha coinvolto tutti i tipi di reazioni avverse. Sono risultate 115 le sospette ADR riportate nelle schede di monitoraggio, cui sono seguite solo 59 segnalazioni. Le ipoglicemie non segnalate, pur essendo individuate e trattate, con provvedimenti immediati, e terapeutici successivi, sono state il 60% delle totali insorte. Anche in questi casi il trattamento intensivo ha aumentato il rischio di insorgenza dell'evento avverso. In Tabella VI ne riportiamo i dati.

Tabella III. Popolazione.

	Insuline N: 139 (%)	Biguanidi N: 444 (%)	Sulfaniluree N: 130 (%)	Tiazolidindioni N: 51 (%)	Incretine N: 48 (%)	Meglitinidi N: 122 (%)	Altro N: 175 (%)
PAZIENTI (1.034)							
Primo trattamento	23 (16,5)	322 (72,5)	36 (27,7)	6 (11,8)	2 (4,2)	29 (23,8)	51 (29,1)
Switch	50 (36)	55 (12,4)	39 (30)	12 (23,5)	8 (16,7)	39 (32)	68 (38,9)
Add-on	66 (47,5)	67 (15,1)	55 (42,3)	33 (64,7)	38 (79,2)	54 (44,3)	56 (32)
SESSO							
Maschi	67 (48,2)	234 (52,7)	80 (61,5)	28 (54,9)	30 (62,5)	60 (49,2)	81 (46,3)
Femmine	72 (51,8)	210 (47,3)	50 (38,5)	23 (45,1)	18 (37,5)	62 (50,8)	94 (53,7)
ETÀ MEDIA ± DS	69,2 ± 10,6	65,5 ± 11,5	69,1 ± 10,7	66,5 ± 10,7	65,6 ± 13,1	69,0 ± 11,5	68,1 ± 10,0
DURATA MALATTIA (AA)							
Media ± DS	12,2 ± 8,0	7,2 ± 7,0	8,2 ± 6,0	10,3 ± 8,1	10,0 ± 7,6	10,3 ± 6,5	10,0 ± 7,7
VARIABILI CLINICHE							
BMI (MEDIA ± DS)							
Baseline (n = 1034)	29,4 ± 5,2	29,0 ± 6,2	29,0 ± 5,2	30,5 ± 5,4	31,5 ± 6,2	29,6 ± 6,3	29,6 ± 4,7
CIRCONFERENZA VITA (MEDIA ± DS)							
Baseline (n = 1034)	97,4 ± 22,4	99,2 ± 22,4	91,4 ± 28,7	104,0 ± 14,5	103,3 ± 26,2	96,7 ± 26,0	98,7 ± 25,1
GLICEMIA A DIGIUNO (MEDIA ± DS)							
Baseline (n = 1034)	204,0 ± 78,6	162,4 ± 51,9	160,5 ± 43	168,5 ± 53,6	178 ± 55,3	173,1 ± 57,7	162,1 ± 46,8
HbA_{1c} (MEDIA ± DS)							
Baseline (n = 1034)	8,8 ± 2,0	7,4 ± 2,1	7,5 ± 1,5	7,8 ± 1,0	8,2 ± 2,1	8,0 ± 1,9	8,0 ± 7,8
COMPLICANZE							
Retinopatia	51 (36,7)	38 (8,6)	18 (13,8)	11 (21,6)	5 (10,4)	23 (18,9)	26 (14,9)
Nefropatia	38 (27,3)	40 (9)	20 (15,4)	10 (19,6)	9 (18,8)	27 (22,1)	26 (14,9)
Neuropatia	34 (24,5)	31 (7)	18 (13,8)	5 (9,8)	3 (6,3)	18 (14,8)	28 (16)
Eventi cardiovascolari	59 (42,4)	77 (17,3)	32 (24,6)	17 (33,3)	16 (33,3)	40 (32,8)	44 (25,1)

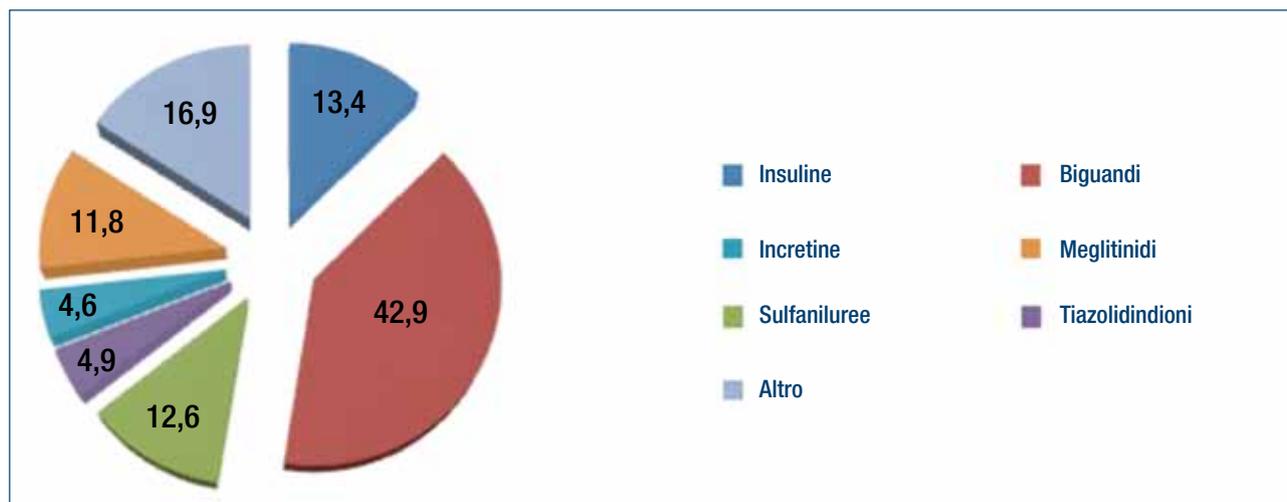


Figura 1. Distribuzione percentuale di ipoglicemizzanti.

Tabella IV.

Segnalazioni di ADR per antidiabetici biennio 2010-2011	
Italia	1214
• MMG	129
Ipoglicemie	409
• Gravi	351
Sicilia	124
• MMG	52
• MMG afferenti al Progetto di FV	45
Ipoglicemie	7
• Gravi	1
Segnalazioni di ADR per antidiabetici biennio 2012-2013	
Italia	1517
• MMG	118
Ipoglicemie	772
• Gravi	546
Sicilia	113
• MMG	20
• MMG afferenti al Progetto di FV	14
Ipoglicemie	50
• Gravi	2

Conclusioni

L'ipoglicemia iatrogena rappresenta un notevole ostacolo al raggiungimento del target glicemico e pertanto, compromettendo l'aderenza alla terapia, condiziona anche la possibilità di prevenire e/o far progredire le complicanze croniche del diabete tipo 2.

Gli anziani affetti da diabete tipo 2, e ancor più gli anziani fragili, presentano una maggiore suscettibilità a sviluppare ADRs, e in particolare ipoglicemie, che hanno importanti ripercussioni sulla qualità di vita (sia sotto il profilo clinico che psicologico e sociale). È pertanto fondamentale imparare a riconoscere tali eventi iatrogeni e segnalarli al sistema di FV, nell'ottica di razionalizzare il percorso assistenziale, riducendo l'incidenza di ipoglicemie pur nel raggiungimento degli obiettivi glicemici.

Lo studio AIFA mette in evidenza, nella raccolta dei dati fin qui analizzati, certamente un'attenzione clinica della medicina generale adeguata alle procedure di monitoraggio intensivo dei pazienti affetti da diabete tipo 2, tuttavia non sempre confortata dalla corretta percezione e valutazione delle ADRs che nel 50% dei casi non sono state segnalate al sistema di FV.

Tabella V. ADRs per ipoglicemie segnalate alla RNFV.

IPOGLICEMIA	FARMACI IN USO
1	Metformina + glimepiride + glargine
1	Analogo rapido + glargine
1	Analogo rapido + metformina
1	Analogo rapido + glargine + metformina + liraglutide
1	Repaglinide + metformina + pioglitazone
1	Repaglinide
1	Analogo rapido + repaglinide
1	Metformina + repaglinide
1	Glimepiride

Tabella VI. ADRs per ipoglicemie non segnalate alla RNFV.

IPOGLICEMIE	FARMACI IN USO
1	Metformina + glimepiride
1	Metformina + analogo rapido
1	Metformina + repaglinide + analogo rapido + insulina lispro
1	Analogo rapido + glargine
1	Metformina + analogo rapido + glargine
1	Sitaglipti/metformina + repaglinide
1	Metformina
1	Metformina + glibenclamide
1	Analogo rapido + insulina lispro + repaglinide + acarbose
1	Metformina + acarbose + glargine
1	Analogo rapido + glargine
1	Analogo rapido + levemir + insulina aspart
1	Analogo rapido + insulina aspart

Bibliografia

- 1 Marchesini G, Forlani G, Rossi E, et al.; on behalf of the ARNO Working Group. *The Direct Economic Cost of Pharmacologically-Treated Diabetes in Italy-2006. The ARNO Observatory*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011;21:339-46.
- 2 De Berardis G, D'Etterre A, Graziano G, et al; for the DADA (DiabetesAdministrative Data Analysis) Study Group. *The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22:605-12.
- 3 Rapporto "Facts and figures about diabetes in Italy".
- 4 Lombardo F, Maggini M, Gruden G, et al. *Temporal trend in hospitalizations for acute diabetic complications: a nationwide study, Italy, 2001-2010*. Plos One 2013;8:e63675.
- 5 Yale JF, Begg I, Gerstein H, et al. *2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice. Guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes*. Can J Diabet 2002;26:22-35.
- 6 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 7 AMD-SID. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- 8 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;21:405-12.
- 9 ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2010;363:233-44.
- 10 Zhu CH, Zhang SS, Kong Y, et al. *Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus*. Int J Ophthalmol 2013;6:141-5.
- 11 The action to control cardiovascular risk in diabetes study group, Gerstein HC, Miller ME, Byngton RP, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
- 12 The ADVANCE Collaborative group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2005;358:2560-72.
- 13 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med 2005;360:129-39.
- 14 Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. Diabetologia 2009;52:2288-98.
- 15 Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. *Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19:604-12.
- 16 Fadini GP. *Diabete e ipoglicemia: impatto, complicanze e actionplan*. MeDia 2014;14:40-3.
- 17 Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. *Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans*. N Engl J Med 2011;365:2002-12.
- 18 Pellegrini MA. *Ipoglicemia nel paziente diabetico anziano fragile*. MeDia 2013;13:48-51.
- 19 Dominguez LJ, Paolisso G, Barbagallo M. *Il controllo glicemico nell'anziano diabetico: cosa ci insegnano i risultati dei trials? G Gerontol 2010;58:127-30*.
- 20 Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet 2009;373:1765-72.
- 21 Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. *The relationship between glycemic control and falls in older adults*. J Am Geriatr Soc 2007;55:2041-4.
- 22 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.
- 23 Nicolucci A, Lauro R, Messina R, et al. *L'impatto sociale delle ipoglicemie negli anziani con diabete*. IHPB (Italian Health policy Brief) n. 6, speciale 2013;III.
- 24 Squadrito F, Bitto A. *Farmaci e ipoglicemia*. MeDia 2013;13:37-41.

