

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno IV - N. 3, 2015
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3 a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

DPP4 e Rischio Renale

Davide Lauro

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5 Euglicemia, la chiave per un invecchiamento di successo

Angelo Cignarelli

Dysglycemia and Cognitive Dysfunction and Ill Health in People With High CV Risk: Results From the ONTARGET/TRANSCEND Studies
Cukierman-Yaffe T et al. *ONTARGET/TRANSCEND Investigators. J Clin Endocrinol Metab* 100: 2682–2689, 2015

7 Restrizione calorica ed esercizio fisico: insieme è meglio!

Patrizia Di Fulvio

Calorie restriction and matched weight loss from exercise: independent and additive effects on glucoregulation and the incretin system in overweight women and men
Weiss EP et al. *Diabetes Care* 2015; 38:1253–1262

9 Quali le potenzialità di un trattamento combinato con SGLT-2 inibitori e inibitori della DPP-4 nel diabete tipo 2?

Ilaria Dicembrini

Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes
Sharma MD. *Diabetes, obesity and metabolism* 2015; 17(7):616–621

11 L'indice CMDS: un nuovo strumento per predire e prevenire il diabete di tipo 2

Marta Letizia Hribal

Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes
Guo F et al. *J Clin Endocrinol Metab* doi: 10.1210/jc. 2015-2691

13 STOP all'obesità con politiche alimentari intelligenti

Ilaria Malandrucchio

Smart food policies for obesity prevention
Hawkes C et al. *Lancet* 2015 Jun 13; 385(9985):2410-21. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61745-1

APPROFONDIMENTO

15 Accuratezza della dose, facilità d'uso e preferenza del paziente: risultati di uno studio di simulazione che ha comparato tre penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina

Gian Carlo Tenore

Beyond Glycemia

Anno IV - N. 3, 2015
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Agostino Consoli
Paola Fioretto
Davide Lauro
Edoardo Mannucci
Gianluca Perseghin
Giorgio Sesti

Board Specialisti Giuseppe Paolisso

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Patrizia Di Fulvio
Ilaria Dicembrini
Marta Letizia Hribal
Ilaria Malandrucchio

Redazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Impaginazione Sinergie S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura 4.000 copie

Copyright ©2015 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata
o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



EDITORIALE

Cari Lettori,

in questo terzo numero del IV anno di vita della rivista Beyond Glycemia troverete una nuova rubrica dedicata all'approfondimento di una tematica di attualità. In questo numero il dottor Tenore presenta i risultati di un confronto tra tre penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina in termini di accuratezza, facilità di uso e preferenze dei pazienti.

Sono presenti, inoltre, come sempre, interessanti aggiornamenti dalla letteratura scientifica internazionale. Nel primo commento, il dottor Cignarelli riporta i dati di uno studio nel quale si dimostra l'importanza di mantenere livelli glicemici ottimali, né troppo alti né troppo bassi, per ridurre le problematiche sanitarie associate all'invecchiamento. Nel secondo contributo Patrizia Di Fulvio riassume i risultati di uno studio clinico che ha esaminato gli effetti congiunti di dieta ed esercizio fisico sulla perdita di peso; anche il quinto commento, curato da Ilaria Malandrucchio, affronta la tematica dell'obesità ponendo l'attenzione sulle politiche sanitarie e sociali da implementare per fermare la diffusione di tale fenomeno. Nel terzo commento, invece, la dr.ssa Dicembrini riassume importanti considerazioni sull'uso della combinazione terapeutica

inibitori di DPP4/inibitore di SGLT-2, evidenziando come i pazienti che si possono avvalere dei benefici glicemici ed extraglicemici di tale combinazione vadano da quelli non adeguatamente controllati con metformina o con duplici o triplici terapie con altri anti-diabetici a quelli con intolleranza al trattamento con metformina. Marta Letizia Hribal presenta invece un nuovo indice, denominato CMDS, che ha dimostrato di avere una buona accuratezza nel predire l'insorgenza di diabete in individui obesi, tenendo conto del sesso e dell'origine etnica.

Completa il numero un editoriale del professor Davide Lauro che discute l'utilizzo dei farmaci appartenenti alla classe degli inibitori dei DPP4 in pazienti con nefropatia diabetica, sottolineando come tali farmaci siano raccomandati nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza renale cronica, in quanto essi vanno a coprire un'esigenza terapeutica non soddisfatta dalle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti. In particolare, il prof. Lauro sottolinea come fra i DPP-4i il linagliptin abbia una maggiore maneggevolezza non richiedendo modifica del dosaggio in pazienti con patologia renale.

Buona Lettura

Il Board Scientifico

Euglicemia, la chiave per un invecchiamento di successo

Dysglycemia and Cognitive Dysfunction and Ill Health in People With High CV Risk: Results From the ONTARGET/TRANSCEND Studies

Cukierman-Yaffe T, Anderson C, Teo K, Gao P, Gerstein HC, Yusuf S; ONTARGET/TRANSCEND Investigators
J Clin Endocrinol Metab 100: 2682–2689, 2015

Angelo Cignarelli

In un'epoca in cui molte società vanno incontro ad un aumento sensibile dell'età media della popolazione, risulta prioritario ridurre l'incidenza di decesso, disabilità, demenza e disfunzione cognitiva. Numerose evidenze epidemiologiche suggeriscono che le alterazioni glicemiche possano essere alla base di un aumento della comparsa di questi eventi. La qualità dell'invecchiamento è condizionata sia dal patrimonio genetico che dalla presenza di fattori ambientali esterni che predispongono allo sviluppo di patologie e disabilità. Dal momento che il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di demenza, disfunzione cognitiva, ridotta mobilità e disabilità fisica, gli Autori di questo studio hanno analizzato la relazione tra il grado di alterazione glicemica ed un outcome composito costituito da: decesso, istituzionalizzazione in strutture di riabilitazione, disabilità, demenza e disfunzione cognitiva (DDCD) in una popolazione precedentemente arruolata in due grandi trial randomizzati e controllati (ONTARGET e TRANSCEND) in cui era stato valutato l'effetto degli antagonisti del recettore dell'angiotensina in soggetti ad alto rischio cardiovascolare.

È stata valutata l'associazione tra glicemia al basale e DDCD in 31227 partecipanti ai due grandi trials seguiti per un intervallo di tempo mediano di 4,7 anni. Durante il periodo di follow-up, 5153 partecipanti (17%) hanno presentato DDCD e 7729 (25%) hanno presentato DDCD o disfunzione cognitiva definita da uno score inferiore a 24 al mini-mental state examination (MMSE) test, un test per la valutazione dei disturbi dell'efficienza intellettiva e della presenza di deterioramento cognitivo.

I soggetti che presentavano DDCD sono risultati in possesso di un ridotto livello di educazione, più frequentemente fumatori, con una storia di ictus/TIA, ipertensione, cancro o diabete mellito, sedentari, e con un indice di massa corporea (BMI) inferiore. L'analisi statistica ha messo in evidenza come in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare ci sia una stretta relazione tra glicemia a digiuno e outcome composito DDCD. In questa popolazione ad alto rischio, è emerso come l'aumento di 18 mg/dl della glicemia si traduca in

un aumento del 9% del rischio di sviluppare DDCD (OR: 1.09; IC 95% 1,07 – 1,10) o ad una riduzione di 1 punto dello score MMSE. L'associazione rimaneva significativa anche dopo correzione per fattori confondenti in quanto potenziali mediatori della comparsa dell'end-point, tra cui il diabete mellito, l'ictus/TIA, il cancro e altre comorbidità, suggerendo come i fattori metabolici possano essere responsabili di un cattivo invecchiamento in questa popolazione. Analizzando l'associazione tra glicemia a digiuno e singoli componenti del DDCD, è emerso come quella con il decesso fosse la più significativa; infatti la correlazione tra glicemia e decesso è risultata significativa in tutti i modelli, mentre per la demenza o per la disfunzione cognitiva, l'associazione è risultata attenuata e tendenziale quando corretta per ulteriori fattori di rischio cardiovascolari.

Un risultato interessante è stato ottenuto dall'analisi di soggetti senza alterazioni glicemiche (~5% della coorte); infatti, in linea con precedenti studi epidemiologici, è emersa un'associazione tra DDCD ed ipoglicemia, con un massimo di incidenza in quei soggetti che mostravano una glicemia inferiore a 56 mg/dl; tale risultato è risultato significativo anche correggendo per le covariate utilizzate nei modelli descritti in precedenza.

Per quanto riguarda l'associazione tra iperglicemia e invecchiamento patologico in soggetti ad alto rischio cardiovascolare, gli Autori suggeriscono alcune potenziali spiegazioni:

1. Dal momento che l'**iperglicemia** è un elemento comune tra i soggetti con ipertensione e patologie cardio- e cerebrovascolari, l'associazione potrebbe essere mediata dalla patologia cardiovascolare stessa. Infatti, l'esposizione cronica del cervello ad alti livelli di glucosio potrebbe accelerare la progressione dell'aterosclerosi dei grossi vasi con conseguente **ipossia e ictus silenti**.

L'iperglicemia rappresenta un fattore in grado di condizionare negativamente l'invecchiamento della popolazione ad alto rischio cardiovascolare.

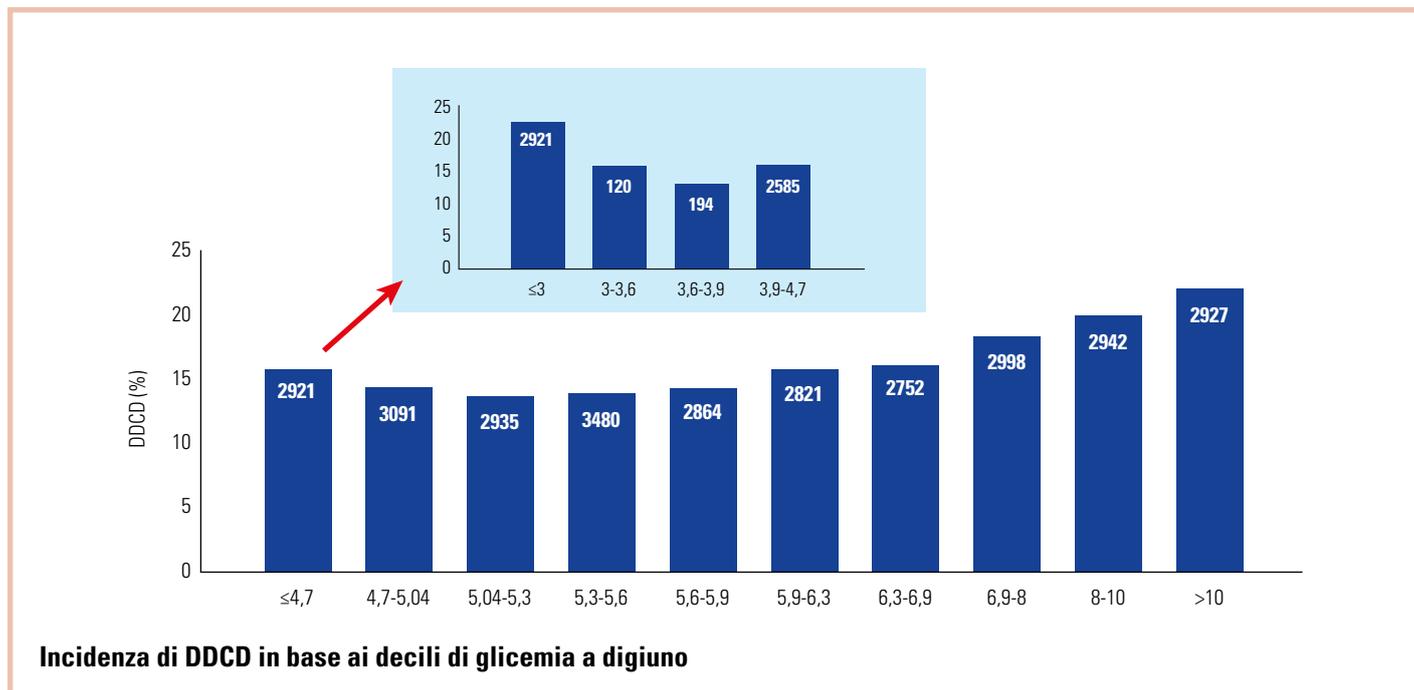


Figura 1

2. Alternativamente, l'iperglicemia potrebbe alterare la funzione cerebrale determinando un **accelerato declino cognitivo**. Infatti, studi post-mortem hanno evidenziato un'associazione tra numero di placche senili e di marker neuropatologici tipici del morbo di Alzheimer con i prodotti di ossidazione metabolica associati all'iperglicemia; analogamente, in un altro studio precedente, è stato dimostrato come in soggetti anziani ci sia una relazione inversa tra glicemia e funzione del giro dentato, un'area cerebrale considerata cruciale nel declino cognitivo accelerato. Peraltro, anche nello studio ACCORD è indicato chiaramente come in una coorte di 3000 soggetti con diabete mellito, il controllo intensivo della glicemia preservi il volume cerebrale totale più che nel gruppo con un atteggiamento meno aggressivo.
3. Inoltre, dal momento che l'iperglicemia implica una alterata regolazione del glucosio, una **migliore omeostasi glicemica** potrebbe associarsi ad un **miglior invecchiamento**. A supporto di tale ipotesi va considerato come la rimozione chirurgica del grasso viscerale in un modello di ratto si associa ad un miglioramento della glicemia e ad una maggiore sopravvi-

In soggetti non diabetici, è invece l'ipoglicemia a rappresentare un importante fattore di rischio di decesso e di sviluppo di disabilità e disfunzione cognitiva.

