

Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

www.beyondglycemia.com

Anno I - N. 1, 2012
ISSN 2279-9729

EDITORIALE

3

a cura del Board Scientifico

LEADING ARTICLE

Diabete, ipertensione e danno renale

Paola Fioretto, Roberto Pontremoli

AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5

Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Dosing in Pump-Treated Patients with Type 1 Diabetes: A Clinical Guide
Allen B. King, M.D.

Alessio Filippi

7

Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans
Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA

Angelo Cignarelli

9

Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis
Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J.

Riccardo Candido

11

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials
Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL

Ilaria Dicembrini

13

Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans
Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, van der Krieken S, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MKC, Kunz I, Schrauwen-Hinderling VB, Blaak EE, Auwerx J

Marta Letizia Hribal

Beyond Glycemia

Anno I - N. 1, 2012

Periodico trimestrale a carattere scientifico

Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
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
Giorgio Sesti
Roberto Trevisan

Board Specialisti Giuseppe Paolisso
Roberto Pontremoli
Paolo Verdecchia

Redazione Scientifica Riccardo Candido
Angelo Cignarelli
Ilaria Dicembrini
Patrizia Di Fulvio
Alessio Filippi
Angelica Galli
Marta Letizia Hribal
Cecilia Morgantini
Eleonora Russo

Redazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione Sinergie Edizioni Scientifiche S.r.l.

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

Tiratura 4.000 copie

Gentile Lettore,

allegato a questo primo numero della rivista, troverà una cartellina Beyond Glycemia "Raccolta Editoriale".

L'invio di questa cartellina è stato pensato per fornirLe un raccoglitore utile ad archiviare i leading article che troverà nelle otto pagine centrali di ogni numero.

Sperando di averLe fornito un utile strumento, Le auguriamo buona lettura.

L'editore

Copyright ©2012 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

EDITORIALE

BEYOND GLYCEMIA numero 1. Ma si sentiva il bisogno di un ennesimo journal sul Diabete? Probabilmente no. E questo infatti non è un "journal" in senso tradizionale, bensì la parte cartacea di un progetto ampio ed ambizioso che si propone come uno stimolo ed un ausilio all'aggiornamento scientifico, ma soprattutto alla riflessione clinica ed alla implementazione di sistemi di cura corretti e ragionati. Questo spirito è già insito nel titolo del progetto: BEYOND GLYCEMIA, al di là della glicemia. Perché, per banale che sia ripeterlo, l'iperglicemia è solo uno tra i tanti nemici da battere nel paziente diabetico. Inoltre, sappiamo oggi che i target del controllo glicemico non possono essere uguali per tutti e che, soprattutto, i mezzi usati per raggiungere i target possono "pesare" più dei target stessi al fine degli outcome della malattia.

Il progetto BEYOND GLYCEMIA rappresenta allora una nuova maniera di interazione all'interno della comunità diabetologica e tra questa e le molteplici altre discipline spesso ampiamente coinvolte nella gestione del paziente diabetico. I fogli che avete tra le mani sono l'avanguardia "hard copy" di un sito web attivo dal 30 aprile 2012: gli spunti e gli approfondimenti sia cartacei che telematici rappresentano a loro volta l'ossatura di un programma formativo che si sostanzierà anche di incontri di formazione continua diffusi capillarmente sul territorio e di iniziative di Formazione a Distanza attraverso il sito web.

Il cartaceo di cui oggi leggete il primo numero uscirà con frequenza trimestrale e conterrà un ampio review article centrato su un argomento di attualità scientifica e redatto da uno o più riconosciuti esperti della materia trattata accanto ad alcuni riassunti in italiano di articoli pubblicati di recente sulla letteratura internazionale, selezionati dal board di redazione perché particolarmente interessanti relativamente agli scopi che il progetto Beyond Glycemia si prefigge. Di queste pubblicazioni sarà mantenuto archivio nel sito web, dove saranno presenti anche: recensioni in pillole di altri recentissimi articoli della letteratura; commenti puntuali ad eventuali rilevanti comunicazioni delle Agenzie Regolatorie, delle Autorità della Salute, etc; casi clinici virtuali; "gadget" telematici (calcolatori del rischio cardiovascolare o del filtrato glomerulare, link a prontuari farmaceutici, a note ministeriali, etc); altri strumenti di approfondimento che verranno man mano aggiunti. Ovviamente, nel sito web saranno sempre presenti gli annunci degli eventi di formazione legati al progetto BEYOND GLYCEMIA, sia residenziali che telematici.