Sezione di autovalutazione

1. L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante, rappresenta:

- a. Una complicanza cronica
- b. Una complicanza acuta
- c. Entrambe
- d. Nessuna delle due

2. Lo stretto controllo glicemico in corso di terapia ipoglicemizzante:

- a. Deve essere perseguito sempre
- b. È necessario per ridurre il rischio delle complicanze acute del diabete tipo 2
- c. Evita il rischio di ipoglicemie
- d. Espone a un maggiore rischio di sviluppare ADRs i pazienti anziani e politrattati

3. L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante:

- a. Rappresenta un evento raro
- b. Non incide sulla qualità di vita del malato affetto da diabete
- c. A seconda della gravità può incidere notevolmente sui costi del SSN
- d. Non ha ripercussioni sullo stato di salute del malato

4. L'ipoglicemia è:

- a. Un evento avverso noto e quindi da non segnalare alla RNFV
- b. Una ADRs da segnalare mediante scheda unica di segnalazione
- c. Non è da considerarsi una ADRs
- d. Tutte

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Iperglicemia e rischio cardiovascolare: quale terapia insulinica

Marco Gallo

SC Endocrinologia Oncologica DU;
AOU Città della Salute
e della Scienza di Torino - Molinette

PAROLE CHIAVE

Iperglicemia • Insulina • Diabete tipo 2
• Rischio cardiovascolare

OBIETTIVI

Approfondire la relazione tra terapia insulinica e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2

CORRISPONDENZA

MARCO GALLO
mgallo4@cittadellasalute.to.it



Accedi al video-abstract

<http://www.pacini medicina.it/iper-glicemia-e-rischio-cardiovascolare-quale-terapia-dr-marco-gallo/>

Premesse

Dall'epoca della sua scoperta, l'insulina è a ragione considerata un ormone chiave nella regolazione del metabolismo del glucosio e dei lipidi, con profondi effetti sul sistema cardiovascolare. Negli ultimi 20 anni, sono inoltre stati indagati in maniera più approfondita i diversi effetti dell'iper-glicemia e dell'insulina sui processi infiammatori e le potenziali implicazioni sull'insorgenza e la progressione delle complicanze vascolari del diabete.

Secondo l'ipotesi attualmente più accreditata, l'iper-glicemia cronica favorisce la comparsa di alterazioni tissutali predisponenti all'aterosclerosi attraverso l'induzione di stress ossidativo (aumento delle specie reattive dell'ossigeno, ROS), che a sua volta determina insulino-resistenza (perpetuando e mantenendo l'iper-glicemia) e favorisce l'attivazione di fattori di trascrizione proinfiammatori sensibili all'equilibrio ossido-riduttivo ("redox"), quali il fattore nucleare kappa B (NF-κB), fattori tissutali liberati da leucociti mononucleati e l'espressione di metallo-proteinasi di matrice^{1,2}. Secondo altri, il maggiore stimolo ossidativo sarebbe causato soprattutto dalle variazioni acute della glicemia, come quelle registrabili entro due ore dal pasto³⁻⁵. Lo stress ossidativo correlato all'iper-glicemia riduce la biodisponibilità di ossido nitrico (NO), dal momento che i radicali superossido si legano con questo formando perossinitrito (ONOO⁻); in tal modo, risultano diminuite le attività vasodilatatorie, antinfiammatorie e antiplastriniche dell'NO. In estrema sintesi, la flogosi determinata da elevate concentrazioni glicemiche induce uno stato protrombotico di vasocostrizione e di disfunzione endoteliale in grado d'innescare un circolo vizioso di alterazioni vascolari e tissutali, con effetti sfavorevoli non solo sui vasi ma anche sul tessuto miocardico. Questi e altri meccanismi possono rendere ragione dei documentati effetti sfavorevoli dell'iper-glicemia nei soggetti con coronaropatie, come la maggiore incidenza di eventi vascolari e i peggiori tassi di successo nelle procedure di rivascularizzazione tra i soggetti con diabete non adeguatamente controllato.

Di contro, l'insulina, oltre a mediare la captazione del glucosio attraverso i trasportatori di membrana (GLUT4), determina l'espressione della NO sintasi endoteliale (eNOS) attraverso l'attivazione della fosfatidilinositolo chinasi (PI3K) e dell'Akt (anche nota come proteina chinasi B), nella via di segnale innescata dal legame dell'insulina con il suo recettore (Fig. 1). Studi sull'uomo hanno infatti dimostrato che l'insulina aumenta il flusso ematico a livello arterioso, venoso e del microcircolo, inibendo inoltre l'aggregazione piastrinica ed esercitando potenti effetti antiossidanti, antinfiammatori e antiaterosclerotici¹. Al di là dell'effetto glicemico, l'insulina sembra infatti modulare la funzione endoteliale agendo sulla reattività vascolare, sui processi trombotici e su quelli infiammatori^{6,7}, e tali effetti complessivi contribuiscono a giustificare i potenziali vantaggi clinici del trattamento insulinico dell'iper-glicemia nei pazienti ricoverati in condizioni critiche e per sindromi coronariche acute (Tab. I).

Nel corso degli anni, evidenze contrastanti derivanti da studi sperimentali e dalle osservazioni cliniche hanno contribuito ad alimentare un annoso dibattito. Da un lato, l'insulina (a concentrazioni marcatamente sovralfisologiche) ha dimostrato di esercitare un effetto inducente la proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali⁸, e il profilo di sicurezza dell'ormone nella terapia del diabete tipo 2 è stato posto in discussione⁹; dall'altro, celebri studi clinici (quali il DCCT-EDIC e lo UKPDS)^{10,11} hanno documentato quantomeno la tendenza verso la riduzione degli eventi cardiovascolari con la terapia insulinica intensiva. Il prolungamento del follow-up dello studio UKPDS (il trial con la maggiore differenza nell'uso della terapia insulinica tra i

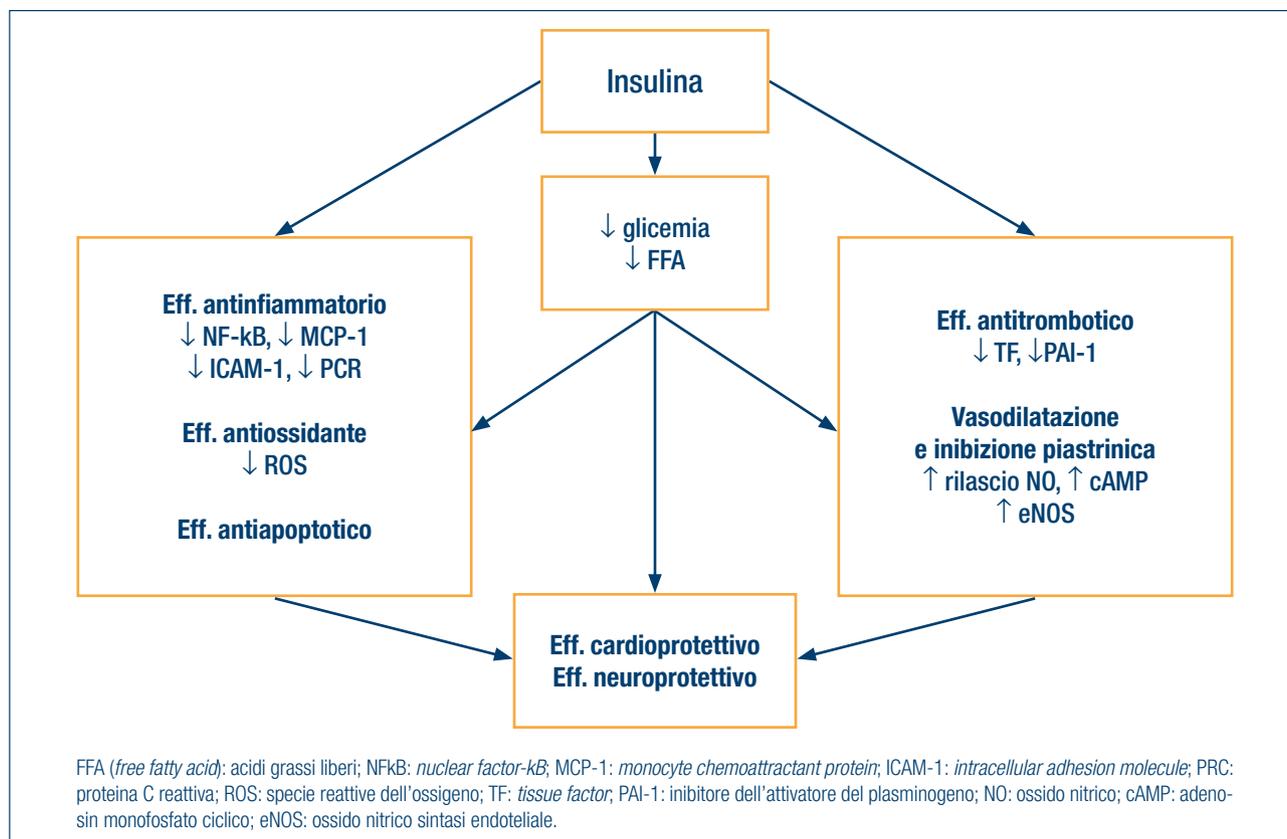


Figura 1. Razionale dell'utilizzo dell'insulina nelle sindromi coronariche acute (da Dandona et al., 2007, mod.) ¹.

Tabella I. Effetti cardioprotettivi dell'insulina (da Ng et al., 2012, mod.) ⁷.

EFFETTO VALUTATO	MECCANISMI D'AZIONE IPOTIZZATI
Riduzione glicemia/glucotossicità	GLUT4
Effetto inotropo positivo	Aumento concentrazioni intracellulari di calcio, fosforilazione hsp27
Effetto antiossidante	Riduzione sintesi perossinitrito (via PI3K-Akt)
Effetto antiapoptotico	Via di segnale dell'insulina (RISK)
Effetto antinfiammatorio	Via di segnale MAPK (IL6), JNK-mTOR (TNFα), NFkB
Effetti vascolari	eNOS (via PI3K-Akt)
Effetto antiaritmico	Via PI3K-Akt? Uptake miocardico del K ⁺ ?
Effetto antitrombotico	Riduzione fattori tissutali, PAI-1

GLUT4: trasportatore di glucosio intracellulare; hsp27: heat shock protein 27; PI3K: fosfatidilinositolo chinasi; RISK: reperfusion injury salvage kinase; MAPK: miogeno-activated protein kinase; IL6: interleukina 6; JNK: c-Jun N-terminal kinase; mTOR: mammalian target of rapamycin; TNFα: tumor necrosis factor-α; NFkB: nuclear factor-kB; eNOS: ossido nitrico sintasi endoteliale; PAI-1: inibitore dell'attivatore del plasminogeno.

gruppi), ha infatti documentato una riduzione del 15% nell'incidenza di IMA e del 13% della mortalità complessiva in soggetti con diabete tipo 2 di nuova insorgenza ¹¹. Come evidenza indiretta viene poi puntualizzato che i pazienti con spiccata e persistente iperinsulinemia, perché affetti da insulinomi, non mostrano una particolare predisposizione a sviluppare aterosclerosi ¹². Tale dibattito ha generato, negli ultimi anni, una certa diffidenza verso l'uso della terapia insulinica nei soggetti con patologia cardiovascolare nota, verso la quale solo ultimamente stanno emer-

gendo risposte tranquillizzanti, come quelle fornite dallo studio ORIGIN ¹³.

Di seguito, vengono descritti due casi emblematici che possono offrire spunti di discussione su questo argomento.