4. Infine, la ridotta perfusione capillare dovuta all'iperglicemia cronica potrebbe avere effetti sulla funzione cognitiva; infatti è dimostrato come il diabete mellito sia associato ad alterazioni microvascolari retiniche e dei nervi periferici. Infatti, in una recente meta-analisi è emersa un'associazione positiva tra **alterazioni microvascolari** retiniche e disfunzioni cognitive. Pertanto, risulta plausibile che la patologia microvascolare cerebrale dovuta all'iperglicemia possa essere alla base di disfunzione cognitiva, disabilità e morte prematura. Queste analisi sono limitate da una serie di fattori: i componenti DDCD (eccetto il decesso) sono dati anamnestici riportati dai pazienti; inoltre, i valori della glicemia sono stati basati su una singola misurazione al basale e, infine, dato che i partecipanti dei trial ONTARGET/TRASCEND sono stati selezionati per la presenza di un alto rischio cardiovascolare, il dato potrebbe non essere traslabile in una popolazione a rischio più basso o in una popolazione non appartenente al trial. Tuttavia, il numero rimarchevole di soggetti studiati appartenenti a differenti culture e sistemi sanitari provenienti da tutto il mondo, è un elemento di pregio dello studio che rafforza il messaggio suggerito dai dati.

Restrizione calorica ed esercizio fisico: insieme è meglio!

Calorie restriction and matched weight loss from exercise: independent and additive effects on glucoregulation and the incretin system in overweight women and men

Weiss EP, Albert SG, Reeds DN, Kress KS, Ezekiel UR, McDaniel JL, Patterson BW, Klein S, Villareal DT. *Diabetes Care* 2015; 38:1253–1262

Patrizia Di Fulvio

La restrizione calorica (CR) e l'esercizio fisico (EX) sono entrambi utili per ottenere il dimagrimento, migliorare la tolleranza glucidica e l'azione insulinica e ridurre il rischio di diabete tipo 2 (DM2). Gli effetti positivi dell'EX sul metabolismo glucidico passano attraverso meccanismi dipendenti e indipendenti dalla perdita di peso; la CR è ugualmente efficace ed è plausibile, sebbene non ancora dimostrato, che induca anch'essa effetti metabolici non direttamente legati al dimagrimento. Gli Autori di questo studio hanno quindi voluto valutare: 1) se la combinazione di CR e EX (CREX) migliori la tolleranza glucidica e l'azione insulinica più di CR e EX da soli, a parità di calo ponderale in soggetti sovrappeso; 2) se gli effetti della CR sulla glucoregolazione indipendenti dalla perdita di peso siano mediati dal sistema incretinico, ipotizzando che la restrizione calorica sia in grado di determinare una riduzione del picco incretinico postprandiale.

Per questo, soggetti tra 45 e 65 anni, sovrappeso (BMI tra 25.0 e 29.9 kg/m²), sedentari, con peso stabile negli ultimi 6 mesi, sono stati reclutati nell'area metropolitana di S. Louis e randomizzati a CR, EX o CREX per indurre una riduzione del 6-8% del peso corporeo in 12-14 settimane. I criteri di esclusione comprendevano: attività fisica moderata-intensa regolare, DM2, terapia con farmaci efficaci sul metabolismo glucidico, valori di pressione arteriosa ≥160/100 mmHg, problemi muscolari, abitudini al fumo.

Restrizione calorica e esercizio fisico sono stati prescritti in base alla spesa energetica totale (TEE) e all'introito calorico al baseline, con aggiustamenti in itinere per mantenere la riduzione di peso settimanale dello 0,5%. Nel gruppo randomizzato a CR, la riduzione dell'introito

CR e EX insieme migliorano la sensibilità insulinica due volte di più rispetto a CR e EX da soli.

energetico giornaliero di circa il 20% senza modifiche dell'attività fisica si basava sul controllo delle porzioni di cibo e la scelta di alimenti ipocalorici, mantenendo equilibrato il rapporto tra i macronutrienti (45-65% carboidrati, 20-35% grassi, 10-35% proteine). Ai soggetti

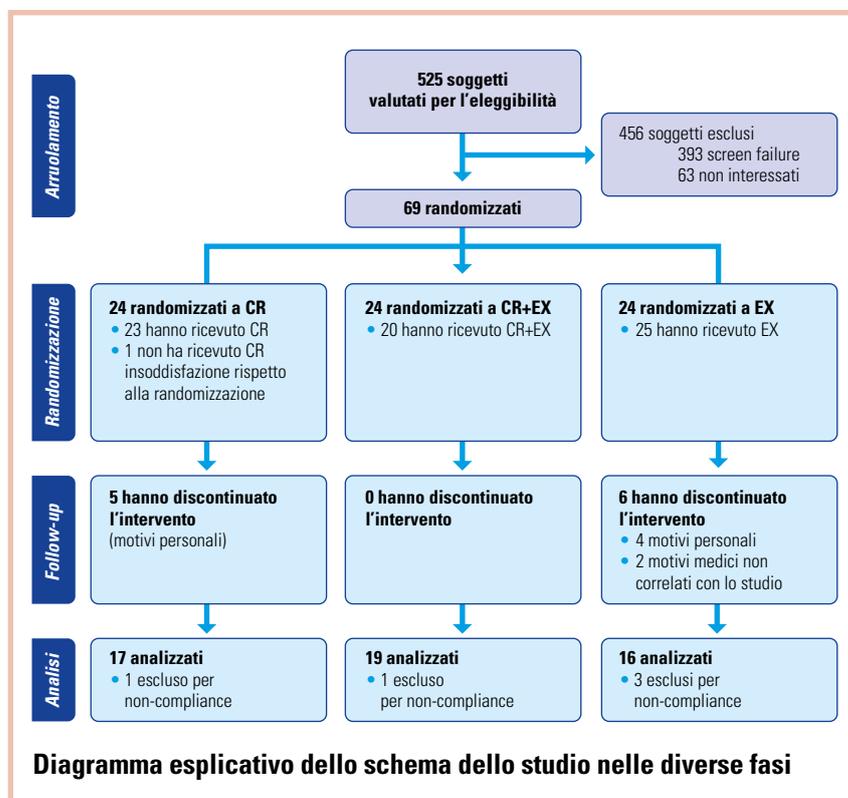


Figura 1

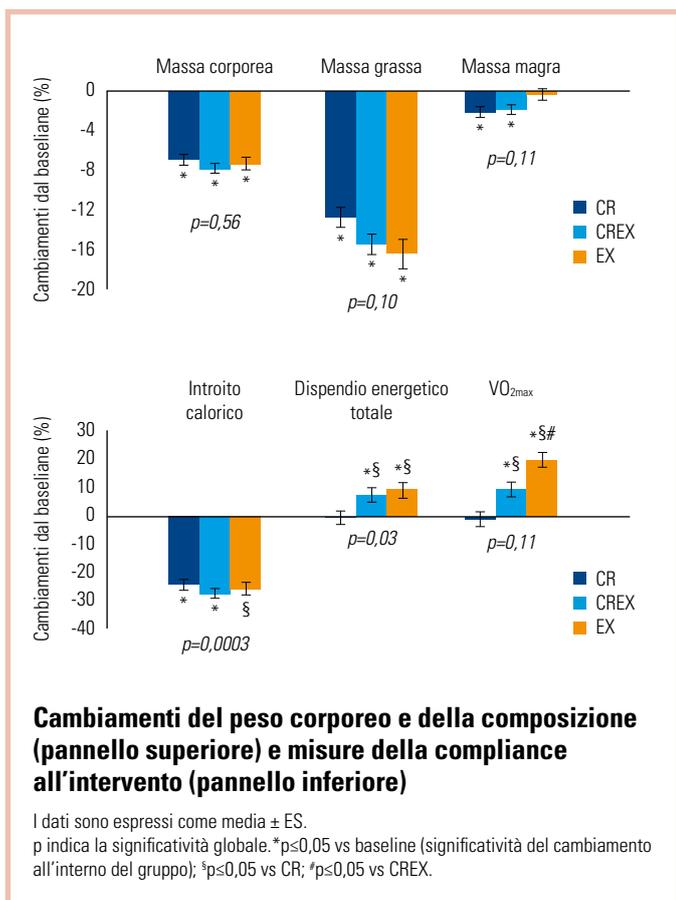


Figura 2

randomizzati nel gruppo EX veniva prescritto esercizio fisico aerobico da moderato ad intenso, preferibilmente quotidiano, senza modifiche nell'alimentazione, in modo da aumentare la TEE di circa il 20%. Nel gruppo CREX, invece, l'esercizio fisico aumentava il dispendio energetico di circa il 10%, con una restrizione calorica del 10%. Al baseline e dopo il raggiungimento del target ponderale sono stati valutati: peso corporeo, massa grassa e massa magra (misurati in doppio in due giorni diversi) e VO_{2max} mediante calorimetria indiretta; ogni soggetto è stato inoltre sottoposto a test di tolleranza al glucosio con prelievi frequenti (T0-10-20-30-60-90-120 minuti, FSOGTT), con la valutazione di glicemia, insulinemia, C-peptide, sensibilità insulinica (ISI), tasso di secrezione insulinica (ISR), risposta β-cellulare, GLP-1 e GIP. L'effetto incretinico è stato quantificato confrontando la secrezione di insulina e C-peptide al FSOGTT con quella ottenuta durante infusione di glucosio al 20% che mimava l'andamento della glicemia al FSOGTT. Il diagramma nella Figura 1 riassume le fasi dello studio e la distribuzione dei soggetti randomizzati: dall'analisi finale dei risultati sono stati esclusi 12 partecipanti che non hanno terminato lo studio e 5 non aderenti alle prescrizioni. La popolazione presa in esame risultava quindi composta da 52 soggetti di età media 57±1 anni, sovrappeso (BMI medio: 27.7±0.2 kg/m²), sedentari (VO_{2max}: tra il 10° e il 15° per-

centile per età e sesso), per definizione a rischio aumentato di diabete, senza considerare che il 54% aveva una condizione di prediabete in base a HbA1c e glicemia durante curva.

Come mostrato dalla Figura 2, al termine dello studio in tutti i gruppi di intervento è stata ottenuta una riduzione di peso di circa il 7%, in maniera significativamente più veloce nel gruppo CREX (13±2 settimane) rispetto a CR (19±2 settimane, p=0.02) e EX (20±2 settimane, p=0.007); la perdita di massa grassa era paragonabile, anche se i soggetti sottoposti ad esercizio fisico (CREX e EX) presentavano tendenzialmente una perdita più pronunciata. L'introito calorico era significativamente ridotto nei gruppi sottoposti a CR, mentre il dispendio energetico totale e la capacità aerobica erano aumentati nei soggetti sottoposti ad allenamento.

Nonostante il calo ponderale paragonabile, il gruppo CREX presentava un indice di sensibilità insulinica due volte più elevato (2.09 ±0.35 μM/kg/pM x 100) rispetto a CR (0.89 ±0.39 μM/kg/pM x 100) e EX (1.04 ±0.39 μM/kg/pM x 100); la conversione da prediabete a normoglicemia era confrontabile nei tre gruppi. Le concentrazioni postprandiali di GLP-1 erano diminuite solo nel gruppo CR (p=0.04) mentre quelle di GIP lo erano in tutti i gruppi di trattamento, ma l'effetto incretinico sulla secrezione insulinica era conservato.

Questo studio (dal disegno apparentemente semplice ma con una grande quantità di dati), mostra per la prima volta che CR e EX hanno un effetto additivo sull'insulino-sensibilità e che la restrizione calorica riduce i livelli postprandiali di GLP-1 e GIP, senza effetti sul metabolismo glucidico, verosimilmente per una maggiore sensibilità delle β-cellule agli ormoni. Abbinare CR e EX consente quindi di massimizzare gli effetti sulla perdita di peso, velocizzando il dimagrimento e riducendo il rischio di DM2. I limiti di questo lavoro sono rappresentati dalla ridotta numerosità del campione, inficiata anche del tasso di rinuncia, e dal follow-up relativamente limitato; non sono stati inoltre studiati soggetti obesi, che probabilmente meriterebbero un approccio ad hoc. È chiaro però che, abbinando attività fisica e restrizione calorica, si possono ottenere buoni risultati in un tempo più breve, spunto utile per migliorare l'aderenza al trattamento, rendendo più accettabile al paziente il duplice impegno; i dati mostrano inoltre per la prima volta come gli effetti metabolici della CR vadano oltre la semplice riduzione del peso. Utili in futuro valutazioni su popolazioni più ampie, che prendano in esame i diversi aspetti del rischio cardiovascolare, soprattutto nell'ottica della prevenzione del DM2.

Verosimilmente con la CR le cellule β sono più sensibili al GLP-1.

CR e EX hanno effetti additivi, non direttamente connessi al calo ponderale, e insieme permettono una perdita di peso più veloce.

Quali le potenzialità di un trattamento combinato con SGLT-2 inibitori e inibitori della DPP-4 nel diabete tipo 2?

Potential for combination of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes

Sharma MD.

Diabetes, obesity and metabolism. Volume 17, Issue 7, pages 616–621, July 2015.

Ilaria Dicembrini

La valutazione di un trattamento antidiabetico combinato è spesso inevitabile per mantenere un adeguato controllo glicemico con l'avanzare della durata di malattia. Tra le più recenti terapie a nostra disposizione si distinguono la classe degli inibitori della Dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4i), per la capacità di migliorare l'iperglicemia stimolando la secrezione insulinica e inibendo la secrezione di glucagone, e quella degli inibitori del riassorbimento tubulare del sodio e del glucosio (SGLT-2i), per la capacità di agire a livello renale sul trasportatore SGLT-2 incidendo glicosuria con un conseguente miglioramento dell'omeostasi glicemica. I DPP-4i hanno un effetto neutrale sul peso corporeo e inducono un miglioramento della funzione β - cellulare nei modelli in vitro o animali. Il loro profilo di tollerabilità è ottimale. I più frequenti eventi avversi riportati durante il trattamento con DPP-4i sono rappresentati dalle nasofaringiti. Gli studi clinici hanno dimostrato che gli SGLT-2i, chiamati anche gliflozine, hanno benefici effetti extraglicemici su profilo pressorio e peso corporeo; gli eventi avversi registrati durante il trattamento riguardano l'aumento del rischio di infezioni genitourinarie legate all'aumentata escrezione di glucosio nelle urine.