In conclusione, con BEYOND GLYCEMIA parte un journal con caratteristiche da sito web legato ad un sito web con alcune caratteristiche da journal: cominciamo quindi oggi con Voi un dialogo articolato e sviluppato su più piani, che speriamo risulti vivace, costruttivo, interessante, ma anche agile e divertente. Buona Lettura e Buona Navigazione.

Il Board Scientifico

Continuous Glucose Monitoring-Guided Insulin Dosing in Pump-Treated Patients with Type 1 Diabetes: A Clinical Guide

Allen B. King, M.D.

J Diabetes Sci Technol 2012;6(1):191-203

Alessio Filippi

Questo lavoro rivaluta le formule di titolazione delle dosi di insulina nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DM1) in terapia in pompa di insulina, elaborate agli inizi del 2000 dal gruppo di Davidson e Bode, alla luce delle informazioni ottenute da 2 settimane di monitoraggio glicemico continuo (CGM), strutturato in modo professionale.

Gli autori dimostrano come il fabbisogno di insulina basale giornaliera (TBD) ammonti ad uno 0.2 U/Kg (anziché a 0.3 U/Kg) e che la quota di basale teorica non dovrebbe superare il 40% del fabbisogno totale (TDD) rispetto al 50-50% attualmente in uso. Questo si traduce in una maggior quota di insulina da destinare ai boli prandiali e conseguentemente ad una riduzione del rapporto insulina/carboidrati (ICR) che scenderebbe da un valore di 450/TDD (=fabbisogno insulinico giornaliero totale) al valore di 300/TDD e ad una riduzione del fattore di correzione stesso (FC), in cui si dovrebbe considerare il rapporto 1500/TDD (attualmente utilizzato per i calcoli con l'insulina regolare), anziché di 1700/TDD tutt'ora invalso quando si consideri l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina.

La vera novità di queste formule consiste però nella possibilità di ricavare l'ICR a partire dal valore della dose di insulina basale (100/TBD) oppure da quello del FC (ICR=FC/4.5) e viceversa (FC=4.5 x ICR).

Utilizzando queste formule gli autori sostengono

che i risultati ottenuti con il CGM siano esatti nel 70% dei casi, con un range che differisce da fattore a fattore e che può essere però anche molto elevato: nel caso dell'ICR ricavato dalla TBD infatti, il 70% dei valori calcolati saranno esatti all'interno di un range che varia da un -13% a un +49% rispetto al dato atteso. Questo ampio margine riflette una sommatoria di errori che includono la bontà del dato dell'autocontrollo glicemico (SMBG) che ha un margine di errore del 10-20%, l'effetto dell'insulina (+/-10% di variabilità), e dall'errore nel counting dei CHO che ammonta ad un altro +/-20%.