Caso clinico 1

GM, maschio sovrappeso (BMI 29,5) di 68 anni, tabagista e con familiarità per diabete tipo 2, senza precedenti patologici di rilie-

vo in anamnesi, viene ricoverato per dispnea e dolore toracico tipico. All'ECG segni di ischemia circonferenziale, associati a movimento degli enzimi cardiaci compatibile con infarto miocardico acuto (IMA). Per la presenza di un soffio eiettivo sistolico irradiato al collo, esegue un ecocardiogramma in Pronto Soccorso che risulta indicativo della presenza di una stenosi aortica moderata-severa. Il paziente viene sottoposto a coronarografia in emergenza con riscontro angiografico di malattia aterosclerotica coronarica multi vasale, con stenosi critiche dell'arteria interventricolare anteriore e di quella circonflessa. Viene quindi eseguito un intervento chirurgico di rivascularizzazione coronarica mediante bypass e di concomitante sostituzione valvolare aortica. Gli esami ematochimici effettuati all'ingresso mostrano la presenza di iperglicemia (180-200 mg/dl) verosimilmente legata allo stress; il paziente, infatti, ricorda di aver eseguito di recente un controllo della glicemia, risultato normale, e i livelli di emoglobina glicata (5,8%; 40 mmol/mol) non indicano la presenza di importante iperglicemia negli ultimi mesi. Nel perioperatorio e dopo il trasferimento in UTI (Unità di Terapia Intensiva), i valori della glicemia risultano compresi tra 170-230 mg/dl.

Domanda

È vantaggioso, in un paziente senza diabete noto con cardiopatia ischemica, impostare una terapia insulinica?

Risposta

L'iperglicemia, indipendentemente dalla presenza o meno di un diabete noto, si associa a maggiore morbilità e mortalità nei pazienti ricoverati in condizioni critiche. Esistono numerose evidenze che dimostrano peggiori outcome clinici in presenza di un cattivo compenso glicemico in soggetti ricoverati in UTI mediche o chirurgiche per traumi, infezioni, eventi cardiovascolari o interventi. Per contro, solamente alcuni studi (e in determinati contesti) hanno dimostrato che un controllo glicemico intensivo si associa a una riduzione della mortalità (in acuto e nei mesi successivi alla dimissione) e a un miglioramento degli outcome sanitari (ad esempio, la durata della degenza o di permanenza in UTI, i tassi d'infezione e d'insorgenza di aritmie, la necessità di ventilazione meccanica e di terapie di supporto, ecc.).

Nel 1997, il noto studio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*)¹⁴, condotto su soggetti con diabete tipo 2 e IMA, aveva evidenziato come l'infusione di insulina e glucosio per 48 h, seguita da terapia insulinica intensiva s.c. per almeno 3 mesi, si associasse a una riduzione della mortalità a breve e a lungo termine (-29% a un anno e -11% a 3,5 anni), nonché a una diminuzione del rischio di reinfarto non fatale e di scompenso cardiaco. Il successivo DIGAMI 2, pubblicato nel 2005, aveva come obiettivo chiarire se tale beneficio fosse attribuibile al miglior controllo glicemico in fase acuta o al compenso metabolico mantenuto anche dopo la dimissione ottimizzando la terapia insulinica per via sottocutanea. Il trial, tuttavia, non ha potuto evidenziare differenze significative tra terapia convenzionale e intensiva, anche a causa di problemi nel disegno e nella conduzione dello studio¹⁵.

Attualmente, nei soggetti ricoverati in UTI o sottoposti a inter-

venti cardiocirurgici, viene generalmente raccomandato come ragionevole, perseguibile e sicuro un target glicemico compreso tra 140 e 180 mg/dl, considerati i deludenti outcome osservati perseguendo obiettivi glicemici più ambiziosi¹⁶.

Nella maggior parte dei pazienti critici ricoverati presso UTI, la terapia insulinica considerata più appropriata è quella mediante infusione venosa continua (generalmente praticata con insulina umana regolare), anche se sono disponibili scarse evidenze della superiorità di questa rispetto alla somministrazione sottocutanea. Il trattamento dell'iperglicemia con insulina determina un duplice vantaggio: riduce gli effetti pro-infiammatori del glucosio e sfrutta quelli antinfiammatori e inibenti lo stress ossidativo dell'insulina¹.

Caso clinico 2

Step 1

AC, femmina normopeso (BMI 24,7) di 60 anni, fumatrice e affetta da diabete tipo 2 da circa 3 anni, in discreto compenso glicemico (HbA_{1c} 7,7%; 61 mmol/mol) con metformina (2000 mg/die). Sono inoltre presenti ipertensione arteriosa (ben controllata in corso di terapia con sartano, diuretico e betabloccante), ipercolesterolemia (statina), arteriopatia periferica (antiaggreganti), osteoporosi (bifosfonato settimanale, calcio e vitamina D) ed esofagite da reflusso (inibitore di pompa protonica). Assume anche ansiolitici e ipnoinducanti. Recentemente indagata dal punto di vista cardiovascolare per la presenza di toracalgie atipiche, senza evidenza di cardiopatia ischemica in atto. Confermata invece la presenza di vasculopatia periferica, testimoniata dalla presenza di *claudicatio* e documentata da un indice di Winsor patologico (< 0,9) e dall'ecocolorDoppler.

Domanda

Il compenso glicemico della paziente è accettabile, oppure vale la pena perseguire un obiettivo di HbA_{1c} più ambizioso?

Risposta

I parametri disponibili per l'inquadramento e la caratterizzazione della paziente¹⁷, insieme alla relativamente breve durata di malattia diabetica, dovrebbero imporre il perseguimento di obiettivi glicemici più stretti, inferiori a 6,5% o compresi tra 6,5-7,0% a seconda di come la donna venga considerata dal punto di vista delle patologie/complicanze macrovascolari. L'elevato profilo di rischio cardiovascolare della paziente, unitamente alla presenza di dolori toracici (per quanto non tipici), giustificano probabilmente un atteggiamento non troppo aggressivo in questo senso.

Step 2

Rilevando iperglicemie sia a digiuno sia post-prandiali, alle misurazioni della glicemia effettuate dalla paziente con l'automonitoraggio, viene aggiunta per un breve periodo una sulfonilurea ai pasti principali. La comparsa di un'ipoglicemia non severa spaventa tuttavia la donna, che ritorna alla visita di controllo chiedendo la sospensione del farmaco. Lamentando l'assunzione di numerose compresse ogni giorno, con conseguenti problemi di

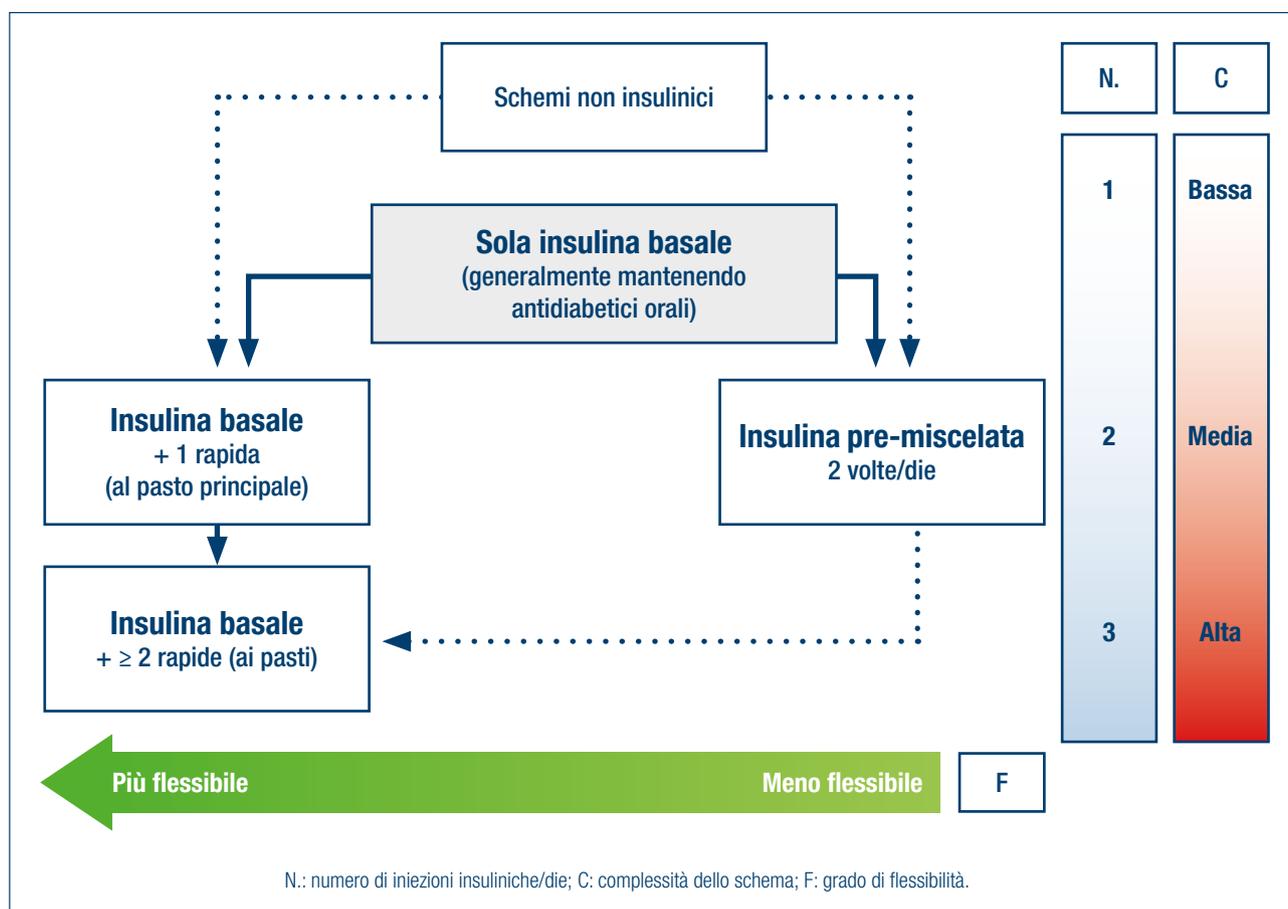


Figura 2. Strategie per la terapia insulinica nel diabete tipo 2 (da ADA e EASD, 2012, adattata) ²⁰.

frequenti dimenticanze nell'assumere la terapia, chiede che non le siano prescritti altri farmaci per via orale. Le viene pertanto proposto d'iniziare la terapia insulinica con insulina glargine in monosomministrazione serale.

Domanda

La scelta d'iniziare il trattamento con glargine è appropriata in questa situazione, considerando il compenso glicemico, la breve durata di malattia diabetica e il rischio d'insorgenza di complicanze macrovascolari?

Risposta

A causa della progressiva disfunzione beta-cellulare che caratterizza il diabete tipo 2, spesso si rende necessario ricorrere alla terapia insulinica, anche se nella maggior parte dei casi la persistenza di una quota di secrezione endogena dell'ormone, persino negli stadi tardivi, non rende necessario ricorrere a schemi intensivi e complessi ¹⁸ (Fig. 2). Negli ultimi anni, si è imparato a non procrastinare l'avvio della terapia insulinica fino a quadri di scompenso franco o di "secondary failure" irreversibile, ma a considerare l'insulina alla stregua degli altri trattamenti antidiabetici, sfruttando la sua elevata efficacia, flessibilità e i suoi effetti vantaggiosi sulla gluco- e la lipotossicità. Anche gli standard ita-

liani AMD-SID e gli algoritmi per la terapia personalizzata di AMD consigliano di prendere in considerazione l'avvio della terapia insulinica in ogni passaggio d'intervento, ponendo particolare cautela in caso di rischio di ipoglicemie e dopo attenta valutazione del rapporto costo/beneficio in presenza di obesità, e valutando lo schema di terapia insulinica da utilizzare in considerazione del profilo glicemico del singolo paziente ^{19,21} (Fig. 3).