Questi farmaci hanno quindi un meccanismo di azione complementare che suggerisce che la loro somministrazione combinata possa essere efficace ed associata ad un basso rischio di eventi avversi quali in particolare l'ipoglicemia o l'aumento ponderale. Questo lavoro esplora i dati di efficacia e sicurezza della terapia combinata con DPP-4i e SGLT-2i nel trattamento del diabete tipo 2.

Evidenze scientifiche relative alla combinazione DPP-4i/SGLT-2i

Gli studi di farmacocinetica eseguiti su volontari sani hanno dimostrato l'assenza di effetti clinicamente rilevanti derivanti dalla somministrazione di questa combinazione.

Lo studio realizzato da Jabbour ha analizzato l'aggiunta di dapaglifozin alla terapia in pazienti diabetici tipo 2. L'introduzione di un SGLT-2i, nei pazienti inadeguatamente controllati con DPP-4i con o senza metformina, ha presentato dopo 24 settimane benefici clinici aggiuntivi su HbA1c, glicemia a digiuno e peso corporeo. Il trattamento combinato dapaglifozin e saxagliptin, analizzato in un secondo studio da Rosenstock, ha documentato un effetto additivo sul miglioramento del compenso glicemico rispetto al singolo trattamento con DPP-4i o SGLT-2.

Inoltre, l'analisi post-hoc dello studio CANVAS, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di un SGLT-2i (canaglifozin) ad altre terapie antidiabetiche ha mostrato come nei diabetici tipo 2 con storia o alto rischio di malattia cardiovascolare, la gliflozina migliori significativamente i valori di HbA1c a 28 settimane sia in aggiunta al trattamento con DPP-4i sia con agonisti recettoriali del GLP-1, determinando in entrambi i gruppi di trattamento una importante riduzione ponderale.

Due recenti studi hanno analizzato efficacia e sicurezza dell'associazione precostituita tra SGLT-2i e DPP-4i. Il primo studio, avente come primo autore Lewin, ha arruolato pazienti diabetici tipo 2 senza alcun precedente trattamento farmacologico. Il trattamento combinato con empaglifozin/linagliptin ha determinato una riduzione significativamente superiore del valore di HbA1c, della glicemia a digiuno e del peso corporeo rispetto al trattamento con solo DPP-4i. Non sono state evidenziate differenze significative sui valori raggiunti di HbA1c per quanto riguarda la dose di empaglifozin

La terapia combinata DPP-4i/SGLT-2i presenta evidenze scientifiche di efficacia, sicurezza e tollerabilità.

I pazienti che si possono avvalere dei benefici glicemici ed extraglicemici della combinazione DPP-4i/SGLT-2i vanno da quelli non adeguatamente controllati con metformina o con duplici o triplici terapie con altri antidiabetici a quelli con intolleranza al trattamento con metformina.

(25 o 10 mg) presente nell'associazione o confrontando la terapia combinata con il solo trattamento con SGLT-2i alla dose di 25 mg. Il secondo studio, con primo autore DeFronzo, ha arruolato pazienti diabetici tipo 2 in precedente trattamento con metformina. Anche in questo caso, la terapia combinata preconstituita ha mostrato un'efficacia maggiore sui valori di HbA1c rispetto ai singoli trattamenti con SGLT-2i e DPP-4i.

Entrambi gli studi hanno confermato il mantenimento dell'efficacia del trattamento a 52 settimane, un ottimo profilo di tollerabilità ed una bassa incidenza di episodi ipoglicemici lievi senza alcun episodio ipoglicemico grave.

Altri studi clinici randomizzati in corso, i cui risultati sono in parte

già attesi per quest'anno, stanno analizzando efficacia e sicurezza della combinazione tra DPP-4i e SGLT-2i.

Potenzialità della combinazione DPP-4i/SGLT-2i

Il trattamento con SGLT-2i mediante l'induzione di glicosuria riduce la glicemia sia a digiuno sia postprandiale, nonostante un aumento compensatorio della produzione endogena di glucosio che annulla di circa il 50% l'effetto glicosurico del trattamento. A questo riguardo la possibilità di combinare il trattamento con DPP-4i a quello con SGLT-2i, sopprimendo in modo glucosio dipendente la secrezione di glucagone e bloccando l'aumentata produzione endogena di glucosio, potrebbe potenziare l'effetto anti-iperglicemico degli stessi SGLT-2i.

La combinazione DPP-4i/SGLT-2i potrebbe avere anche dei potenziali effetti benefici extraglicemici, in particolare sul rene. Con entrambe queste classi di antidiabetici sono stati riscontrati infatti segnali di riduzione dell'escrezione urinaria di albumina. Gli studi clinici CREDENCE e CARMELINA potranno fornire importanti informazioni aggiuntive in tal senso.

L'indice CMDS: un nuovo strumento per predire e prevenire il diabete di tipo 2

Development of a Weighted Cardiometabolic Disease Staging (CMDS) System for the Prediction of Future Diabetes

Guo F, Garvey WT.

J Clin Endocrinol Metab doi: 10.1210/jc.2015-2691

Marta Letizia Hribal

L'obesità è una condizione estremamente diffusa, associata ad un aumentato rischio di diabete di tipo 2 e complicanze cardiovascolari e ad aumentata mortalità. Nonostante negli ultimi anni siano stati sviluppati approcci efficaci (sia farmacologici che chirurgici) per il trattamento di tale patologia, il numero di individui obesi rende necessaria l'identificazione di parametri di semplice applicazione che permettano l'individuazione dei soggetti a maggior rischio da trattare in modo intensivo; ciò è necessario sia per ridurre la spesa sanitaria che per consentire interventi mirati e quindi più efficaci. In questo lavoro gli Autori hanno sviluppato e validato un indice, che hanno chiamato CMDS (CardioMetabolic Disease Staging), per predire la futura insorgenza di diabete di tipo 2 in individui obesi, con sindrome metabolica, di diversa provenienza etnica. La presenza nel gruppo di studio di individui di etnia diversa rappresenta un elemento importante in quanto è noto che i fattori genetici, legati anche alla diversa etnia, giocano un ruolo importante nel determinare il rischio di sviluppare diabete di tipo 2. La popolazione esaminata era stata reclutata nell'ambito

L'indice CMDS è in grado di predire con buona accuratezza il rischio di diabete in individui obesi

di due ampi studi prospettici: lo studio CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) e lo studio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Lo studio CARDIA è iniziato nel 1985 ed ha reclutato un totale di 5115 giovani adulti (età compresa tra i 18 ed i 30 anni) di razza bianca e nera in quattro centri negli Stati Uniti, il follow-up dello studio ha avuto una durata di 25 anni con visite al secondo e quinto anno e successivamente ogni 5 anni; lo studio ARIC è invece iniziato nel 1987 ed ha coinvolto ben 15792 adulti di età compresa tra i 45 ed i 64 anni, che sono stati seguiti per 9 anni con visite ogni tre anni. Per sviluppare l'indice di predizione gli Autori hanno utilizzato i dati di 2857 soggetti dello studio CARDIAS per i quali erano disponibili dati completi dei seguenti parametri: glicemia a digiuno, glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio, circonferenza vita, pressione arteriosa, colesterolo HDL e trigliceridi; l'algoritmo per costruire l'indice è mostrato in Tabella 1 (prima colonna); gli Autori hanno anche svilup-

Fattore di rischio	Indice CMDS	Indice CMDS modificato	Indice CMDS Uomini neri	Indice CMDS Donne nere	Indice CMDS Uomini bianchi	Indice CMDS Donne bianche
Glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl	23	30	12	46	30	33
Glicemia a 2 ore ≥ 140 mg/dl	21	Non presente	Non presente	Non presente	Non presente	Non presente
Circonferenza vita*	26	33	33	36	22	22
Pressione arteriosa*	20	22	18	16	26	17
Colesterolo HDL*	5	7	17	2	8	12
Trigliceridi*	5	8	20	-10	14	16
Totale (da 0 a 100)						

Tabella per il calcolo degli indici CMDS; CMDS modificato (nel quale non viene utilizzato il valore di glicemia alla seconda ora) e indici CMDS modificati specifici per sesso ed etnia

*Per i valori di circonferenza vita, pressione arteriosa, colesterolo HDL, e trigliceridi vengono utilizzati i parametri diagnostici della sindrome metabolica: circonferenza vita: ≥ 102 cm negli uomini e ≥ 88 cm nelle donne; pressione arteriosa: sistolica ≥ 130 mmHg o diastolica ≥ 85 mmHg o assunzione di farmaci anti-ipertensivi; colesterolo HDL: < 40 mg/dl negli uomini, < 50 mg/dl nelle donne; trigliceridi ≥ 150 mg/dl o assunzione di farmaci anti-iperlipidemici.

Tabella 1

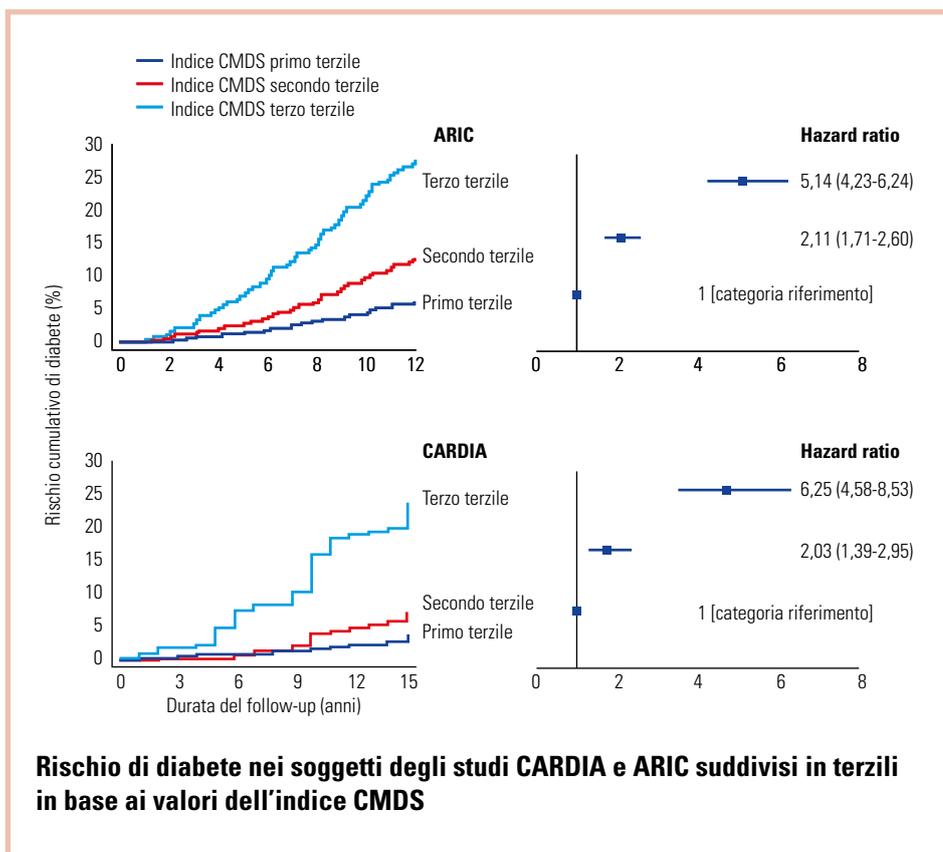


Figura 1

pato un indice modificato da utilizzare quando non siano disponibili i valori di glicemia alla seconda ora, visto che nella pratica clinica non è sempre agevole eseguire una curva da carico (Tabella 1, seconda colonna). Guo e colleghi hanno inoltre riscontrato che i diversi elementi dell'indice avevano un'importanza diversa nei due sessi e nelle due etnie ed hanno quindi sviluppato altri quattro indici modificati in modo da renderli più specifici (Tabella 1, colonne 3-6) per uomini e donne e in base all'origine etnica. La validità degli indici CMDS è stata quindi verificata utilizzando i dati di 6425 soggetti dello studio ARIC per i quali erano disponibili dati completi e si è osservato che la capacità predittiva dell'indice CMDS non modificato era superiore a quella dell'indice di Framingham, un indice di rischio validato che può essere considerato il "gold standard" degli indici predittivi (area sotto la curva ROC rispettivamente uguale a 0,7158 e 0,7053 per i due indici). L'indice CMDS modificato, nel calcolo del quale non vengono inclusi i valori di glicemia alla seconda ora, aveva una capacità predittiva leggermente inferiore, ma comunque paragonabile a quella dell'indice Framingham (area sotto la curva ROC 0,7013), mentre se si utilizzavano gli indici modificati specifici per sesso ed etnia si otteneva un miglioramento della capacità predittiva (area sotto la curva ROC 0,7199). Infine se i soggetti venivano divisi in terzili in base ai valori dell'indice CMDS il rischio di diabete andava ad aumentare in modo

esponenziale sia nei soggetti dello studio CARDIA che in quelli dello studio ARIC; per questi ultimi era inoltre possibile calcolare il rischio (hazard ratio, HR) di diabete incidente che risultava aumentato di più di 5 volte nel terzo terzile e di 2 volte nel secondo terzile (HR: 5,14, CI 4,23-6,24; e HR 2,11 CI 1,71-2,60 nel terzo e secondo terzile rispetto al primo) (Figura 1). Oltre a fornire un indice che potrebbe essere utile applicato nella pratica clinica, questo studio fornisce importanti conferme del fatto che diversi elementi contribuiscono in modo diverso al rischio globale in individui di diverso sesso e diversa etnia; ad esempio la circonferenza vita risulta il principale fattore nella determinazione del rischio in uomini neri, mentre nelle donne nere il fattore principale risulta essere la glicemia alla seconda ora. I valori di pressione arteriosa invece hanno un effetto importante sul rischio nei maschi, ma non nelle femmine, indipendentemente dall'etnia. La riduzione del potere predittivo dell'indice che si osserva eliminando i valori di glicemia alla seconda ora inoltre rappresenta una significativa conferma dell'importanza di eseguire la curva da carico orale di glucosio nella valutazione dei

pazienti ad aumentato rischio di diabete, poiché questo non è però sempre possibile nella pratica clinica l'indice modificato può servire da guida per una prima identificazione di pazienti nei quali è necessario condurre indagini più approfondite. Nonostante i risultati dello studio siano solidi, grazie al consistente numero di pazienti analizzati e all'approccio utilizzato, è importante sottolineare che non sono stati presi in considerazione altri fattori che potrebbero avere un effetto sul rischio di diabete paragonabile o superiore a quelli inclusi nell'indice, come età, storia familiare di diabete, abitudine alimentari, attività fisica, ritmo sonno-veglia. L'indice CMDS, in particolare nelle sue forme modificate, possiede comunque delle caratteristiche di semplicità e potere predittivo che lo rendono potenzialmente utilizzabile nella pratica clinica.