Come terapia iniziale, a meno di iperglicemia severa e/o sintomatica, è ragionevole consigliare l'aggiunta di un'insulina basale in grado di fornire un'adeguata copertura durante le 24 ore, attraverso principalmente la soppressione della produzione epatica di glucosio durante il sonno e nelle fasi interprandiali ²⁰. Gli analoghi lenti dell'insulina, rispetto all'insulina intermedia NPH, si associano a un'incidenza inferiore di ipoglicemie notturne e a un minore incremento del peso. Glargine, in particolare, garantisce una copertura più duratura, in monosomministrazione giornaliera.

Relativamente ai timori che la terapia insulinica possa esercitare effetti sfavorevoli sulla progressione delle lesioni aterosclerotiche, e quindi sull'insorgenza di complicanze macrovascolari e sull'incidenza di eventi acuti, risposte più che confortanti sono state fornite dai risultati dello studio multicentrico internazionale ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) ¹³, un vasto trial condotto su oltre 12.500 soggetti ultracrinquantenni

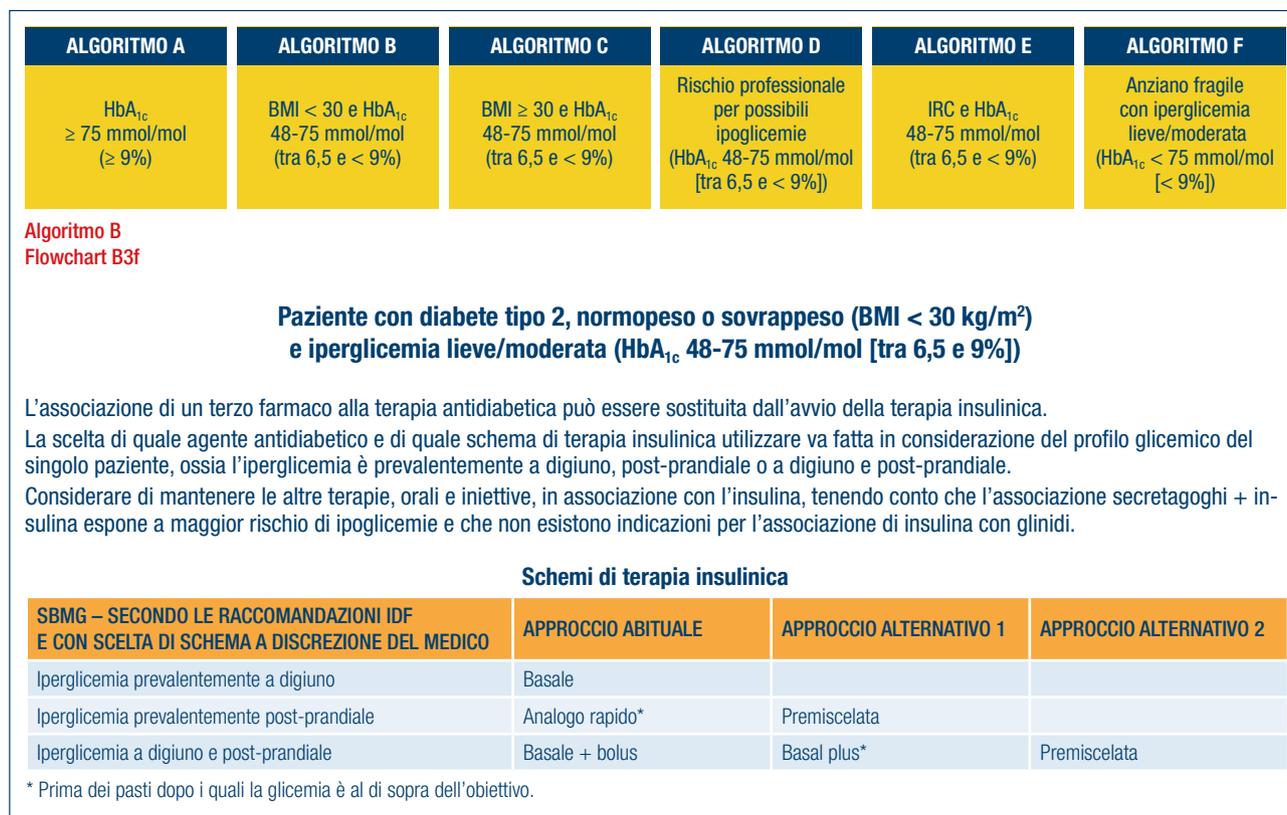


Figura 3. Schemi di terapia insulinica basati sulla fenotipizzazione del pattern glicemico (algoritmi di terapia personalizzata AMD - http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2013/) (da AMD, 2012) ¹².

a rischio cardiovascolare aumentato affetti da IFG (*impaired fasting glucose*), IGT (*impaired glucose tolerance*) o diabete tipo 2 di recente insorgenza. L'obiettivo dello studio, condotto con un disegno fattoriale 2x2, era valutare gli effetti della terapia con glargine, rispetto alla terapia standard "locale", su vari outcome cardiovascolari coprimari (IMA non fatale, ictus non fatale, mortalità per cause cardiovascolari, ricoveri per scompenso cardiaco o per procedure di rivascularizzazione [cardiaca, carotidea o periferica]). Tra i partecipanti arruolati nel braccio del trattamento con glargine, era prevista l'ottimizzazione della dose fino a ottenere una glicemia a digiuno ≤ 95 mg/dl; tale obiettivo è stato raggiunto dal 50% dei soggetti trattati, con una dose mediana di glargine di 0,31 U/kg.

Durante una mediana di follow-up di 6,2 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa in termini d'incidenza di eventi cardiovascolari tra il gruppo trattato con glargine e quello con terapia standard (rispettivamente: 2,94 e 2,85 per 100 persone-anno; hazard ratio 1,02 con IC 95% 0,94-1,11; p=0,63) (Fig. 4). Sostanzialmente sovrapponibile è risultata anche la mortalità e l'incidenza di eventi microvascolari, a scapito di un modesto incremento del peso (+1,6 kg vs. -0,5 kg) e dell'incidenza di ipoglicemie (1,00 vs. 0,31 per 100 persone-anno; p < 0,001); non è stata comunque registrata una differenza nel tasso di incidenti stradali e di fratture, indici indiretti di ipoglicemie gravi. Il gruppo in terapia con glargine ha mostrato valori inferiori di glicemia basale e di HbA_{1c}

rispetto a quello standard. Da segnalare come il 47% dei soggetti trattati con glargine assumesse anche metformina.

L'evidenza che la terapia precoce con glargine non aumenta il rischio cardiovascolare del soggetto diabetico, soprattutto tenendo in considerazione le dimensioni del trial, la durata del follow-up, l'età media dei pazienti (63,5 anni) e l'arruolamento esclusivo di individui con fattori di rischio cardiovascolare, rassicura sull'utilizzo della terapia insulinica già nelle fasi precoci di malattia.

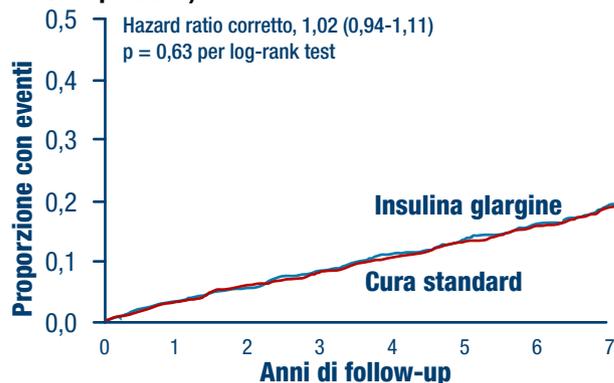
Domanda

Come gestire l'avvio della terapia con glargine?

Risposta

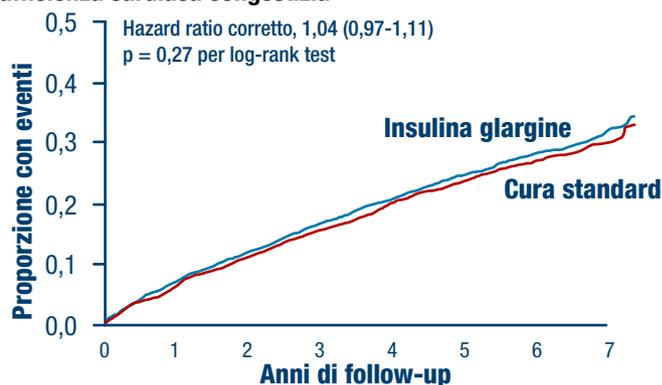
Generalmente, la terapia con glargine viene iniziata con basse dosi (0,1-0,2 U/kg/die) adattandone individualmente l'ora della somministrazione, anche se nella maggior parte dei casi viene scelta l'iniezione al momento di coricarsi. Si potrà consigliare alla paziente l'incremento graduale di 1-2 unità una o due volte la settimana fino al raggiungimento degli obiettivi prefissati per i valori glicemici al risveglio (70-115 mg/dl). A qualsiasi livello è raccomandato il perseguimento del peso corporeo target per quel soggetto e la prosecuzione dell'intervento sullo stile di vita. Inoltre, è raccomandabile mantenere il trattamento con metformina, che può contrastare l'incremento ponderale legato all'insulina riducendone il fabbisogno giornaliero.

A. Infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari (outcome coprimario)



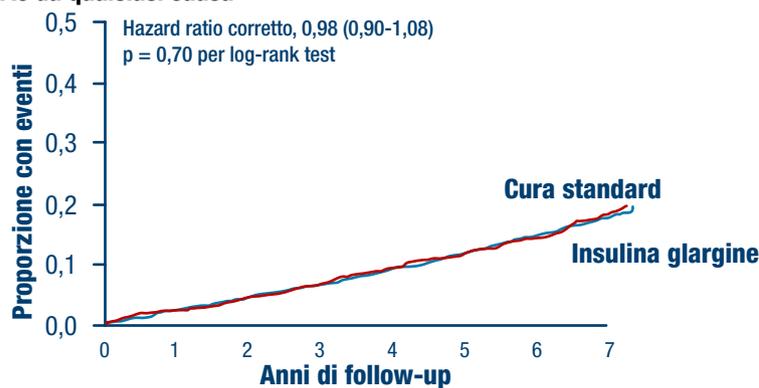
Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	6.057	5.850	5.619	5.379	5.151	3.611	766	
Cura standard	6.273	6.043	5.847	5.632	5.415	5.156	3.639	800	

B. Outcome coprimario più rivascularizzazione di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia



Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	5.827	5.474	5.153	4.835	4.523	3.076	631	
Cura standard	6.273	5.833	5.493	5.186	4.880	4.555	3.142	663	

C. Morte da qualsiasi causa



Numero a rischio									
Insulina glargine	6.264	6.150	6.024	5.857	5.687	5.508	3.906	847	
Cura standard	6.273	6.159	6.029	5.878	5.710	5.501	3.931	878	

Figura 4. Incidenza di eventi nello studio ORIGIN (da ORIGIN, 2012, adattata) ¹³.

Commento

Anche nel diabete tipo 2, la terapia insulinica rappresenta un trattamento efficace, flessibile e talvolta fondamentale, come nei soggetti ricoverati per situazioni acute o sottoposti a intervento. I recenti dati dello studio ORIGIN forniscono risposte rassicuranti agli interrogativi sollevati negli ultimi anni circa un supposto aumento del rischio cardiovascolare legato al trattamento insulinico, e fanno della terapia con glargine un'opzione ragionevole in qualsiasi fase della malattia.