Il rischio di diabete di tipo 2 in soggetti obesi è influenzato dal sesso e dall'etnia

Gli indici CMDS specifici per sesso ed etnia mostrano un potere predittivo maggiore dell'indice CMDS generico e sono di facile applicazione nella pratica clinica

DPP4 e Rischio Renale

Davide Lauro

*Professore Ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi,
Università degli Studi di Roma Tor Vergata*

INTRODUZIONE

La modulazione farmacologica del segnale ormonale stimolato dal sistema incretinico rappresenta un recente e rilevante avanzamento nel trattamento del Diabete Mellito di Tipo 2 (DMT2). La fisiologia del sistema incretinico è caratterizzata da meccanismi di controregolazione ormonale che, quando attivati, portano ad una risposta terapeutica vantaggiosa. Difatti, dopo l'assunzione di un pasto aumenta la sintesi degli ormoni incretinici, che sono secreti dalle cellule endocrine intestinali, hanno un'azione insulinotropica e possono regolare l'omeostasi glucidica anche mediante differenti meccanismi indipendenti dalla secrezione insulinica. Fra i differenti ormoni incretinici, il Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP) anche conosciuto come Gastric Inhibitory Polipeptide, la cui secrezione è localizzata a livello delle cellule K del duodeno e del digiuno prossimale⁽¹⁾, ha normalmente un'azione insulinotropica, aumentando la secrezione insulinica glucosio dipendente a livello delle cellule beta pancreatiche. Comunque, il ruolo del GIP nel trattamento del DMT2 è praticamente nullo, poiché la stimolazione della secrezione insulinica glucosio dipendente da parte di questo ormone nelle cellule beta pancreatiche è assente nei pazienti con DMT2⁽²⁾. Il principale ormone incretinico efficace nel trattamento del DMT2 è il Glucagon-Like Peptide (GLP)-1. Questo ormone è secreto dalle cellule intestinali L, localizzate prevalentemente nel digiuno e nell'ileo distale. Il GLP-1 si lega ai propri recettori a livello della cellula beta pancreatica, sensibilizzandola ed aumentando la secrezione insulinica glucosio dipendente⁽³⁾. Inoltre, in presenza

d'iperglicemia, come nel periodo post-prandiale, il GLP-1 inibisce il rilascio del glucagone, riducendone come conseguenza l'azione a livello epatico e bloccando la gluconeogenesi. La somministrazione del GLP-1 riduce sia lo svuotamento gastrico dopo i pasti, diminuendo, come conseguenza, l'assorbimento dei nutrienti⁽⁴⁾ che l'appetito, incrementando il senso di sazietà⁽⁵⁾. Il GLP-1 e il GIP endogeni sono clivati rispettivamente dopo 2-3 e 7 minuti dall'enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), ed i livelli endogeni del GLP-1 nel periodo post-prandiale sono ridotti nei pazienti con DMT2. Attualmente, sono proposti due differenti approcci terapeutici per ovviare alla rapida degradazione del GLP-1 e potenziare l'azione degli ormoni incretinici, a tal fine sono stati sviluppati farmaci agonisti del recettore del GLP-1 ed inibitori della DPP-4 (DPP-4i) che inattivano questo enzima. L'utilizzo di questi trattamenti si associa ad un ridotto rischio d'ipoglicemie ed ha un effetto neutro o di riduzione del peso corporeo, differentemente nella terapia insulinica e con sulfoniluree si ha frequentemente un aumento delle ipoglicemie e del peso corporeo⁽⁶⁾. I DPP-4i riducono l'inattivazione del GLP-1 e del GIP stimolando la secrezione insulinica e diminuendo quella del glucagone a livello dell'isola di Langerhans, entrambe dipendenti dai valori della glicemia ematica. Questo determina un rilevante miglioramento del controllo della glicemia senza induzione d'ipoglicemie e dell'aumento del peso corporeo nei pazienti con DMT2, difatti i DPP-4i hanno un effetto neutro sul peso corporeo⁽⁷⁾. Il vantaggio di questa terapia si può avere in differenti situazioni come nel trattamento della persona anziana⁽⁸⁾, che spesso ha un grado più o meno elevato d'insufficienza renale cronica (IRC).

La Nefropatia Diabetica

La prevalenza del DMT2 è in rapido incremento nel mondo ed in uguale proporzione nella popolazione anziana. Numerosi pazienti con il DMT2 hanno la malattia renale cronica, e la conseguente insufficienza renale può essere misurata con la riduzione della stima della percentuale di filtrazione glomerulare (eGFR) e classificata nei vari gradi di IRC in accordo con la severità (da stadio 1, a stadio 5) (Fig. 1)⁽⁹⁾.

Un'elevata percentuale di pazienti con DMT2 ha o svilupperà l'insufficienza renale, e il diabete è considerato la causa principale che determina l'IRC e lo stadio terminale della malattia renale (ESRD)⁽¹⁰⁾. I pazienti con DMT2 sono responsabili di almeno un - terzo di tutti i casi di ESRD che richiedono dialisi, e la nefropatia diabetica rappresenta la singola complicanza cronica più costosa nel trattamento del DM⁽¹¹⁾. La nefropatia è una complicanza microvascolare del diabete causata dal danno indotto dalle aumentate concentrazioni ematiche di glucosio a livello dei vasi capillari che irrorano i glomeruli, portando a una progressiva glomerulosclerosi intercapillare ed una riduzione costante della funzionalità renale⁽¹²⁾. La nefropatia diabetica ha un inizio graduale ed, usualmente, non appare per parecchi anni dopo i primi sintomi di diabete, circa il 25-40% dei pazienti con DMT2 svilupperà la nefropatia diabetica (Fig. 2)⁽¹³⁾.

Esiste, comunque, una vasta eterogeneità sulla storia naturale della malattia⁽¹⁴⁾, circa il 3% dei pazienti con DMT2 mostrano qualche grado d'IRC alla diagnosi della malattia⁽¹⁵⁾. Ultimamente, il classico paradigma dell'inizio della nefropatia diabetica con l'aumento della microalbuminuria seguito da un peggioramento della funzione renale è stato rivisto, poiché non sempre applicabile⁽¹⁶⁾, con circa un - quarto dei pazienti con DMT2 e differenti gradi d'IRC, e con una normale escrezione d'albumina⁽¹⁷⁾. In ultimo, la riduzione della filtrazione renale nei pazienti diabetici con nefropatia può variare

da 2 a 20 ml/min/anno e la percentuale di diminuzione è fortemente correlata con l'aumento dei livelli della pressione arteriosa e della proteinuria. Il rischio di mortalità associata a IRC è simile a quello dei pazienti con DMT2 e malattia coronarica, con un rischio aumentato di mortalità per le malattie cardiovascolari⁽¹⁸⁾.

Terapia Ipoglicemizzante e Nefropatia

Nella terapia del diabete mellito si consiglia un approccio personalizzato orientato principalmente alle caratteristiche cliniche del paziente e tra queste, la funzione renale è una variabile principale che deve essere presa in considerazione quando si selezionano il tipo e il dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nel trattamento dell'iperglicemia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere nel controllo metabolico⁽¹⁹⁾. Il rene ha un ruolo importante nella clearance dei farmaci, in generale e, degli agenti ipoglicemizzanti in particolare⁽²⁰⁾, quindi, il trattamento dell'iperglicemia in pazienti con DMT2 e IRC è impegnativo e può essere considerato come una sfida. La domanda è quali agenti ipoglicemizzanti usare nel DMT2 e come e quando; questi quesiti hanno un'estrema importanza pratica⁽²¹⁾. La presenza di IRC può profondamente modificare la farmacocinetica di numerosi farmaci e perciò influenzare la scelta, la dose e il monitoraggio degli agenti ipoglicemizzanti in accordo con la riduzione dell'eGFR⁽²²⁾. Benché, nel DMT2 sia presente un'ampia varietà di farmaci ipoglicemizzanti per il trattamento dell'iperglicemia, parecchi di quelli comunemente usati sono poco adatti in pazienti con IRC, in particolare perché sono eliminati per via renale. Difatti, questo può determinare una sovraesposizione e alcuni farmaci antidiabetici come le sulfonilure e i glinidi devono essere usati con prudenza e il loro dosaggio deve essere aggiustato, raccomandazioni simili sono valide anche per la metformina⁽²⁰⁾. La sovraesposizione farmacologica è associata ad un aumentato rischio

Stadio della Malattia Renale Cronica	Descrizione	Clearance della Creatinina
I	Danno renale con valori di eGFR normale o aumentata	> 90 ml/min
II	Danno renale con compromissione funzionale lieve	60-89 ml/min
III	Danno renale con compromissione funzionale moderata	30-59 ml/min
IV	Danno renale con compromissione funzionale grave	15-29 ml/min
V	Insufficienza renale terminale	< 15 ml/min

Fig. 1

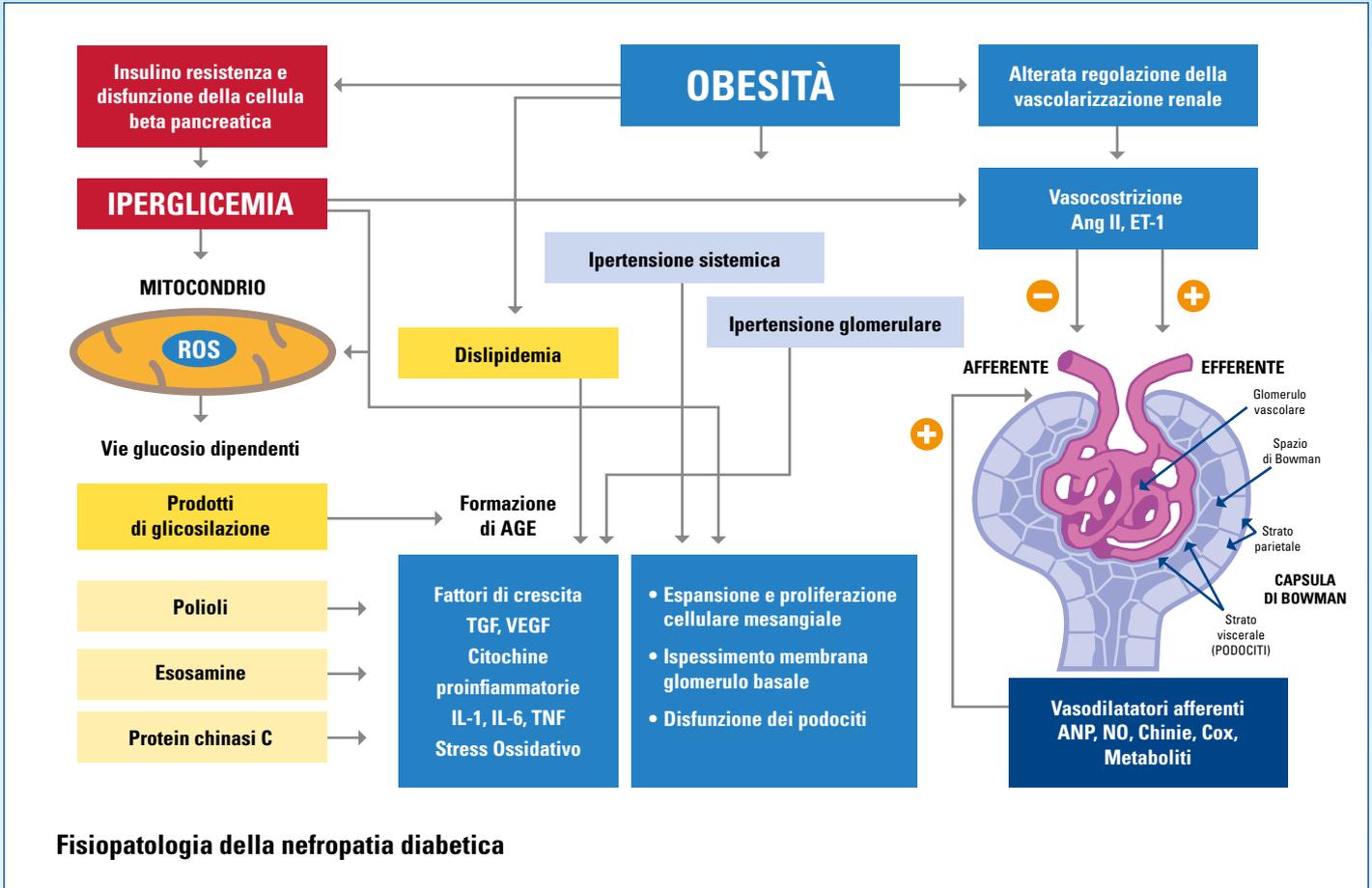


Fig. 2

d'ipoglicemia, che può contribuire all'ischemia coronarica, ad episodi di severa aritmia cardiaca e alla morte cardiaca improvvisa⁽²³⁾. In aggiunta a causa di una riduzione della neoglucogenesi renale, gli episodi d'ipoglicemia sono più comuni nei pazienti con insufficienza renale⁽²⁴⁾. In questa situazione l'utilizzo dei farmaci che modulano il sistema incretinico offre una possibilità ed alternativa terapeutica importante nell'algoritmo del trattamento della persona con DMT2 ed IRC. Inoltre, sia il recettore per il GLP-1 che l'enzima DPP-4 sono espressi nel rene in differenti specie, anche se il ruolo fisiologico e l'esatta localizzazione del recettore della GLP-1 non sia ben definita⁽²⁵⁾. Comunque, l'attivazione del recettore del GLP-1 (GLP-1R) nel rene ha un effetto diuretico e natriuretico, probabilmente attraverso un'azione diretta sulle cellule tubulari renali e sui trasportatori di sodio⁽²⁶⁾. Questo può in parte spiegare il perché gli agonisti del GLP-1R hanno un effetto antipertensivo. La eGFR può anche essere regolata dal GLP-1 con meccanismi complessi che

possono essere influenzati dal controllo glicemico. Il peptide natriuretico atriale e/o il sistema renina-angiotensina possono essere coinvolti nella mediazione della risposta renale al GLP-1. Inoltre, in differenti studi su piccolo roditore la terapia che modula il GLP-1 ha un effetto renoprotettivo che va oltre quello sul controllo metabolico, riducendo l'albuminuria, la glomerulosclerosi, lo stress ossidativo, l'infiammazione e la fibrosi renale, parzialmente con vie indipendenti dall'attivazione del GLP-1R⁽²⁷⁾.