Bibliografia

- 1 Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2007;99:15B-26.
- 2 Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, et al. *Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator*. J Am Coll Cardiol 2009;53:S14-20.
- 3 Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. *Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes*. JAMA 2006;295:1681-7.
- 4 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. *Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial*. JAMA 2003;290:486-94.
- 5 Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. *Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia*. Diabetes Care 2011;34:1511-3.
- 6 Franklin VL, Khan F, Kennedy G, et al. *Intensive insulin therapy improves endothelial function and microvascular reactivity in young people with type 1 diabetes*. Diabetologia 2008;51:353-60.
- 7 Ng KW, Allen ML, Desai A, et al. *Cardioprotective effects of insulin: how intensive insulin therapy may benefit cardiac surgery patients*. Circulation 2012;125:721-8.
- 8 Schneider DJ, Sobel BE. *Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type I: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:9959-63.
- 9 Currie CJ, Johnson JA. *The safety profile of exogenous insulin in people with type 2 diabetes: justification for concern*. Diabetes Obes Metab 2012;14:1-4.
- 10 Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. *The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: overview*. Diabetes Care 2014;37:9-16.
- 11 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- 12 Leonetti F, Iozzo P, Giaccari A, et al. *Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma*. J Endocrinol Invest 1993;16:875-80.
- 13 The ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- 14 Malmberg K. *Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ 1997;314:1512-5.
- 15 Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. *Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity*. Eur Heart J 2005;26:650-61.
- 16 The NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
- 17 Associazione Medici Diabetologi, Esposito K, Gentile S, Candido R, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: evidence and uncertainty*. Cardiovasc Diabetol 2013;12:81. doi: 10.1186/1475-2840-12-81.
- 18 American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care 2014;37:S14-80.
- 19 Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID), Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito. Linee-guida e raccomandazioni*. Torino: Infomedica Srl 2010.
- 20 American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes Care 2012;35:1364-79.
- 21 Associazione Medici Diabetologi. *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. 2013. http://www.aemmedi.it/algorithmi_it_2013.

Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2: un viaggio non di sola andata

Riassunto

Nell'ampio panorama di scelte terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dei pazienti con diabete mellito tipo 2, la terapia insulinica non rappresenta sempre l'ultima opzione utilizzabile dopo il fallimento delle altre terapie ipoglicemicizzanti. Il suo utilizzo risulta infatti consigliabile o necessario in numerosi momenti della storia della malattia, anche solo temporaneamente. Numerosi studi hanno stabilito, ad esempio, i benefici di una terapia insulinica intensiva negli stadi precoci del diabete tipo 2, sia sulla funzione β -cellulare che sul mantenimento del compenso glicemico a lungo termine.

Allo stesso modo, dalla programmazione e gestione della gravidanza alla risoluzione degli scompensi glicemici conseguenti a traumi, ospedalizzazioni o malattie intercorrenti, l'utilizzo della terapia insulinica, da sola o in associazione ad altri farmaci ipoglicemicizzanti, deve essere sempre considerata come una valida e talora momentanea "arma" a disposizione del paziente con diabete tipo 2.

Introduzione

Il raggiungimento e il mantenimento di un buon compenso glicemico rappresentano l'obiettivo da raggiungere per la riduzione del rischio delle complicanze associate al diabete mellito ¹.

Nel panorama delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la cura dei pazienti con diabete tipo 2, la terapia insulinica rappresenta il trattamento più efficace nel ridurre il valore dell'emoglobina glicosilata ².

Tuttavia, tale scelta terapeutica è spesso accolta con poco entusiasmo dai pazienti, convinti che questa rappresenti sempre un "viaggio di sola andata", e dagli stessi medici, per le barriere legate al rischio di ipoglicemia e aumento ponderale, alla complessità dell'addestramento e al timore di una ridotta compliance da parte del paziente ³.

Nel diabete mellito tipo 2, la terapia insulinica viene in genere avviata quando sia la terapia ipoglicemicizzante che l'intervento sullo stile di vita non sono più in grado di garantire un buon controllo glicemico ⁴. Tuttavia, in base alle attuali indicazioni, il suo utilizzo può essere preso in considerazione anche più precocemente, all'esordio o come secondo step, subito "dopo" la terapia con metformina, e praticamente in ogni stadio della malattia diabetica come strategia "temporanea" per gestire uno scompenso glicemico o quando vi sia l'impossibilità di utilizzare altri farmaci.

Trattamento insulinico precoce

Nei pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito tipo 2 che presentano valori elevati di glicemia o emoglobina glicosilata, o marcata sintomatologia, la terapia insulinica andrebbe presa in considerazione come primo approccio terapeutico, anche se temporaneo, per raggiungere rapidamente i target glicemici, ancor prima di avviare una terapia con gli ipoglicemicizzanti orali.

Nei pazienti con diabete tipo 2 "naïve", inoltre, l'utilizzo di un trattamento insulinico intensivo si è dimostrato in grado di determinare effetti positivi a lungo termine sulla funzione β -cellulare ⁵.

Elisabetta L. Romeo¹
Gaudenzio Stagno²
Nicoletta Musacchio³
Giuseppina T. Russo¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; ² Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, ASP 5 Ospedale di Palmi-RC; ³ CAD Cusano Milanino, A.O. Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2 •
Terapia insulinica

CORRISPONDENZA

ELISABETTA L. ROMEO
doc.elisaromeo@gmail.com

Esistono infatti delle evidenze che dimostrano come, in confronto agli ipoglicemizzanti orali, il trattamento insulinico precoce si associ in molti pazienti a una apparente "remissione" dall'iperglicemia, anche se temporanea, secondaria a un miglioramento della funzione β -cellulare⁶. In questi studi, l'insulina è stata somministrata mediante terapia multi-iniettiva o con l'utilizzo di microinfusore per un periodo di circa 2-5 settimane, con l'obiettivo di raggiungere e mantenere l'euglicemia⁶. A un anno dall'osservazione iniziale, era possibile rilevare la persistenza della condizione di euglicemia fino a circa il 50% dei casi, così dimostrando la capacità della terapia insulinica intensiva di determinare un beneficio a lungo termine sul controllo glicemico nei pazienti con nuova diagnosi di diabete tipo 2^{5,6}.

Tale effetto è stato osservato non solo nei pazienti sottoposti a terapia insulinica intensiva, ma anche in quelli trattati con ipoglicemizzanti orali associati a insulina basale, che mostravano infatti un miglioramento significativo della funzione β -cellulare e un conseguente mantenimento protratto dell'euglicemia, rispetto a quelli trattati con i soli ipoglicemizzanti orali⁷. In aggiunta, nei pazienti trattati precocemente con terapia insulinica intensiva sono stati osservati anche un miglioramento della sensibilità insulinica e del profilo lipidico⁸.

Il meccanismo alla base di questi fenomeni non è ancora completamente noto, ma alcune evidenze suggeriscono che la preservazione della prima fase della secrezione insulinica contribuisca alla remissione raggiunta in una percentuale così elevata di pazienti in seguito al trattamento insulinico⁶. Il miglioramento della funzione β -cellulare non sembra solo legato alla rapida riduzione della glucotossicità, ma potrebbe essere una conseguenza anche degli aggiuntivi effetti antipolitici, anti-infiammatori e antiapoptotici della terapia insulinica^{9,10}.

I potenziali benefici di un avvio precoce della terapia insulinica nel diabete tipo 2 sono rappresentati, secondo le evidenze disponibili, da una migliore preservazione della funzione β -cellulare nel tempo, da una ridotta esposizione all'iperglicemia cronica e da effetti positivi sulla qualità di vita del paziente⁶.

Nonostante queste evidenze mostrino l'utilità della terapia insulinica intensiva e precoce nel diabete tipo 2, a oggi non sono state definite le modalità con cui avviare il trattamento insulinico in questi pazienti (basalizzazione, schema multiiniettivo, schema basal bolus?)⁸.

Malattie intercorrenti e ospedalizzazione

Nei pazienti con diabete, l'insorgenza di una malattia intercorrente, un trauma o un intervento chirurgico, può comportare un deterioramento del controllo glicemico dovuto allo stress legato all'evento. In tali situazioni si rende spesso necessaria una modifica della terapia ipoglicemizzante, che in molti casi deve essere sostituita da un temporaneo trattamento insulinico.

Se da un lato, infatti, alcune condizioni patologiche controindicano l'utilizzo di alcuni farmaci ipoglicemizzanti, dall'altro il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico

mediante la terapia insulinica può ridurre la morbilità e la mortalità in soggetti diabetici con patologie acute, spesso ad alto rischio di infezioni e disidratazione^{11,12}.

Nel paziente ospedalizzato, la scelta della terapia ipoglicemizzante è legata inoltre alle condizioni cliniche sottostanti che spesso controindicano l'utilizzo dei comuni ipoglicemizzanti orali. La presenza di alcune condizioni patologiche particolarmente frequenti nel paziente ospedalizzato, come insufficienza epatica, insufficienza renale e scompenso cardiaco, può infatti rappresentare una controindicazione all'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali e in generale quindi, indirizzare la scelta verso un trattamento insulinico, che può essere somministrato per via sottocutanea o in infusione endovenosa in base alle indicazioni¹³.

In particolare, nel paziente non stabilizzato, il giudizio clinico e la valutazione della severità della patologia, delle condizioni nutrizionali e delle terapie concomitanti devono guidare nella scelta sia dello schema terapeutico più adatto che del range glicemico da mantenere, dal momento che non sempre uno stretto controllo glicemico può essere vantaggioso nel paziente critico e che il rischio di ipoglicemie anche severe può contribuire ad aggravarne ulteriormente le condizioni cliniche¹⁴.

Al contrario, nel paziente non critico, il mantenimento di un più stretto compenso glicemico è stato associato a una minore mortalità e un minor rischio di infezioni^{15,16}.

Terapia corticosteroidica

L'utilizzo di alcune terapie farmacologiche può alterare i livelli plasmatici di glucosio e, nel paziente diabetico, può associarsi spesso a un deterioramento del controllo glicemico. Tra queste, la terapia corticosteroidica rappresenta un esempio frequente per il suo largo uso nella pratica clinica¹⁷.

Vi sono diversi meccanismi con cui la terapia corticosteroidica può deteriorare il compenso glicemico e sono in larga parte legati a una riduzione della sensibilità insulinica, una riduzione della sintesi di glicogeno, insieme a un incremento della gluconeogenesi epatica¹⁸⁻²⁰.

Nei pazienti diabetici in trattamento con terapia steroidea, soprattutto se prolungata, il trattamento insulinico temporaneo rappresenta spesso la scelta terapeutica più efficace e sicura¹³.

In questo caso, la scelta dello schema insulinico più appropriato deve tenere in considerazione soprattutto la tipologia, la dose totale e la durata della terapia steroidea.

La somministrazione orale di prednisone o prednisolone determinano ad esempio un effetto sul compenso glicemico che dipende dalla loro durata d'azione, con un picco a distanza di 4-8 ore e una durata dell'effetto di circa 12-16 ore²¹; gli effetti iperglicemizzanti del desametasone possono essere ancora più prolungati²², suggerendo in questo caso l'utilizzo di insuline basali con durata d'azione maggiore¹⁷. Ne consegue che la scelta dello schema insulinico più appropriato deve tener conto di questi profili, alternando di volta in volta insuline a più rapida o lenta durata d'azione²³.