Gli inibitori della DPP-4

I DPP-4i forniscono una semplice e valida possibilità terapeutica che non aumenta il rischio d'ipoglicemia e non influenza in maniera importante le comorbidità presenti nei pazienti con DMT2, problema che si riscontra nel trattamento con gli altri farmaci ipoglicemizzanti usati nel DMT2⁽²⁸⁾. I DPP-4i non sono associati ad un ulteriore declino della capacità di filtrazione glomerulare valutata

con l'eGFR, quando si trattano pazienti con malattia renale cronica. Negli ultimi anni, differenti DPP4i sono divenuti disponibili e sono stati valutati nei pazienti diabetici con differenti gradi d'IRC. Questi studi hanno dimostrato una buona efficacia e tollerabilità della classe dei DPP-4i nei pazienti con DMT2 e, questi risultati hanno portato all'approvazione per l'uso in pazienti con DMT2 e ridotto eGFR dovuto a IRC. Infatti, solamente l'insulina esogena e i DPP-4i sono ad oggi indicati e ampiamente utilizzati in tutti gli stadi dell'insufficienza renale, compreso lo stadio terminale della malattia renale ⁽²⁹⁾. Differentemente rispetto al linagliptin, con i DPP-4i l'esposizione al farmaco aumenta con una diminuzione della funzione renale e, quindi, il dosaggio deve essere modificato (Fig. 3, Dosaggio degli inibitori della DPP-4 in base all'eGFR).

Si raccomanda, quindi, di ridurre i dosaggi o la frequenza della somministrazione del farmaco in accordo con il grado d'IRC, anche se l'insufficienza renale dovrebbe essere considerata come un continuo, le soglie da lieve a moderata e da moderata a severa sono sufficienti limiti basati sulla definizione della funzionalità renale d'uso comune che possono essere usati nella valutazione del dosaggio farmacologico da utilizzare ⁽³⁰⁾. Si raccomanda un importante aggiustamento della dose per quasi tutti i DPP-4i adesso in commercio, come il vildagliptin, il sitagliptin, il saxagliptin e l'alogliptin che è dipendente dallo stadio della malattia renale cronica, senza avere comunque la perdita dell'efficacia terapeutica nella riduzione della glicemia. L'effetto del trattamento con vildagliptin 50 mg, per esempio, è conservato quando la frequenza della dose è ridotta da due volte al giorno in pazienti con una normale funzionalità renale, a una volta al giorno in pazienti con IRC da moderata a severa. L'aggiustamento della dose richiede un

regolare monitoraggio della funzione renale, che è anche considerata una norma di buona pratica clinica, poiché è importante il controllo della progressione della malattia renale nel DMT2. In contrasto, il dosaggio del linagliptin, che è principalmente escreto per via biliare e minimamente per via renale (<5%), non deve essere modificato nei pazienti con DMT2 e IRC, eliminando la necessità delle modifiche della terapia con il progredire dell'IRC, in associazione ad un'ottima tollerabilità e senza la presenza di effetti collaterali rilevanti rispetto alla popolazione con DMT2 senza malattia renale cronica. Nella pratica clinica di routine, il fallimento dell'aggiustamento della dose nel trattamento con i DPP-4i in accordo con il declino della funzione renale si riscontra con una certa frequenza, anche se non ci sono evidenze di una correlazione fra un'elevata esposizione al farmaco e la progressione dell'IRC e l'aumento del rischio d'ipoglicemie. Un altro aspetto importante da rilevare è che i DPP-4i sono spesso utilizzati con la metformina, il farmaco di prima scelta per il trattamento del DMT2 ⁽³¹⁾. Molteplici combinazioni con dosaggi fissi sono adesso disponibili per ogni DPP-4i in commercio (sitagliptin-metformina, saxagliptin-metformina, linagliptin-metformina, alogliptin-metformina, vildagliptin-metformina) ⁽³²⁾. Esistono alcune controversie sull'utilizzo della metformina nei pazienti con DMT2 e IRC, specialmente quando i livelli dell'eGFR sono inferiori a quelli raccomandati per la metformina ⁽³²⁾. La letteratura scientifica suggerisce di riconsiderare le controindicazioni della metformina nell'IRC al fine di evitare che i medici prescrivano il più comune farmaco per il trattamento dell'iperglicemia al di fuori delle indicazioni consigliate ⁽³³⁾. Si consiglia, quindi, un'estrema prudenza quando si usano combinazioni di metformina e gliptine a dosaggio fisso in pazienti con IRC per ridurre il rischio di

Stima dell'eGFR (ml/min)	IR lieve 50-89	IR moderata 30-49	IR grave <30
DPP-4i			
Sitagliptin	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die
Saxagliptin*	2,5 o 5 mg/die	2,5 mg/die	
Alogliptin	25 mg/die	12,5 mg/die	6,25 mg/die
Linagliptin	5 mg/die		
Vildagliptin	100 mg bid	50 mg/die	

*Saxagliptin non è raccomandato per i pazienti con malattia renale terminale (ESRD) che richiede emodialisi

Fig. 3

Terapia con DPP-4i	Esposizione (AUC) nei pazienti con IRC	Uso in accordo con eGFR (ml/min)	Uso in pazienti con ESDR e emodialisi
Sitagliptin	Aumentata	≥50, si 30-50, metà dose <30, 1/4 della dose	Con cautela
Vildagliptin	Aumentata	≥50, si <50, metà dose	Con cautela
Saxagliptin	Aumentata (+ metabolita attivo)	≥50, si <50, metà dose <30, metà dose con cautela	No
Alogliptin	Aumentata	≥50, si ≤50, ridotta	Con cautela
Linagliptin	Nessun cambiamento	Sì, senza aggiustamento della dose	Probabilmente sì (no dati)

Fig. 4

somministrazione inappropriata di un farmaco come la metformina o i DPP-4i nel paziente con DMT2 e IRC⁽³⁴⁾.

Le caratteristiche dei differenti inibitori della DPP-4 variano leggermente a secondo del farmaco utilizzato (Fig. 4).

Il sitagliptin viene escreto non modificato nelle urine per circa l'80% della dose somministrata⁽³⁵⁾. La farmacocinetica di una singola dose di 50 mg di sitagliptin è stata valutata in pazienti con differenti gradi di IRC da lieve e moderata a severa⁽³⁶⁾ e la sua azione è stata controllata anche in pazienti con DMT2 in dialisi. L'incremento dell'esposizione al farmaco misurata con le concentrazioni plasmatiche dell'area sotto la curva (AUC) sono state di circa 1.6, 2.3, 3.8 e 4.5 volte maggiori nei pazienti con DMT2 e IRC rispettivamente lieve, moderata, severa e con malattia renale terminale⁽³⁶⁾. Similmente, le concentrazioni plasmatiche massimali (C_{max}) aumentano progressivamente sebbene in percentuale minore rispetto a quelle che si hanno con la valutazione dell'AUC delle concentrazioni plasmatiche del farmaco. Basandosi su questi ed altri risultati ottenuti sulla cinetica farmacologica del sitagliptin nei pazienti diabetici con IRC si raccomanda un dosaggio di 50 mg/die per un'IRC moderata e 25 mg/die per un'IRC severa, per avere un'esposizione al farmaco comparabile a quella di pazienti con una normale funzione renale (100 mg/die). Il sitagliptin è ben tollerato nei pazienti con DMT2 e malattia renale cronica ed ha un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia nei pazienti con IRC moderata e severa, simile a quella dei pazienti con DMT2 senza IRC⁽³⁷⁾. Il vildagliptin è principalmente metabolizzato mediante idrolisi ed i suoi metaboliti

sono secreti dal rene, anche se una piccola quantità è secreta nella sua forma nativa dal rene (23%)⁽³⁸⁾. Quindi la farmacocinetica del vildagliptin è modificata nei pazienti con IRC ed è stato dimostrato, che con un dosaggio di 50 mg/die di vildagliptin, somministrato per 14 giorni nei pazienti con una IRC lieve, moderata e severa, il valore medio della AUC aumentava rispettivamente del 40, 71 e 100%. L'incremento della C_{max} , che aveva la stessa tendenza, era rispettivamente del 37, 32 e 36% in confronto alle persone con una normale funzione renale; l'esposizione dei metaboliti della vildagliptin è ancora maggiore, ma essendo inattivi il significato clinico di questo incremento è triviale. Comunque, l'AUC del vildagliptin non mostra una chiara correlazione con la severità dell'IRC, questo potrebbe indicare che il vildagliptin sia idrolizzato anche a livello renale. In ultimo, si consiglia in presenza di un'IRC media e severa la riduzione del dosaggio a metà di quella normale e, quindi, una dose di 50 mg/die, essendo l'esposizione al farmaco valutata con l'AUC aumentata di circa 2 volte nei pazienti con IRC⁽³⁹⁾. La riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) nei pazienti con DMT2 e IRC trattati con il vildagliptin 50 mg/die era simile alla riduzione osservata con il vildagliptin 50 mg somministrata per due volte al giorno in una popolazione con le stesse caratteristiche cliniche, ma senza malattia renale cronica⁽⁴⁰⁾. Il saxagliptin è in parte metabolizzato in vivo formando il 5 idrossi-saxagliptin è il suo metabolita attivo, entrambi i composti sono escreti a livello renale. La farmacocinetica del saxagliptin e del suo metabolita attivo è stata valutata in persone senza IRC, con differenti gradi di malattia renale cronica e nella

fase terminale dell'insufficienza renale⁽⁴¹⁾. La durata d'esposizione è stata valutata con la misurazione delle concentrazioni plasmatiche dell'AUC confrontando persone senza e con IRC trovando un aumento dell'AUC nell'IRC lieve, moderata e severa rispettivamente del 16, 41 e 108% per il saxagliptin e del 67, 192 e 347% per il 5 idrossi-saxagliptin⁽⁴²⁾. Valutando queste ed altre proprietà farmacocinetiche la dose consigliata per il saxagliptin è di 2,5 mg/die (metà della dose normale) per i pazienti con IRC moderata o severa e in emodialisi. Questo dosaggio offre un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia per i pazienti con DMT2 e IRC moderata e severa, ma non è consigliato per i pazienti con insufficienza renale terminale poiché l'efficacia terapeutica è assente⁽⁴³⁾. In ultimo, nello studio SAVOR-TIMI 53 è stata osservata una riduzione della microalbuminuria nei pazienti con DMT2 e trattati con il saxagliptin⁽⁴⁴⁾. L'alogliptin è eliminato lentamente, ma principalmente a livello renale mediante escrezione urinaria⁽⁴⁵⁾. La valutazione del periodo d'esposizione per l'alogliptin, confrontando volontari sani e persone con IRC, ha dimostrato un aumento dell'esposizione al farmaco valutata con l'AUC nelle persone con IRC lieve, moderata, severa e con insufficienza renale terminale di circa 1.7, 2.1, 3.5 e 4.8 volte. Queste valutazioni consigliano un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con DMT2 e IRC moderata, severa e insufficienza renale terminale rispettivamente di 12,5 mg o 6,25 mg invece della dose normale di 25 mg. Questi dosaggi hanno dimostrato una buona tollerabilità ed un'efficacia terapeutica nel controllo dell'iperglicemia, simile a quella che si ha a dosaggio normale nei pazienti con DMT2 senza IRC. In contrasto rispetto agli altri inibitori della DPP-4, che sono escreti principalmente nelle urine, il linagliptin è principalmente eliminato per via epatobiliare⁽⁴⁶⁾. Il linagliptin, quindi, può essere usato in tutti gli stadi della malattia renale cronica senza alcuna necessità di modificarne il dosaggio. I valori dell'AUC e della C_{max} mostrano un'ampia sovrapposizione comparando le persone senza malattia renale cronica con quelle con malattia renale cronica in