Gravidanza

Nelle donne affette da diabete mellito tipo 2 in età fertile il raggiungimento di un buon controllo metabolico rappresenta un presupposto fondamentale per la programmazione e la gestione della gravidanza. Questo consente infatti di ridurre notevolmente la morbilità materno-fetale associata alla malattia e alle sue complicanze, dal momento che lo scompenso glicometabolico comporta un aumentato rischio di malformazioni congenite e abortività^{24 25}.

Già nella fase di programmazione della gravidanza nelle donne con diabete, è indicata la sospensione degli ipoglicemizzanti orali, che devono essere sostituiti dalla terapia insulinica con lo scopo di ottenere un compenso glicemico ottimale. Sebbene infatti per molti farmaci ipoglicemizzanti non esistano evidenze di un rischio nella fase di organogenesi, il loro utilizzo non è comunque indicato⁴.

Durante la gravidanza la terapia insulinica rimane il gold standard per il controllo glicemico nelle donne con diabete tipo 2, il più delle volte mediante l'utilizzo di schemi multi-iniettivi con analoghi ad azione rapida e insulina ad azione intermedia, da modificare secondo il diverso fabbisogno insulinico tipico dei vari periodi della gestazione^{4 26 27}.

Conclusioni: “Il viaggio di ritorno”

Il trattamento farmacologico del diabete mellito tipo 2 è diventato sempre più complesso e molte opzioni terapeutiche sono al momento disponibili. Le scelte terapeutiche sono condizionate soprattutto dall'osservazione che il diabete è una patologia progressiva, caratterizzata da un graduale peggioramento dell'insulino-resistenza e della funzione β -cellulare. Per questo motivo l'approccio tradizionale è di tipo stepwise, e la terapia insulinica rappresenta classicamente l'opzione finale in seguito al fallimento degli altri agenti ipoglicemizzanti.

Tuttavia, le evidenze disponibili insieme all'esperienza che deriva dalla pratica clinica suggeriscono che l'impiego del trattamento insulinico può rappresentare in molti casi un'opzione temporanea.

In base ai dati disponibili, è possibile avviare una terapia insulinica intensiva transitoria, della durata di alcune settimane, già negli stadi precoci del diabete tipo 2, con la possibilità di ripristinare a lungo termine un buon controllo glicemico e prevenire il deterioramento della funzione β -cellulare.

La terapia insulinica è inoltre spesso avviata in maniera temporanea nelle donne con diabete tipo 2 che vogliono programmare e portare a termine una gravidanza, con l'obiettivo di ottimizzare il compenso glicemico e ridurre i rischi legati alla malattia.

La presenza di scompensi glicometabolici e condizioni acute come malattie intercorrenti, traumi, infezioni e interventi chirurgici, così come l'utilizzo di farmaci iperglicemizzanti come i glucocorticoidi o i chemioterapici sono condizioni nelle quali l'utilizzo temporaneo della terapia insulinica rappresenta l'opzione più sicura ed efficace.

Terminata questa “terapia insulinica temporanea” e ristabiliti i

criteri di un adeguato compenso glicemico e l'assenza di rischi o controindicazioni, il paziente con diabete tipo 2 può riavviare la terapia con gli agenti ipoglicemizzanti utilizzati in precedenza, cosciente che la terapia insulinica rappresenti una strategia flessibile e, a volte, necessaria nella storia della malattia.

Bibliografia

- 1 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ 2000;321:405-12.
- 2 Inzucchi SE, McGuire DK. *New drugs for the treatment of diabetes: part II: Incretin-based therapy and beyond*. Circulation 2008;117:574-84.
- 3 Jabbour S. *Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both?* Int J Clin Pract 2008;62:845-7.
- 4 *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-1020, AMD-SID*. Edizioni infomedica.
- 5 Weng J, Li Y, Xu W, et al. *Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial*. Lancet 2008;371:1753-60.
- 6 Retnakaran R, Zinman B. *Short-term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long-term effects on β -cell function*. Diabetes Obes Metab 2012;14(Suppl. 3):161-6.
- 7 Mu PW, Chen YM, Lu HY, et al. *Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:236-40.
- 8 Xu W, Weng J. *Current role of short-term intensive insulin strategies in newly diagnosed type 2 diabetes*. J Diabetes 2013;5:268-74.
- 9 Wajchenberg BL. *β -cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment*. Endocr Rev 2007;28:187-218.
- 10 Li HQ, Wang BP, Deng XL et al. *Insulin improves β -cell function in glucose intolerant rat models induced by feeding a high-fat diet*. Metabolism 2011;60:1566-74.
- 11 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
- 12 Bernard JB, Munoz C, Harper J, et al. *Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care*. J Hosp Med 2011;6:279-84.
- 13 Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. Diabetes Care 2009;32:1119-31.
- 14 Fischer KF, Lees JA, Newman JH. *Hypoglycemia in hospitalized patients: causes and outcomes*. N Engl J Med 1986;315:1245-50.
- 15 Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, et al. *Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients*. J Parenter Enteral Nutr 1998;22:77-81.
- 16 Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting*. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-21.
- 17 Kwon S, Hermayer KL. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia*. Am J Med Sci 2013;345:274-7.
- 18 Clore J, Thurby-Hay L. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia*. Endocr Pract 2009;15:469-74.

- ¹⁹ Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. *Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor*. *Diabetologia* 2005;48:2119-30.
- ²⁰ Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. *Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose-production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action*. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:131-8.
- ²¹ Magee MH, Blum RA, Lates CD, et al. *Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race*. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1180-94.
- ²² Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, et al. *Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E506-12.
- ²³ Trence DL. *Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective*. *Prim Care* 2003;30:593-605.
- ²⁴ Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. *Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies*. *JAMA* 1991;265:731-6.
- ²⁵ Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. *Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions*. *Diabetes Care* 1996;19:514-41.
- ²⁶ American Diabetes Association. *Preconception care of women with diabetes*. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S76-8.
- ²⁷ Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S251-60.

Sezione di autovalutazione

1. Il trattamento insulinico intensivo precoce:

- Non conferisce alcun vantaggio rispetto all'approccio tradizionale con i consigli sullo stile di vita in associazione alla metformina
- Va utilizzato soltanto nelle donne giovani che desiderano una gravidanza
- Determina un miglioramento della funzione β -cellulare e un mantenimento della euglicemia anche a lungo termine

2. Nel paziente ospedalizzato:

- È sempre opportuno mantenere uno stretto controllo glicemico, a prescindere dalle condizioni cliniche
- La terapia insulinica può contribuire a mantenere un buon compenso metabolico e dunque ridurre il rischio di infezioni e la mortalità
- La terapia insulinica va utilizzata soltanto nel paziente critico non stabilizzato

3. Durante la terapia con farmaci corticosteroidi nel paziente diabetico:

- Il deterioramento del compenso glicemico è una conseguenza della ridotta sensibilità insulinica, unitamente ad una ridotta sintesi di glicogeno e un aumento della gluconeogenesi epatica
- La scelta della terapia insulinica è indipendente dal tipo di farmaco, dalla dose somministrata e dalla durata del trattamento
- È indicato utilizzare soltanto lo schema insulinico basal-bolus

PACINI
EDITORE
MEDICINA

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



Standard di cura italiani del paziente con diabete mellito tipo 2.

Commento al secondo step: metformina + sulfaniluree/glinidi e metformina + pioglitazone

Riassunto

Nell'ottica di una terapia personalizzata, costruita sul paziente in modo sartoriale, vecchi farmaci come le sulfaniluree, la repaglinide e il pioglitazone hanno ancora un largo spazio di utilizzo, anche se negli ultimi anni sono entrati nell'armamentario terapeutico nuove interessanti molecole. Ogni ipoglicemizzante ha un target specifico che lo contraddistingue e la fortuna di avere tanti farmaci diversi tra loro e con proprietà specifiche arricchisce le possibilità del diabetologo di usare "l'arma giusta" nel paziente giusto.

In questo articolo vengono prese in esame le evidenze della letteratura a favore e contro l'utilizzo di sulfaniluree/glinidi e glitazoni, gli effetti benefici e quelli collaterali, i vantaggi e i rischi del loro utilizzo. Da tale analisi il pioglitazone si distingue per essere un farmaco dall'azione insulino-sensibilizzante unica. Nessuna infatti delle nuove molecole ha come target l'insulino-resistenza. Anche le sulfaniluree, con le dovute cautele nel loro utilizzo, si distinguono per un precoce raggiungimento di un buon target metabolico e quindi potrebbero ad esempio trovare spazio nell'ottica di un utilizzo mirato e contenuto nel tempo.

Sulla base dei dati della letteratura, gli algoritmi terapeutici AMD prevedono l'utilizzo di pioglitazone e delle sulfaniluree/glinidi in diverse combinazioni con altri farmaci e in diversi step di terapia. In questo articolo sarà preso in esame il 2° step, ovvero l'aggiunta di tali molecole alla metformina, quando questa non riesce più da sola a garantire un buon compenso glicemico.

Introduzione

La grande novità espressa dagli Standard di Cura Italiani SID-AMD (Società Italiana Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi) ¹ sulla gestione della terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2) è rappresentata dalla personalizzazione della cura. Questa visione "paziente centrica" è stata successivamente sposata anche dalla Position Statement di ADA (*American Diabetes Association*) ed EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) ². L'intensità dell'intervento terapeutico, la rapidità del raggiungimento dei target, la scelta del farmaco va modulata in base alle caratteristiche del paziente (età, comorbidità, complicanze, rischio di ipoglicemia, aspettativa di vita, durata di malattia e non ultime compliance/motivazione del paziente). La lezione appresa dai grandi trial ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) ³, ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) ⁴ e VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) ⁵, ha insegnato che anche l'obiettivo terapeutico, espresso in termini di HbA_{1c}, va adattato a seconda del paziente da trattare: in persone con esordio recente di malattia, senza complicanze e senza precedenti cardiovascolari si devono perseguire obiettivi ambiziosi (HbA_{1c}: 6-6,5%); invece in caso di pazienti più fragili, di età avanzata o con complicanze che riducano l'aspettativa di vita, il target proposto è più tollerante (HbA_{1c} 7,5-8%) ¹.

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche, la Position Statement ² conferma la priorità dell'intervento sullo stile di vita. Se questo non riesce da solo a perseguire i risultati prefissati, la metformina rimane il farmaco di prima scelta. Se la monoterapia con metformina non è sufficiente, la Position Statement propone sullo stesso piano l'aggiunta degli altri ipoglicemizzanti. Per ciascuna classe vengono elencati efficacia, impatto sul peso, rischio di ipoglicemia, effetti collaterali, costi e la scelta della classe di farmaco più idonea va valutata in modo

Carla Origlia

SC Malattie Metaboliche
e Diabetologia, ASL T05

PAROLE CHIAVE

Diabete mellito tipo 2
• Sulfaniluree/glinidi • Pioglitazone

CORRISPONDENZA

CARLA ORIGLIA
carla.origlia@tiscali.it

sartoriale in base al paziente che si ha di fronte. Nella caratterizzazione della scelta terapeutica vengono anche prese in analisi alcuni aspetti particolari, quali la presenza di insufficienza renale cronica (IRC) o l'insufficienza epatica e il rischio cardiovascolare. Oggetto di questo articolo è l'analisi dettagliata delle opzioni di terapia combinata metformina + pioglitazone e metformina + sulfaniluree/glinidi, da intendere come possibile secondo step, dopo fallimento della sola metformina ⁶.