tutti gli stadi dell'IRC⁽⁴⁷⁾. In ultimo, un'analisi combinata di 4 studi completi ha identificato 217 persone con DMT2 e albuminuria (definita come rapporto albumina/creatinina di 30-3000 mg/g creatinina), che sono stati randomizzati con trattamento o con linagliptin 5 mg/die, o con placebo. Il trattamento con linagliptin ha portato ad una significativa riduzione dell'albuminuria in pazienti con DMT2 e disfunzione renale, indipendentemente dai valori glicemici e della pressione arteriosa⁽⁴⁸⁾. Questi risultati aprano un importante scenario sul potenziale effetto diretto del linagliptin sulla funzionalità renale che dovrebbe essere ulteriormente studiato. In conclusione, si può affermare che i DPP-4i sono una classe di farmaci che può essere usata con una certa sicurezza nelle persone con DMT2 e insufficienza renale, con un minimo rischio d'ipoglicemie, che è comunque minimo rispetto agli altri trattamenti farmacologici. L'aumentata prevalenza della malattia renale cronica nei pazienti con DMT2 anziani, quindi in una popolazione fragile, richiede l'utilizzo di farmaci che abbiano un'elevata sicurezza e siano ben tollerati e questa esigenza è ben coperta dai DPP-4i. In questa classe di farmaci il linagliptin offre una maneggevolezza maggiore in quanto il dosaggio non deve essere modificato ed un'efficacia terapeutica conservata con una significativa riduzione del rischio di ipoglicemie severe e non severe, quando confrontato con ipoglicemizzanti di altre classi farmacologiche, e con un effetto neutro sul peso corporeo. Differentemente, gli altri DPP-4i necessitano una riduzione del dosaggio pur conservando gli effetti benefici della classe e senza effetti collaterali significativi. Si può concludere, quindi, che gli inibitori della DPP-4 sono raccomandati nel trattamento dei pazienti con DMT2 e IRC, andando a coprire un'esigenza terapeutica non soddisfatta dalle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti, fra i DPP-4i il linagliptin ha una maneggevolezza maggiore non dovendo essere modificato il dosaggio nell'IRC e nel progredire della stessa, evitando quindi l'esposizione ad un sovradosaggio farmacologico, che è un'eventualità che si può facilmente presentare nella pratica clinica.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Meier JJ, Nauck MA, Schmidt WE, and Gallwitz B. Gastric inhibitory polypeptide: the neglected incretin revisited. *Regul Pept.* 2002 Jul 15;107(1-3):1-13.
2. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 17–36 amide but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):301-7.
3. Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences. *Drugs.* 2011 Jul 30;71(11):1441-67.
4. Nauck MA, Niedereichholz U, Ettl R, Holst JJ, Orskov C, Ritzel R, Schmiegel WH. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 1):E981–E988
5. Näslund E, Gutniak M, Skogar S, Rössner S, Hellström PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr.* 1998 Sep;68(3):525-30.
6. Jax T. Treatment of patients with diabetes with GLP-1 analogues or DPP-4-inhibitors: a hot topic for cardiologists? *Clin Res Cardiol.* 2009 Feb;98(2):75-9.
7. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jan;13(1):81-99.
8. Abbatecola AM, Maggi S, Paolisso G. New approaches to treating type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of incretin therapie. *Drugs Aging.* 2008;25(11):913-25 *Drugs Aging.* 2008;25(11):913-25.
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.
10. Joyce AT, Iacoviello JM, Nag S, Sajjan S, Jilinskaia E, Throop D, Pedan A, Ollendorf DA, Alexander CM. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Dec;27(12):2829-35.
11. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):850-86.
12. Altemtam N, Russell J, El Nahas M A study of the natural history of diabetic kidney disease (DKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):1847-54.
13. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2002 Apr 11;346(15):1145-51.
14. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011 May;20(3):246-57.
15. Bonnet F, Gauthier E, Gin H, Hadjadj S, Halimi JM, Hannedouche T, Rigalleau V, Romand D, Roussel R, Zaoui P. Expert consensus on management of diabetic patients with impairment of renal function. *Diabetes Metab.* 2011 Sep;37 Suppl 2:S1-25.
16. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27(1):195-200.
17. Penno G1, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Zerbini G, Trevisan R, Vedovato M, Gruden G, Cavalot F, Cignarelli M, Laviola L, Morano S, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1802-9.
18. Debella YT, Giduma HD, Light RP, Agarwal R. Chronic kidney disease as a coronary disease equivalent—a comparison with diabetes over a decade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1385-92.
19. Ritz E. Limitations and future treatment options in type 2 diabetes with renal impairment. *Diabetes Care.* 2011 May;34 Suppl 2:S330-4.
20. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2011 Jan;12(1):57-69.
21. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Feb;24(2):338-41.
22. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2010 Mar-Apr;23(2):163-8.
23. Anagnostis P1, Athyros VG, Adamidou F, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Apr;13(4):302-12.
24. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):382-91.
25. von Websky K, Reichetzedler C, Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Jan;23(1):54-60.
26. Skov J. Effects of GLP-1 in the kidney. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014 Sep;15(3):197-207.
27. Tanaka T, Higashijima Y, Wada T, Nangaku M. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):701-11.
28. Dejager S, Schweizer A. Incretin therapies in the management of patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Hosp Pract (1995).* 2012 Apr;40(2):7-21.
29. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jan;54(1):1-21.
30. Levey Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and

- classification of chronic kidney disease a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
31. Scheen AJ, Radermecker RP. Addition of incretin therapy to metformin in type 2 diabetes. *Lancet.* 2010 Apr 24;375(9724):1410-2.
 32. Fass AD, Gershman JA. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in combination with metformin. *Adv Ther.* 2013;30(4):337-53.
 33. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013 May;39(3):179-90.
 34. Scheen AJ. Saxagliptin plus metformin combination in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Mar;8(3):383-94.
 35. Plosker GL. Sitagliptin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Feb;74(2):223-42.
 36. Bergman AJ, Cote J, Yi B, Marbury T, Swan SK, Smith W, Gottesdiner K, Wagner J, Herman GA. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1862-4.
 37. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, Gonzalez E, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM, Williams-Herman D. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):545-55.
 38. Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Apr;74(5):587-610.
 39. Russo E, Penno G, Del Prato S. Managing diabetic patients with moderate or severe renal impairment using DPP-4 inhibitors: focus on vildagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013 Apr 24;6:161-70.
 40. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):947-54.
 41. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan;12(1):103-9.
 42. Boulton DW, Li L, Frevert EU, Tang A, Castaneda L, Vachharajani NN, Kornhauser DM, Patel CG. Influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of saxagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2011 Apr;50(4):253-65.
 43. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract.* 2011 Dec;65(12):1230-9.
 44. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
 45. Chen XW, He ZX, Zhou ZW, Yang T, Zhang X, Yang YX, Duan W, Zhou SF. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Oct;42(10):999-1024.
 46. McKeage K. Linagliptin: an update of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2014 Oct;74(16):1927-46.
 47. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, Halabi A, Woerle HJ. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Oct;13(10):939-46.
 48. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Emser A, Woerle HJ, von Ey-natten M. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3460-8.

STOP all'obesità con politiche alimentari intelligenti

Smart food policies for obesity prevention

Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, Thow AM, Kain J. *Lancet*. 2015 Jun 13; 385(9985):2410-21. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61745-1

Ilaria Malandrucchio

L'obesità è una patologia dilagante in tutto il pianeta e, nonostante i numerosi sforzi, c'è una grande difficoltà nel controllare e prevenire l'espansione del fenomeno e delle sue conseguenze sulla salute. La prevenzione dell'obesità richiede politiche efficaci, gli autori in questo articolo hanno analizzato come i diversi interventi di politica alimentare messi in atto possano influenzare la prevalenza di questa patologia. Nel lavoro per politiche alimentari si intendono tutte le azioni volte a migliorare la dieta dell'uomo e l'approccio si basa su evidenze che emergono da una vasta gamma di discipline (psicologia, economia, nutrizione e salute pubblica) e si concentra sul consumatore finale individuando, in esso, colui che è in grado di influenzare sia l'offerta che la domanda del mercato in ambito alimentare. L'obiettivo del lavoro è stato quello di identificare quali siano le strategie di intervento migliori relativamente alle politiche alimentari che possano essere efficaci nel prevenire dell'obesità; lo studio pone l'attenzione su uno dei fattori determinanti ossia la dieta.

Le evidenze fin qui disponibili suggeriscono che l'interazione tra le preferenze alimentari umane e l'ambiente in cui queste preferenze vengono apprese, espresse e rivalutate giochi un ruolo centrale nel determinare lo stile alimentare preferito da ogni individuo per la sua dieta quotidiana. Naturalmente intervenire su questo delicato e complesso sistema al fine di condizionarlo positivamente ed orientarlo verso un'alimentazione salutare non è cosa semplice, ma politiche alimentari mirate potrebbero essere efficaci nel guidare le scelte alimentare verso una dieta sana e che prevenga l'obesità. In que-

sta situazione è stata individuata la teoria del cambiamento come metodo utile per capire problemi complessi come l'obesità e per evidenziare i meccanismi attraverso i quali gli interventi dovrebbero portare a cambiamenti specifici e chiarire come questi cambiamenti possano interagire tra di loro. Dall'analisi eseguita è emerso che l'ambiente nel quale le persone vivono ha un ruolo centrale nella teoria del cambiamento, assumendo un ruolo di mediatore tra le preferenze alimentari apprese e i comportamenti assunti (figura 1).

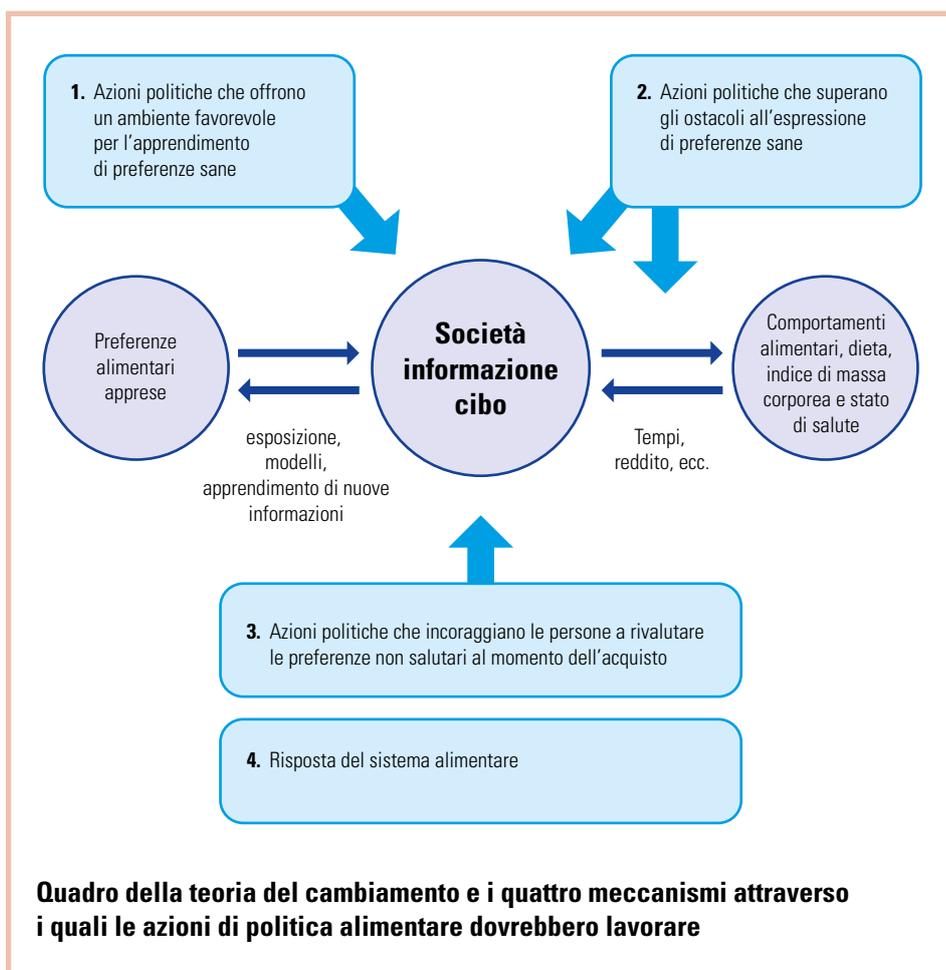


Figura 1

Sono stati identificati quattro meccanismi fondamentali attraverso i quali le politiche alimentari possono influenzare la dieta:

1. creare un ambiente favorevole per l'apprendimento di preferenze alimentari sane
esempi: promuovere l'allattamento al seno, organizzare consulenze nutrizionali per donne in gravidanza, genitori e tate, fare educazione alimentare per bambini, insegnanti e personale dei catering scolastici, limitare la disponibilità di cibi malsani, riformulare gli alimenti in commercio riducendo il contenuto di zuccheri.
2. superare gli ostacoli alla espressione di preferenze salutari
esempi: rendere disponibili cibi sani nelle scuole, promuovere progetti di giardinaggio comunitario, consegna a domicilio di cibi sani per gli anziani, incentivi per i rivenditori che rendono accessibili cibi sani nei quartieri a basso reddito.
Le politiche alimentari dovrebbero mettere in atto azioni che consentano alle popolazioni svantaggiate di superare le barriere così l'espressione di preferenze sane sarebbe un modo relativamente rapido per affrontare le disuguaglianze.
3. incoraggiare le persone a rivalutare le preferenze non salutari soprattutto al momento dell'acquisto
esempio: sussidi alimentari mirati, etichette nutrizionali con simboli che indichino che l'alimento non è salutare.
4. stimolare una risposta positiva del sistema alimentare
quest'ultimo punto prevede che influenzando le scelte dei consumatori finali sia possibile stimolare, indirettamente, in altri protagonisti del sistema alimentare, come ad esempio le aziende, scelte che favoriscano l'assunzione di alimenti salutari da parte delle persone.

Le politiche alimentari efficaci dovrebbero essere sviluppate a supporto delle persone e adattate al meglio alle caratteristiche della popolazione sulla base delle preferenze e delle caratteristiche comportamentali, socio-economiche e demografiche.