Sulfaniluree e glinidi

Le sulfaniluree sono tra i più antichi ipoglicemizzanti orali. Vengono classificate come sulfaniluree di prima generazione (carbamide, tolbutamide, clorpropamide), non più in uso, e di seconda generazione (glibenclamide, gliclazide, glimepiride). Tali molecole si differenziano per emivita e caratteristiche farmacocinetiche. Il loro effetto ipoglicemizzante è rapido e non esistono differenze in termini di efficacia terapeutica tra le varie molecole. Nonostante negli ultimi anni siano stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci, le sulfaniluree hanno oggi ancora ampio utilizzo, verosimilmente in virtù della loro efficacia in termini di riduzione della HbA_{1c} (intorno a 1,5% in monoterapia rispetto a placebo, e a 0,8-1,6%, quando aggiunte ad altro ipoglicemizzante orale) ⁷⁻⁸ e grazie al basso costo. Tuttavia la loro durability è limitata ⁹, si associano a incremento ponderale e a maggior rischio di ipoglicemia ¹⁰. Il meccanismo d'azione delle sulfaniluree è infatti rappresentato dal legame al recettore Sur1, presente sulle beta cellule pancreatiche. L'attivazione di tale recettore induce un aumento della secrezione insulinica ¹¹. L'azione ipoglicemizzante di tali molecole è glucosio indipendente, ed è per questo che l'ipoglicemia rappresenta il principale rischio del loro utilizzo. È doveroso precisare tuttavia che non tutte le sulfaniluree sono uguali in termini di rischio ipoglicemico. Alcuni studi di confronto suggeriscono ad esempio che la terapia con glibenclamide esponga a rischio ipoglicemico superiore rispetto ad altri segretagoghi ¹². Tale rischio poi si accentua in caso di coesistenza di altre condizioni morbose (quali ad esempio la presenza di IRC o in presenza di neuropatia autonoma, con perdita di sensibilità ai sintomi ipoglicemici), o di altri fattori di rischio per ipoglicemia (età avanzata, deficit cognitivo del paziente, mancato automonitoraggio glicemico, e infine interferenza con altri farmaci). Molte ipoglicemie da sulfanilurea sarebbero evitabili se il medico avesse un atteggiamento "sartoriale" nell'impostazione di tali terapie. Ad esempio, in presenza di IRC, condizione che di per sé espone il paziente ad un maggior rischio ipoglicemico, nel caso si voglia far uso di una sulfanilurea, è importante fare la scelta più idonea. Glipizide e gliclazide sono infatti da preferire poiché sono eliminate per via urinaria principalmente sotto forma di metaboliti inattivi e quindi sembrano non aumentare in caso di IRC lieve-moderata il rischio di ipoglicemia; la glimepiride ha un metabolita idrossilico debolmente attivo, eliminato per via renale, e quindi può essere associata ad un rischio di ipoglicemia superiore a quello della glipizide. La glibenclamide invece elimina più metaboliti attivi per via renale e il suo uso non è raccomandato a partire dallo stadio 3 della IRC, poiché associata ad un aumentato rischio di gravi e

protratte ipoglicemie. Malgrado queste differenze farmacocinetiche, indistintamente per tutte in scheda tecnica vi è l'indicazione generica di non farne uso in caso di insufficienza renale grave e di utilizzarle con cautela, riducendone la posologia, in caso di riduzione del filtrato. Generica anche la Position Statement ADA-EASD ², che raccomanda estrema cautela per tutte le sulfaniluree nei gradi più severi di IRC, mentre consiglia di evitare la glibenclamide. Le linee guida della *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) (2012) ¹³ evidenziano meglio le differenze tra le varie molecole. Leggiamo infatti che glipizide e gliclazide non richiedono aggiustamento di dose; glimepiride deve essere iniziata con dosaggi bassi (1 mg/die), mentre glibenclamide è da evitare. Tutte sono da sospendere in presenza di IRC grave (GFR < 30 ml/min).

Per quanto riguarda la sicurezza cardiovascolare delle sulfaniluree, la differente affinità recettoriale a livello miocardico potrebbe spiegare alcune differenze tra le varie molecole evidenziate da alcuni vecchi studi. Le sulfaniluree sono in grado di legarsi anche al canale potassio-ATP dipendente presente sulla superficie del miocardio. Il legame a tale livello riduce la capacità cardiaca di adattamento all'ischemia. L'affinità delle sulfaniluree a questo recettore varia tra una molecola e l'altra: è elevata per la glibenclamide, assai inferiore per gliclazide e glimepiride ¹⁴. Tuttavia studi più recenti tranquillizzano in merito al rischio cardiovascolare. Il follow-up dello studio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) ¹⁵ ha dimostrato che il controllo metabolico intensivo con sulfanilurea (glibenclamide) e/o insulina si associava a una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico e di mortalità totale. Anche lo studio ADVANCE ⁴ ha dimostrato che la gliclazide, rispetto al trattamento standard, determina una riduzione non significativa degli eventi cardiovascolari maggiori. Vanno nella stessa direzione i dati dello studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) ⁹, dove la monoterapia con glibenclamide si associava a un più basso tasso di eventi cardiovascolari rispetto a rosiglitazone e metformina. Confortanti anche i risultati di metaanalisi di studi clinici randomizzati controllati sulla sicurezza cardiovascolare delle sulfaniluree ¹⁶.

Non va tuttavia dimenticato che il trattamento con sulfaniluree si associa a rischio di ipoglicemia, e quest'ultima può rappresentare un importante fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari, come recentemente messo in evidenza dagli studi ACCORD ³ e VADT ⁵.

In conclusione, una nota di cautela nell'uso di questa classe di farmaci potrebbe esistere per i pazienti con concomitanza di cardiopatia ischemica o negli anziani più fragili, e più in generale in presenza di condizioni che espongono il paziente a un più elevato rischio ipoglicemico.

Il meccanismo di azione delle glinidi (repaglinide e nateglinide, quest'ultima non presente in commercio in Italia) è analogo, sebbene il sito di legame sul canale al potassio ATP-dipendente sia distinto rispetto a quello delle sulfaniluree. Pur essendo un segretagogo, presenta dei vantaggi rispetto alle sulfaniluree ¹⁷: ha una breve durata di azione ed è metabolizzata quasi completamente a livello epatico, inoltre nessuno dei suoi metaboliti de-

termina effetti ipoglicemizzanti rilevanti, pertanto il suo utilizzo è consentito con una certa sicurezza nell'IRC. Circa l'8% di una dose di repaglinide è tuttavia escreto attraverso i reni immo-
 ficata e la sua clearance è ridotta nei pazienti con insufficienza re-
 nale avanzata, motivo per cui è controindicata genericamente in
 scheda tecnica in caso di grave disfunzione renale. Le linee guida
 KDOQI (2012) ¹³ invece consigliano in caso di filtrato < 30 ml/
 min di iniziare cautelativamente con una dose di 0,5 mg/pasto,
 titolando il farmaco con prudenza. I dati concernenti la sicurezza
 e l'efficacia delle glinidi sono inferiori rispetto alle sulfaniluree.
 La repaglinide è soprattutto efficace nel controllo dell'iperglicemia
 post-prandiale e, vista la sua emivita, presenta un minor rischio
 di ipoglicemie rispetto a glibenclamide. Analogo è l'impatto
 sul peso. I dati relativi alla sicurezza cardiovascolare provenienti
 da un recente grande studio osservazionale ¹⁸, a dispetto della
 scheda tecnica che sconsiglia l'uso della molecola in presenza
 di cardiopatia ischemica, non mostrano differenze significative
 rispetto alla metformina sulla mortalità per tutte le cause, la mor-
 talità cardiovascolare e per l'endpoint composito, indipendentemente
 dalla presenza di un pregresso evento cardiaco.

Sulla base di tutti questi dati, gli algoritmi AMD ⁶ offrono un utile
 supporto al medico, e lo guidano nella scelta corretta della
 molecola da utilizzare. Vengono proposte sei possibili condizioni
 cliniche e per ciascuna di esse sono indicate alternative terapeutiche
 diverse (Tab. I). Guida importante nella scelta del farmaco è
 la valutazione delle iperglicemie (se prevalentemente a digiuno,
 o solo post-prandiali, o sia pre- sia post-prandiali). Se analizziamo
 i vari schemi proposti come 2° step terapeutico, vediamo
 che ritroviamo le sulfaniluree come 2° farmaco in aggiunta alla
 metformina negli algoritmi B2 e, limitatamente alle sulfaniluree a
 minor rischio ipoglicemico (in ordine di preferenza gliclazide, gli-
 pizide, gliquidone e glibenclamide), nel F2. In caso di intolleranza alla
 metformina, sono proposte come 2° step in aggiunta al pioglitazone
 nel B2bis1; agli inibitori DPP-4 nel B2bis2 e nel C2bis1;
 vengono invece aggiunte all'acarbiosio nel B2bis4 e nel C2bis4,
 e ai nuovi SGLT-2 nel B2bis5 e nel C2bis5. In genere le sulfaniluree
 sono individuate come opzione terapeutica in caso di iperglicemia
 prevalentemente a digiuno o sia pre che post-prandiale. La repaglinide
 è proposta in 2° step in aggiunta alla metformina negli algoritmi B2
 e C2, in presenza di iperglicemia prevalentemente post-prandiale.
 In caso di intolleranza alla metformina, la troviamo associata a
 pioglitazone nel C2bis2 e ad acarbiosio nel B2bis4 e nel C2bis4.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

Il pioglitazone, l'unico glitazone rimasto in commercio, è un ago-
 nista del recettore PPAR γ (e debolmente anche del PPAR α), re-
 cettore nucleare presente in molti tessuti, ma prevalentemente
 negli adipociti. È un farmaco insulino-sensibilizzante, non deter-
 mina ipoglicemia, ha una efficacia paragonabile agli altri ipogli-
 cemizzanti orali ^{8 10 19}, ha una buona durabilità ²⁰, verosimilmente
 legata agli effetti protettivi che esercita sulle beta cellule pancre-
 atiche, migliora il quadro lipidico ²¹ (aumenta il colesterolo-HDL,
 riduce i trigliceridi e gli acidi grassi liberi a digiuno, riduce le di-
 mensioni delle particelle di LDL), produce piccole, ma costanti
 riduzioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica ²² (circa
 3-5 mmHg dopo 12 mesi di terapia aggiuntiva con glibenclamide o
 metformina). Ha dimostrato in diversi studi un effetto protettivo
 su vari biomarker dell'aterosclerosi e su varie misure surroga-
 te di malattia cardiovascolare. Viene ampiamente metabolizzato
 nel fegato ed è escreto principalmente per via fecale. Può dun-
 que essere utilizzato in caso di IRC anche grave. Numerosi studi
 nell'animale e nell'uomo hanno evidenziato gli effetti nefropro-
 tettivi dei tiazolidinedioni, in termini di riduzione della microal-
 buminuria ²³. L'effetto nefroprotettivo sembra essere dovuto non
 solo alla loro capacità ipoglicemizzante, ma anche a effetti diretti
 sul rene, mediati da una riduzione di citochine infiammatorie im-
 plicate nella proliferazione cellulare glomerulare e mesangiale,
 da una riduzione di stress ossidativo, da un miglioramento della
 funzione endoteliale, da una down regolazione del sistema re-
 nina-angiotensina, con conseguente riduzione pressoria. Inoltre
 va ricordato che in un'analisi post-hoc dello studio Proactive ²⁴ il
 pioglitazone ha dimostrato di ridurre gli eventi e la mortalità car-
 diovascolare nei pazienti che all'arruolamento avevano un GFR
 calcolato < 60 ml/min. Tuttavia bisogna tenere conto che può
 provocare ritenzione idrica, responsabile di incremento ponderale
 (nello studio Proactive l'aumento ponderale medio è stato di
 3,6 kg) e precipitare uno scompenso cardiaco. Inoltre nelle don-
 ne, soprattutto anziane, aumenta il rischio di fratture ed entrambi
 questi rischi sono già aumentati in caso di IRC. La scheda tecnica
 del farmaco riporta che non è necessario un aggiustamento della
 dose in caso di IRC, ma il suo uso è limitato a causa dei suoi
 possibili effetti collaterali. Il suo utilizzo è controindicato in dialisi
 per mancanza di dati.