Le politiche alimentari possono influenzare la dieta delle persone creando un ambiente favorevole per l'apprendimento delle preferenze salutari

È necessaria una combinazione di più azioni affinché l'intervento sia efficace e il cambiamento sistemico, per questo gli interventi sopra descritti devono essere multidisciplinari e devono prevedere azioni su tre specifiche aree diverse ma complementari tra loro:

1. scuola
2. strumenti economici
3. etichette nutrizionali

Andando poi avanti, le priorità dovrebbero includere azioni politiche globali che creino un ambiente favorevole fin dall'età neonatale e infantile per apprendere da subito le preferenze alimentari sane e farle proprie per il resto della vita. Pianificazioni politiche dovrebbero essere progettate con cura sulla base di una teoria del cambiamento per lavorare verso l'obiettivo a lungo termine di ridurre il tasso di obesità nella popolazione generale.

Il tempo necessario affinché le politiche alimentari diano risultati può variare a seconda delle preferenze e dei comportamentali individuali preesistenti, della situazione socio-economica, delle caratteristiche demografiche. Le politiche alimentari intelligenti possono ambire ad avere un impatto forte e sostanziale sull'obesità a lungo termine; nel frattempo, nel breve e medio termine è necessario sviluppare indicatori precoci che consentano di verificare che si sta lavorando nella direzione giusta.

In conclusione, secondo gli autori, le politiche alimentari hanno un ruolo essenziale nel frenare l'epidemia globale di obesità, ma hanno bisogno di essere ben progettate per raggiungere efficacemente il loro obiettivo di un'alimentazione più sana per tutti. Per avere un risultato equo e sostenibile a lungo termine è necessario attuare politiche globali che creino cibo, informazione e ambienti sociali che costruiscano i presupposti affinché le persone acquisiscano, fin all'età neonatale, preferenze alimentari sane per far sì che la scelta di una dieta sana sia non solo quella più facile da ottenere, ma rappresenti anche la scelta preferita.

Le politiche alimentari efficaci dovrebbero essere adattate al meglio alle caratteristiche della popolazione sulla base delle preferenze, e delle caratteristiche comportamentali, socio-economiche e demografiche.

Accuratezza della dose, facilità d'uso e preferenza del paziente: risultati di uno studio di simulazione che ha comparato tre penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina.

Gian Carlo Tenore

Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli "Federico II", Napoli.

ABSTRACT

Obiettivi:

Scopo del presente studio di simulazione era quello di valutare l'accuratezza della dose, la facilità di utilizzo e la preferenza da parte del paziente per le penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina Humalog® KwikPen™ (KP), Apidra® SoloStar® (SS) and NovoRapid® FlexPen® (FP), per iniezioni di differenti dosi insuliniche (10-15-20 U).

Metodi:

Studio crossover in aperto, con nove sequenze di trattamento randomizzate, che ha visto il coinvolgimento di 100 pazienti. Ogni paziente testava tutte le penne simulando l'iniezione delle tre dosi definite di insulina (10-15-20 U) su un applicatore. A tutti i pazienti veniva poi somministrata una versione adattata allo scopo, del questionario Insulin Device 'Ease of Use' Battery (IDEB). Per la valutazione dell'accuratezza della ripetibilità della dose ogni penna è stata testata alle dosi definite e con tre diverse velocità di infusione (10 U/s, 15 U/s e 20 U/s) attraverso un sistema di test meccanico semiautomatico.

Risultati:

Le penne KP ed FP hanno mostrato valori simili per l'accuratezza della dose per tutti i diversi dosaggi (10 U: 98.9% vs 99.1%; 15 U: 98.7% vs 99.3%; 20 U: 99.5% vs 99.5%, rispettivamente) e più elevati per entrambe rispetto alla penna SS (10 U: 97.3%; 15 U: 97.3%; 20 U: 98.0%). Inoltre KP ed FP sono risultate simili anche per la misurazione della ripetibilità dell'errore della dose e migliori rispetto alla penna SS. Per quanto riguarda l'endpoint primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose", la maggioranza dei pazienti ha scelto la penna KP (71.2%, 95% CI = 66.7–77.6%). La KP è stata scelta dalla maggioranza dei pazienti anche per le altre voci in valutazione "facilità di impugnatura quando premo per iniettare" (68.5%, 95% CI = 62.6–73.5%), "facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico" (70.2%, 95% CI = 65.3–76.8%), e "facilità di utilizzo complessiva" (73.3%, 95% CI = 68.9–79.4%).

Conclusioni:

I risultati del presente studio hanno indicato che Humalog® KwikPen™ (KP) dovrebbe essere preferita ad Apidra® SoloStar® (SS) e NovoRapid® FlexPen® (FP), per iniezioni di diverse dosi di insulina, quando si valutano contemporaneamente accuratezza e ripetibilità della dose e preferenza da parte del paziente.

INTRODUZIONE

I pazienti con diabete che necessitano di terapia insulinica hanno oggi diverse opzioni per la sua somministrazione sottocute tra cui le penne o i flaconi e le siringhe.

Le penne risultano, rispetto a questi ultimi, più vantaggiose per i pazienti sia per quanto riguarda la gestione pratica (es trasporto ed utilizzo) che per l'accuratezza della dose; inoltre sembrano anche essere associate ad una minore esperienza di dolore durante l'iniezione a causa del minor calibro degli aghi che generalmente vengono utilizzati con esse rispetto all'ago della siringa¹.

Studi di esito hanno mostrato come il passaggio dalla terapia insulinica con siringhe a quella con le penne sia risultato associato sia a migliori esiti clinici come una maggiore aderenza terapeutica ed un minor rischio di ipoglicemie² che a costi ridotti e ad un minor utilizzo delle risorse sanitarie^{3,4}.

Diverse esperienze hanno evidenziato come le caratteristiche meccaniche delle penne e le specifiche degli aghi (lunghezza e calibro) possono condizionare l'accuratezza della dose^{5,6,7,8} e la forza di iniezione^{9,10,11,12} delle penne stesse, influenzando quindi anche la facilità di utilizzo ed il comfort del paziente che pratica l'autosomministrazione della dose insulinica^{13,14,15}.

Infine sia diversi studi che dati di pratica clinica hanno suggerito come aspetti del design industriale che possono influenzare l'ergonomia della penna sono in grado di influire in maniera importante sulle dinamiche della forza di iniezione, che sono misure obiettive della fluidità dell'azione e della forza necessarie per praticare un'iniezione, e quindi anche sull'esperienza del paziente nel momento in cui si somministra insulina^{5,9,16,17}.

Scopo del presente studio di simulazione era quello di valutare l'accuratezza della dose, la facilità di utilizzo e la preferenza da parte del paziente per le penne pre-riempite con analoghi rapidi dell'insulina Humalog® KwikPen™ (KP) (insulina Lispro), Apidra® SoloStar® (SS) (insulina Glulisina) e NovoRapid® FlexPen® (FP) (insulina Aspart), per iniezioni di differenti dosi (10-15-20 U) insuliniche

METODI

Popolazione e disegno dello studio

Studio crossover in aperto, con nove sequenze di trattamento randomizzate eseguite nell'arco della stessa giornata.

Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Farmacia dell'Università di Napoli "Federico II".

Sono stati reclutati 100 soggetti (58 uomini e 42 donne) che rispondavano ai seguenti criteri di inclusione: età compresa tra 18-75 anni e che erano disposti a fornire consenso informato scritto. Criteri di esclusione erano una precedente esperienza di utilizzo di penne per insulina, necessità ma non disponibilità di occhiali da vista o lenti oculari, partecipazione ad altro studio clinico nei 30 giorni precedenti, impiego in aziende di marketing, pubblicità, relazioni pubbliche o nei settori farmaceutico e sanitario.

L'esclusione dei soggetti che avevano già avuto una precedente esperienza con penne per insulina è stata decisa per minimizzare il rischio di ricevere giudizi influenzati da questa precedente esperienza. Dopo l'assegnazione ad una delle sequenze di trattamento, ogni soggetto riceveva un training sulle penne.

Non vi è stata alcuna somministrazione di farmaci ai pazienti durante questo studio.

Valutazione dell'accuratezza della dose

L'accuratezza della dose per le penne pre-riempite Humalog® KwikPen™ (KP) (N° lotto C214688), Apidra® SoloStar® (SS) (N° lotto 4F296A) e NovoRapid® FlexPen® (FP) (N° lotto BR70569), è stata valutata con iniezioni simulate attraverso un applicatore per le tre dosi specificate (10-15-20 U).

Le penne pre-riempite sono state utilizzate con gli aghi raccomandati dalle case produttrici: BD Ultra-fine* 31-gauge 5-mm per KP e SS, Novofine 32-gauge 6-mm per FP.

Le penne erano settate per eseguire le iniezioni di insulina con tre diverse velocità di erogazione 10 U/s, 15 U/s e 20 U/s.

Le penne assegnate a ciascuna velocità di erogazione erano testate tre volte con la dose di 10 U, tre volte con la dose di 15 U e tre volte con la dose di 20 U per un totale complessivo di 900 misurazioni.

L'accuratezza della dose è stata valutata con un sistema di misura

semi-automatico associato ad un sistema di controllo automatico per evidenziare potenziali errori causati dall'investigatore; l'accuratezza dello studio è dimostrata dal fatto che nessun errore è stato evidenziato durante la sua esecuzione dai controlli automatici.

Le misurazioni sono state raccolte automaticamente dal sistema di misura semi-automatico.

Un attuttore lineare è stato utilizzato per generare la forza di iniezione fino a completamento della corsa del pistone equivalente alla dose impostata e tale forza è stata mantenuta per altri 6 secondi come da manuale d'uso delle ditte produttrici per simulare l'esecuzione corretta dell'iniezione che dovrebbe garantire il tempo adeguato per la somministrazione di tutta la dose programmata.

La dose somministrata è stata misurata con una siringa di precisione e pesata con una bilancia ad alta precisione Mettler Toledo. L'accuratezza della dose è stata valutata come la differenza media tra la dose impostata sulla penna e quella effettivamente erogata.

Per quanto riguarda la valutazione della facilità di utilizzo e di preferenza del device, in ciascuna fase di studio il paziente ha utilizzato la penna indicata per iniettare insulina nell'applicatore tre volte per ogni dose specifica per quella sequenza.

Valutazione della facilità di utilizzo e della preferenza

Il questionario Insulin Device 'Ease of Use' Battery (IDEB) è stato somministrato ai pazienti durante lo studio per valutare usabilità e preferenza delle penne in analisi (Tab. 1). Il questionario somministrato conteneva solo 4 delle 10 voci del questionario IDEB originale, considerate le più importanti per gli scopi del presente studio. A ciascuna voce del questionario era attribuito un punteggio secondo una scala da 1 a 7 con 1 che rappresentava il valore peggiore "non sono per niente in accordo" e 7 quello migliore "sono pienamente d'accordo". Pertanto punteggi più alti indicavano una performance migliore per il dispositivo in uso in termini di accettazione e facilità d'uso.

Analisi statistica

Il calcolo del campione dello studio è stato eseguito sulla base dell'endpoint primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose" assumendo una differenza attesa in termini di preferenza per un device verso gli altri superiore al 60% con un livello di potenza statistica dell'80%. Il livello di significatività (α) è stato stabilito al 95% in tutti i casi ($P < 0.05$).

VOCI SELEZIONATE

Prego, esprima con un voto da 1 a 7 il suo grado di accordo alle seguenti affermazioni*

"facilità di spingere per iniettare la mia dose"

"facilità di impugnatura quando premo per iniettare"

"facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico"

"facilità di utilizzo complessiva"

* 1 = non sono per nulla d'accordo; 2 = non sono d'accordo; 3 = sono poco d'accordo; 4 = né in accordo né in disaccordo; 5 = sono poco d'accordo; 6 = sono d'accordo; 7 = sono completamente d'accordo.

Struttura del questionario Insulin device 'Ease of use' battery (IDEB) adattato agli specifici scopi del presente studio

Tabella 1

Tutti i risultati dello studio, quando non diversamente indicato, sono stati espressi come media \pm deviazione standard (SD) di almeno 5 misurazioni ripetute. L'analisi statistica dei dati è stata effettuata utilizzando il test T di Student o l'ANOVA a 2 vie seguiti dal test di comparazione multipla di Tukey-Kramer per valutare differenze significative tra coppie di medie.

RISULTATI

Tutte le penne testate hanno mostrato una erogazione della dose più bassa rispetto alla dose teorica che era stata programmata (Tab. 2) e per tutte e tre l'accuratezza media era massima per la dose di insulina più alta rispetto alle altre due dosi: 99.0% per 20 U vs 98.5% per 15 U e 98.1% per 10U ($P < 0.05$ 20 U vs 15 U e 10 U) (Table 2). KP e FP hanno rivelato una accuratezza simile per tutti i diversi dosaggi (10 U: 98.9% vs 99.1%; 15 U: 98.7% vs 99.3%; 20 U: 99.5% vs 99.5%, rispettivamente – $P = NS$) e per entrambe più elevata rispetto alla penna SS (10U: 97.3%; 15U: 97.3%; 20U: 98.0% - $P < 0.05$ vs KP e FP). La tabella 3 riporta i dati relativi alle misurazioni della ripetibilità dell'errore della dose; anche in questo caso KP e FP hanno mostrato valori simili e più bassi rispetto alla penna SS per qualsiasi dose testata.

I risultati de questionario IDEB sono mostrati in tabella 4. Per quan-

to riguarda l'end point primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose" una percentuale significativamente maggiore di individui ha indicato la penna KP rispetto alle altre due (71.2%, 95% CI = 66.7–77.6% - $P < 0,05$ vs FP e SS). Una maggioranza statisticamente significativa di pazienti, tra coloro che hanno chiaramente espresso una preferenza per uno dei tre device, preferiscono la KP anche per i parametri secondari "facilità di impugnatura quando premo per iniettare" (68.5%, 95% CI = 62.6–73.5% - $P < 0,05$ vs FP e SS), "facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico" (70.2%, 95% CI = 65.3–76.8% - $P < 0,05$ vs FP e SS), e "facilità di utilizzo complessiva" (73.3%, 95% CI = 68.9–79.4% - $P < 0,05$ vs FP e SS).