Il pioglitazone ha un forte razionale d'uso anche nei pazienti con
 steatosi epatica. Riduce infatti la steatosi epatica attraverso l'in-
 duzione di un pattern citochinico favorevole, (aumenta l'adipo-
 nectina, ad azione antilipogenica e antinfiammatoria e riduce il

Tabella I. Algoritmi AMD. La personalizzazione della terapia nel diabete mellito tipo 2.

Algoritmo A	Paziente con DMT2, HbA _{1c} >75 mmoli/moli (> 9%)
Algoritmo B	Paziente con DMT2, BMI < 30 kg/m ² ; HbA _{1c} 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo C	Paziente con DMT2, BMI ≥ 30 kg/m ² ; HbA _{1c} 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo D	Paziente con DMT2, rischio professionale per possibili ipoglicemie, HbA _{1c} 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo E	Pazienti con DMT2, IRC, HbA _{1c} 48-75 mmoli/moli (6,5-9%)
Algoritmo F	Paziente con DMT2 anziano, fragile; HbA _{1c} < 75mmoli/moli (< 9%)

TNF- α), migliora la sensibilità insulinica (facilitando in questo modo il deposito dei trigliceridi negli adipociti e impedendone l'accumulo negli epatociti e nel muscolo) e ha un effetto antifibrotico, rallentando l'evoluzione verso la NASH. Numerosi studi hanno dimostrato la capacità del pioglitazone di ridurre i livelli di transaminasi e di migliorare il quadro istologico della steatosi. In virtù di questi dati, il pioglitazone viene indicato dalle linee guida Americane gastroenterologiche²⁵ come possibile farmaco nel trattamento della steatoepatite nei pazienti con NASH biotpicamente provata.

L'uso del pioglitazone è limitato dal rischio di edema maculare. Il meccanismo che sta alla base di tale possibile effetto collaterale è probabilmente la ritenzione idrica e l'espansione del volume plasmatico. Vi sono anche preoccupazioni relative a un'eventuale associazione tra pioglitazone e tumore della vescica. In seguito all'analisi di tutti gli studi a disposizione, le autorità regolatorie hanno raccomandato di evitare l'uso del pioglitazone nei pazienti con carcinoma della vescica attivo, o in caso di familiarità per tumore alla vescica e in presenza di macroematuria di natura non determinata.

Alla luce dei dati della letteratura, l'algoritmo AMD⁶ propone il pioglitazone come 2° step terapeutico in aggiunta alla metformina in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno negli algoritmi B2, C2 e D2 (Tab. I). In caso di intolleranza alla metformina e iperglicemia prevalentemente a digiuno lo ritroviamo nell'algoritmo B2bis2 e nel C2bis1 in aggiunta agli inibitori DPP-4; nel B2bis3 in aggiunta alle sulfaniluree; nel B2bis4 e nel C2bis4 in aggiunta all'acarbiosio. Sempre in caso di intolleranza alla metformina, ma in qualsiasi condizione di iperglicemia, nel D2bis3 è in aggiunta all'acarbiosio, mentre nel D2bis2 è in aggiunta agli inibitori DPP-4.

Conclusioni

Nell'ottica di una terapia personalizzata, vecchi farmaci come le sulfaniluree, la repaglinide e il pioglitazone hanno ancora un largo spazio di utilizzo, anche se negli ultimi anni sono entrati nell'armamentario terapeutico nuove interessanti molecole. Ogni ipoglicemizzante ha un target specifico che lo contraddistingue; la fortuna di avere tanti farmaci diversi tra loro e con proprietà specifiche, arricchisce le possibilità del diabetologo di usare "l'arma giusta" nel paziente giusto e gli consente di prendere decisioni terapeutiche, basandosi non solo sull'efficacia della molecola, ma anche sulla sicurezza e sulla capacità di mantenere una buona qualità di vita.

Bibliografia

- 1 AMD-SID, Diabete Italia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito* (Edizione 2009-2010 e nuova edizione 2014). http://www.aemmedi.it/pages/linee-guida_e_raccomandazioni/.
- 2 Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

- 3 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 4 The ADVANCE Collaborative Group. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Eng J Med* 2008;358:2560-72.
- 5 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2005;360:129-39.
- 6 *La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2*. Versione maggio 2013. AMD, Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata. http://www.aemmedi.it/algoritmi_en_2013/.
- 7 Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in Diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Diabetologia* 2013;56:973-84.
- 8 Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. *Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis*. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:810-20.
- 9 Kahl SE et al.; ADOPT study Group. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- 10 Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. *Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis*. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:196-203.
- 11 Proks P, Reimann F, Green N, et al. *Sulfonylurea stimulation of insulin secretion*. *Diabetes* 2002;51(Suppl 3):S368-76.
- 12 Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. *A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin*. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
- 13 National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update*. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
- 14 Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. *Sulfonylureas and the risk of myocardial infarction*. *Metabolism* 2006;55(5 Suppl 1):S16-9.
- 15 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. UK Prospective Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- 16 Monami M, Genovese S, Mannucci E. *Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:938-53.
- 17 Hasslacher C for the Multinational Repaglinide Renal Study Group. *Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function*. *Diabetes Care* 2003;26:886-91.
- 18 Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. *Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study*. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
- 19 Derosa G. *Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with other oral antihyperglycaemic agents*. *Drugs* 2010;70:1945-61.
- 20 Charbonnel B, Scherthaner G, Brunetti P, et al. *Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia* 2005;48:1093-104.

- ²¹ Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, et al.; GLAI Study Investigators. *Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia*. Diabetes Care 2007;30:2458-64.
- ²² Derosa G, Fogari E, Cicero AF, et al. *Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin*. Hypertens Res 2007;30:387-94.
- ²³ Sarafidis PA, Bakris GL. *Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside*. Kidney Int 2006;70:1223-33.
- ²⁴ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. *PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial*. Lancet 2005;366:1279-89.
- ²⁵ Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. *AASLD Practice Guideline. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association*. Hepatology 2012;55:2005-23.

Sezione di autovalutazione

- 1. In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale?**
 - a. Sulfaniluree
 - b. Pioglitazone
 - c. Repaglinide
 - d. a + b
- 2. In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina in caso di iperglicemia prevalentemente post-prandiale?**
 - a. Sulfanilurea
 - b. Pioglitazone
 - c. Repaglinide
 - d. a + b
- 3. Quali di questi farmaci sono particolarmente indicati in un paziente con sindrome metabolica?**
 - a. Sulfaniluree e glinidi
 - b. Acarbosio
 - c. Insulina
 - d. Metformina e pioglitazone
- 4. In un paziente diabetico, a rischio di ipoglicemia, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno?**
 - a. Pioglitazone
 - b. Gliclazide
 - c. Repaglinide
 - d. Acarbosio
- 5. In un paziente diabetico, con steatosi epatica, BMI > 30 kg/m², HbA_{1c} < 9%, quale dei seguenti farmaci ritieni più opportuno?**
 - a. Metformina
 - b. Sitagliptin
 - c. Insulina
 - d. Pioglitazone



Risposte ai precedenti questionari n. 3, vol. 14, 2014

L'ipoglicemia nella segnalazione spontanea: l'esperienza della Regione Sicilia • C. Bonfiglio • V. Pizzimenti • V. Ientile • P.M. Cotroneo • G. Trifirò • U. Alecci • A.P. Caputi

- L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante, rappresenta:**
 - Una complicanza cronica
 - Una complicanza acuta**
 - Entrambe
 - Nessuna delle due
- Lo stretto controllo glicemico in corso di terapia ipoglicemizzante:**
 - Deve essere perseguito sempre
 - È necessario per ridurre il rischio delle complicanze acute del diabete tipo 2
 - Evita il rischio di ipoglicemie
 - Esponde a un maggiore rischio di sviluppare ADRS i pazienti anziani e politrattati**
- L'ipoglicemia che può insorgere in corso di terapia ipoglicemizzante:**
 - Rappresenta un evento raro
 - Non incide sulla qualità di vita del malato affetto da diabete
 - A seconda della gravità può incidere notevolmente sui costi del SSN**
 - Non ha ripercussioni sullo stato di salute del malato
- L'ipoglicemia è:**
 - Un evento avverso noto e quindi da non segnalare alla RNFV
 - Una ADRS da segnalare mediante scheda unica di segnalazione**
 - Non è da considerarsi una ADRS
 - Tutte

Terapia insulinica nel diabete mellito tipo 2: un viaggio non di sola andata • E.L. Romeo • G. Stagno • N. Musacchio • G.T. Russo

- Il trattamento insulinico intensivo precoce:**
 - Non conferisce alcun vantaggio rispetto all'approccio tradizionale con i consigli sullo stile di vita in associazione alla metformina
 - Va utilizzato soltanto nelle donne giovani che desiderano una gravidanza
 - Determina un miglioramento della funzione β -cellulare e un mantenimento della euglicemia anche a lungo termine**
- Nel paziente ospedalizzato:**
 - È sempre opportuno mantenere uno stretto controllo glicemico, a prescindere dalle condizioni cliniche
 - La terapia insulinica può contribuire a mantenere un buon compenso metabolico e dunque ridurre il rischio di infezioni e la mortalità**
 - La terapia insulinica va utilizzata soltanto nel paziente critico non stabilizzato
- Durante la terapia con farmaci corticosteroidi nel paziente diabetico:**
 - Il deterioramento del compenso glicemico è una conseguenza della ridotta sensibilità insulinica, unitamente ad una ridotta sintesi di glicogeno e un aumento della gluconeogenesi epatica**
 - La scelta della terapia insulinica è indipendente dal tipo di farmaco, dalla dose somministrata e dalla durata del trattamento
 - È indicato utilizzare soltanto lo schema insulinico basal-bolus

Standard di cura italiani del paziente con diabete mellito tipo 2. Commento al secondo step: metformina + sulfaniluree/glinidi e metformina + pioglitazone • C. Origlia

- In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia sia a digiuno che post-prandiale?**
 - Sulfaniluree**
 - Pioglitazone
 - Repaglinide
 - a + b
- In un paziente diabetico, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina in caso di iperglicemia prevalentemente post-prandiale?**
 - Sulfanilurea
 - Pioglitazone
 - Repaglinide**
 - a + b
- Quali di questi farmaci sono particolarmente indicati in un paziente con sindrome metabolica?**
 - Sulfaniluree e glinidi
 - Acarbosio
 - Insulina
 - Metformina e pioglitazone**
- In un paziente diabetico, a rischio di ipoglicemia, con BMI < 30 kg/m² e HbA_{1c} tra 6,5 e 9%, quale di questi farmaci viene proposto nell'algoritmo AMD in aggiunta alla metformina, in caso di iperglicemia prevalentemente a digiuno?**
 - Pioglitazone**
 - Gliclazide
 - Repaglinide
 - Acarbosio
- In un paziente diabetico, con steatosi epatica, BMI > 30 kg/m², HbA_{1c} < 9%, quale dei seguenti farmaci ritieni più opportuno?**
 - Metformina
 - Sitagliptin
 - Insulina
 - Pioglitazone**