DISCUSSIONE

Dati sperimentali derivati da studi di ingegneria che comparano penne per insulina, con differenti combinazioni di quantità della dose, velocità della dose e tipo di aghi utilizzati, possono fornire un giudizio più completo e più oggettivo relativamente alle reali caratteristiche tecniche delle penne stesse.

Gli studi clinici che valutano i giudizi riportati dai pazienti relativamente all'esperienza di utilizzo del device possono evidenziarne le criticità d'uso e la preferenza. La combinazione di dati da questi due tipi di esperienze, dando un quadro più completo, può essere di

Dose iniettata	Humalog® KwikPen™	Apidra® SoloStar®	NovoRapid® FlexPen®
10	9.89 \pm 0.13 ^{a,b}	9.73 \pm 0.11 ^a	9.91 \pm 0.11 ^b
15	14.8 \pm 0.10 ^a	14.6 \pm 0.10 ^b	14.9 \pm 0.10 ^a
20	19.9 \pm 0.11 ^a	19.6 \pm 0.12 ^a	19.9 \pm 0.10 ^a

Dati sono presentati come medie \pm SD
^{ab} I valori medi nelle righe sono statisticamente differenti all'analisi di comparazione multipla eseguita con il metodo Tukey-Kramer. ($P < 0.05$).

Accuratezza della dose iniettata per le tre penne analizzate

Tabella 2

LIVELLO DI ERRORE (%)			
Dose iniettata (U)	Humalog® KwikPen™	Apidra® SoloStar®	NovoRapid® FlexPen®
10	2.18 ± 0.1 ^a	3.14 ± 0.2 ^b	2.08 ± 0.1 ^a
15	2.26 ± 0.0 ^a	4.38 ± 0.3 ^b	2.16 ± 0.0 ^a
20	3.22 ± 0.1 ^a	4.43 ± 0.3 ^b	3.30 ± 0.2 ^a

Dati sono presentati come medie ± SD
^{a,b} I valori medi nelle righe sono statisticamente differenti all'analisi di comparazione multipla eseguita con il metodo Tukey-Kramer. (P < 0.05)

Livello di errore (%) nella ripetizione della dose per le tre penne considerate

Tabella 3

PREFERENZA (%)			
Esperienza	Humalog® KwikPen™	Apidra® SoloStar®	NovoRapid® FlexPen®
"facilità di spingere per iniettare la mia dose"	71.2%*	12.3%	16.5%
"facilità di impugnatura quando premo per iniettare"	68.5%*	12.1%	19.4%
"facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico"	70.2%*	13.6%	16.2%
"facilità di utilizzo complessiva"	73.3%*	11.4%	15.3%

* P<0,05 per KP vs FP e SS

Percentuale di pazienti che hanno chiaramente espresso una preferenza per una penna, secondo le risposte al questionario IDEB (95% CI)

Tabella 4

supporto al medico nella scelta del device ottimale per rispondere alle esigenze di uno specifico paziente.

Questo studio riporta una comparazione della accuratezza e della ripetibilità della dose di tre penne per insulina, KwikPen; FlexPen e SoloStar, preriempite con analoghi rapidi. Le penne sono state testate con differenti dosaggi di insulina 10U, 15U e 20U.

Sebbene tutte le penne, come da standard produttivi, presentino una certificazione ISO per quanto riguarda accuratezza e ripetibilità della dose, lo studio ha evidenziato differenze significative tra i vari device con KwikPen e FlexPen che sono risultate simili per quanto riguarda questi due parametri ma superiori per entrambi rispetto a SoloStar.

L'analisi delle discordanze tra dose teorica, ossia quella programmata, e dose erogata ha mostrato come l'errore si riduca all'aumentare della dose stessa, minimizzando i rischi correlati all'incaccuratezza residua.

Oltre ai dati ingegneristici, questo studio di comparazione riporta anche i risultati della valutazione delle penne da parte dei pazienti in accordo a diverse voci di facilità di utilizzo, contenute nel questionario IDEB.

Una maggioranza statisticamente significativa di pazienti ha preferito la KP rispetto alle altre per tutte le voci di facilità di utilizzo analizzate. Questa preferenza permane anche quando si considerino tutte queste voci in un unico indicatore composito che tiene conto dello score più alto per ogni singola voce.

Sebbene la valutazione della forza di iniezione non fosse in scope con il presente studio e pertanto non siano state eseguite apposite misurazioni, possiamo ipotizzare che la risposta favorevole per KP relativamente all'end-point primario "facilità di spingere per iniettare la mia dose" sia legata primariamente al fatto che KP è più morbida e richiede una forza di iniezione inferiore a FP 8.

Dall'analisi dei singoli item del questionario, sembra inoltre che KwikPen possa meglio contribuire ad un miglioramento della qualità della vita del paziente, infatti è la penna che ha ottenuto il punteggio più alto per la voce "facilità di utilizzo quando sono in un luogo pubblico". Questa voce chiaramente esprime l'attitudine del paziente a condividere la propria condizione con le persone che

incontra nella sua vita (anche a far presente la malattia in un luogo pubblico) e quindi poter fornire uno strumento che semplifica la gestione di uno dei momenti più cruciali di questa condivisione, ossia l'iniezione di insulina, può costituire un importante aiuto per migliorare la qualità della vita.

KP rimane la penna di scelta anche quando viene fatta la domanda diretta a quei pazienti che avevano chiaramente espresso una evidente preferenza per una penna rispetto alle altre due sulla base delle loro risposte al questionario.

Questi risultati possono far concludere che KP sia la penna preferita dalla maggioranza dei pazienti al loro primo approccio alle penne per insulina.

Pur con le limitazioni legate alla sua struttura di studio di simulazione (di seguito evidenziate), questo studio ha un suo importante punto di forza nella consistenza dei suoi risultati rispetto a precedenti esperienze che riportavano la preferenza dei pazienti per KwikPen rispetto a FlexPen ed alla terapia tradizionale con siringhe; non sono disponibili invece precedenti comparazioni tra KP ed SS. Uno studio di simulazione condotto da Ignaut e coll, attraverso iniezioni con differenti dosi di insulina in un applicatore, ha mostrato come una maggioranza statisticamente significativa di pazienti preferiva KP (89%, 95% CI 84–93%) rispetto a FP.

La KP veniva anche preferita rispetto alla iniezione con flacone e siringhe per quanto riguarda qualità e stile del device, discrezione e convenienza, uso in pubblico, facilità di apprendimento ed utilizzo, affidabilità nell'erogazione della dose e grado di soddisfazione generale¹⁵.

Il design e le performance di KP rispetto a FP sono state valutate in uno studio ingegneristico di benchmark¹⁷ che andava ad analizzare la forza di spinta media e la variabilità della forza di spinta per due differenti dosaggi (30 U e 60 U) e due differenti velocità di iniezione (10 U/s e 6.6 U/s). KP ha mostrato valori staticamente più bassi rispetto a FP per quanto riguarda la forza richiesta per l'iniezione e la variabilità della forza stessa tra diverse iniezioni. Inoltre l'accuratezza della dose, sebbene in maniera non statisticamente significativa, è risultata più alta in un numero maggiore di soggetti che utilizzavano KP rispetto a quelli che utilizzavano FP.

Rispetto agli studi sopracitati, questo studio aggiunge un elemento

di originalità e di ulteriore valore a queste esperienze per il fatto che analizza dati ingegneristici e di preferenza del paziente per tutti e tre i tipi di penne preriempite con analoghi rapidi.

Infine i risultati del questionario possono suggerire anche dei risvolti in termini di controllo metabolico. Varie esperienze hanno mostrato in passato come l'introduzione delle penne abbia incrementato l'aderenza terapeutica e questo si sia poi tradotto in un miglioramento del controllo metabolico rispetto alle siringhe. In particolare lo studio di Schwartz et al¹⁹ ha evidenziato che l'utilizzazione di KwikPen era associata ad un miglioramento del controllo glicemico rispetto alle siringhe. I pazienti che hanno partecipato allo studio hanno evidenziato un elevato livello di preferenza per KP nelle voci legate alla facilità di utilizzo ed accettazione, elementi che sono alla base dell'aderenza terapeutica e quindi è possibile ipotizzare che KP possa avere dei vantaggi anche in termini di controllo metabolico. Questo studio come precedentemente anticipato, ha anche delle limitazioni che sono intrinseche alla sua natura e comuni a questo tipo di esperienze.

Si tratta infatti di uno studio in aperto perché le differenze di aspetto, dimensioni e funzionalità delle penne, non hanno permesso di blindare il tipo di device ai soggetti partecipanti. Per ridurre al minimo il potenziale bias introdotto dalla non blindatura, non erano ammissibili allo studio tutti quei pazienti con professioni che potenzialmente potessero indirizzare a priori la preferenza verso una penna rispetto alle altre sia per potenziali precedenti esperienze con le stesse o per interessi personali (es marketing, settore farmaceuti-

co, etc). Sempre al fine di ridurre il bias di giudizio sono stati esclusi dallo studio quei pazienti che avevano già avuto in passato una precedente esperienza con una penna per insulina.

Un'ulteriore limitazione è che il presente è uno studio di simulazione, in cui i pazienti simulavano l'iniezione di insulina in un applicatore, che rappresenta solo una approssimazione della auto-iniezione che avviene in realtà nei soggetti con diabete in trattamento insulinico. Tuttavia questa metodica è imposta dalla necessità di misurare l'accuratezza della dose, misura che può essere fatta solamente con strumenti meccanici.

Infine non sono stati valutati gli effetti di dosi elevate di insulina (es >40 U bolo) e quindi non è possibile derivare una conclusione generale per tutti i dosaggi; tuttavia nel presente studio sono stati appositamente considerati dosaggi in un range che rispecchia in maniera più adeguata la realtà della terapia insulinica in Italia e quindi di maggior interesse per la pratica clinica.

CONCLUSIONI

I risultati del presente studio indicano che, quando vengono presi in considerazione contemporaneamente i parametri obiettivi come l'accuratezza e la ripetibilità della dose, e quelli soggettivi legati all'esperienza del paziente come la facilità di utilizzo e la preferenza, - Humalog® KwikPen™ (KP) dovrebbe essere preferita ad Apidra® SoloStar® (SS) e a NovoRapid® FlexPen® (FP), per la iniezione di diversi dosaggi di insulina.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Bohannon NJ. Insulin delivery using pen devices. Simple-to-use tools may help young and old alike. *Postgrad Med* 1999; 106:57–8, 61–64, 68.
2. Cobden D, Lee WC, Balu S, et al. Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2007; 27:948-62.
3. Davis EM, Christensen CM, Nystrom KK, et al. Patient satisfaction and costs associated with insulin administered by pen device or syringe during hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:1347-57.
4. Pawaskar MD, Camacho FT, Anderson RT, et al. Health care costs and medication adherence associated with initiation of insulin pen therapy in Medicaid-enrolled patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2007; 29:1294-305.
5. Toraiishi K, Yuizono Y, Nakamura N, et al. Force requirements and insulin delivery profiles of four injection devices. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:629-35.
6. Pfützner A, Reimer T, Hohberg C, et al. Prefilled insulin device with reduced injection force: patient perception and accuracy. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2545-9.
7. Hänel H, Weise A, Sun W, et al. Differences in the dose accuracy of insulin pens. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:478-81.
8. Ignaut DA, Opincar M, Lenox SM. FlexPen and KwikPen prefilled insulin devices: a laboratory evaluation of ergonomic and injection force characteristics. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2:533-7.
9. Clarke A, Spollett G. Dose accuracy and injection force dynamics of a novel disposable insulin pen. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4:165-74.
10. Rissler J, Jørgensen C, Hansen MR, et al. Evaluation of the injection force dynamics of a modified prefilled insulin pen. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:2217-22.
11. Asakura T, Seino H, Kageyama M, et al. Evaluation of injection force of three insulin delivery pens. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10:1389-93.
12. Owens DR. Study to compare the injection force required for the following insulin pen devices: Lilly disposable pen, Novo FlexPen, and SoloStar. *J Diabetes Sci Tech* 2007; 1:A134.
13. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, et al.; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25:2836-48.
14. Molife C, Lee LJ, Shi L, et al. Review: assessment of patient reported outcomes of insulin pen devices versus conventional vial and syringe. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11:529-38.
15. Ignaut DA, Schwartz SL, Sarwat S, et al. Comparative device assessments: KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen. *Diabetes Educ* 2009; 35:789-98.
16. Liepmann D. Analysis: Actuation force requirements for glucose pens. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7(4):636-7.
17. Ignaut DA, Opincar MR, Clark PE, et al. Engineering study comparing injection force and dose accuracy between two prefilled insulin injection pens. *Curr Med Res Opin* 2009b; 25:2829-33.
18. Schwartz S, Ignaut DA, and Bodie JN. Humalog KwikPen: An insulin-injecting pen designed for ease of use *Expert Review of Medical Devices* 2010; 7:

Nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2

Prendersi cura del paziente oggi, pensando al suo domani



Trajenta[®]
linagliptin

Jentaduetto[®]
linagliptin/metformina cloridrato

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse Prezzo € 61,90

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg compresse rivestite con film- 56 compresse Prezzo € 61,90

Classificazione ai fini della fornitura:

Medicinali in classe A soggetti a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti (RRL).

Prescrizione dei medicinali soggetta a piano terapeutico unico, disponibile sul sito istituzionale dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

UN
TRATTAMENTO
ADATTO A

ME

PREZZO 28 compresse rivestite con film

Jardiance 10mg 59,22€

Jardiance 25mg 59,22€

Prezzo al pubblico al netto delle riduzioni di legge

Medicinale in Classe A.
Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: Internista - Endocrinologo - Geriatra (RRL). Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi - piano terapeutico (PT).

Jardiance® 
(empagliflozin)