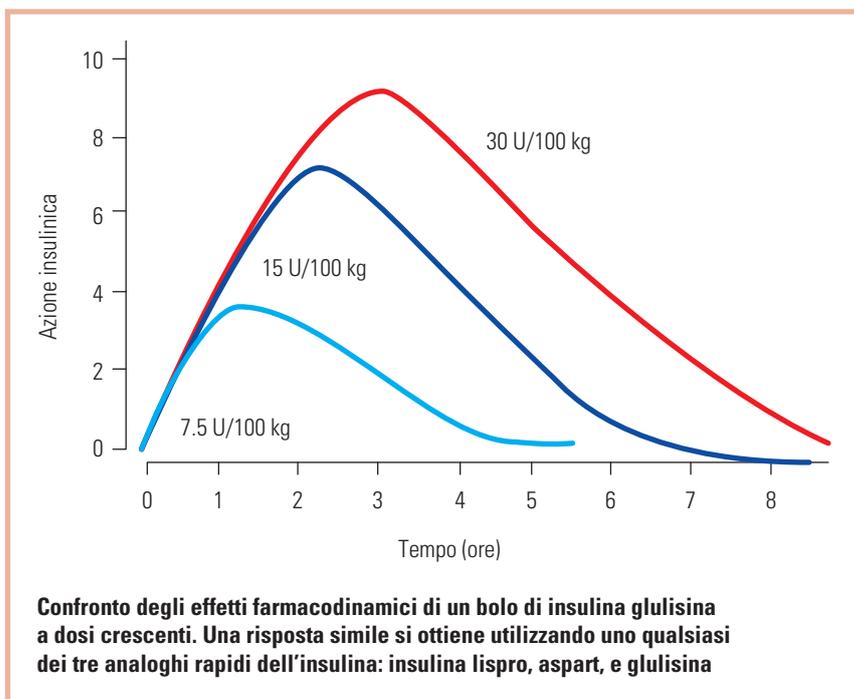


Figura 1

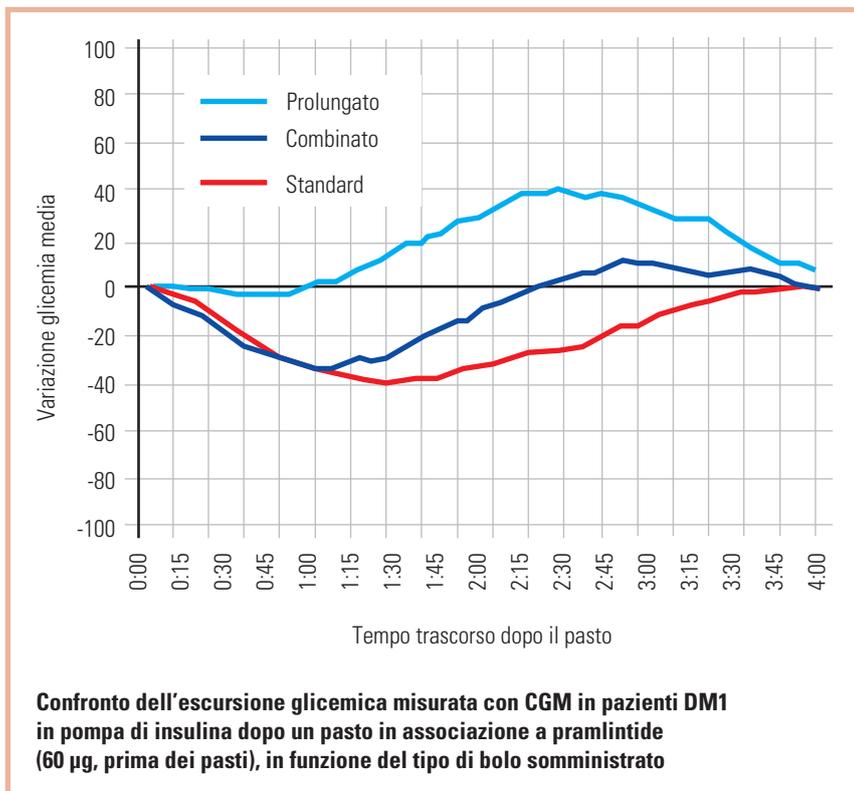


Figura 2

Viene quindi mostrata la diversa rapidità nell'assorbimento del bolo di insulina in funzione dell'entità dello stesso, evidenziata grazie al CGM: come si può vedere dalla figura 1, per un soggetto di 100 Kg solo un bolo di 15 U ha quella cinetica a scomparsa del 50% alla seconda ora e pressoché completa nelle 4 ore successive alla somministrazione, che ribadiamo spesso ai nostri pazienti ambulatoriali.

Non si può invece dire altrettanto per il bolo di 7.5 U, che viene in realtà assorbito molto prima delle 4 ore, oppure per il bolo di 30 U il cui assorbimento si può dire completo solo verso l'8ª ora: credo che questo possa rendere ragione di una buona parte di quegli episodi ipoglicemici che vediamo verificarsi nei pazienti dopo boli cospicui, magari corretti tardivamente per persistenza di iperglicemia.

Fattori determinanti l'esito del CGM sono l'accurata selezione del paziente, la compliance ad una dieta a contenuto fisso di CHO, l'accuratezza dell'automonitoraggio glicemico e l'adeguata calibrazione del CGM, l'individuazione di target glicemici appropriati

per il paziente e la verifica della correttezza della basale con l'omissione dei pasti in modo seriato in tre giorni consecutivi (cena→pranzo→colazione). Vengono infine fornite indicazioni pratiche su come modificare l'infusione basale quando vi sia un chiaro trend di aumento o di diminuzione della glicemia in una certa fascia oraria di 2 o più giorni consecutivi: gli autori propongono ad esempio di sottrarre dal valore del picco lontano dai pasti il valore dell'obiettivo glicemico, di dividerlo per il FC, e di dividere ulteriormente il risultato ottenuto per 5: in questo modo si ottiene l'entità di basale oraria che devo aumentare, a partire da un'ora prima dell'inizio dell'aumento della glicemia se la variazione è inferiore alle 0.5 U/h, o prima ancora se maggiore. Un discorso analogo si può fare per la rivalutazione dell'ICR e del FC alla luce di un chiaro trend, in questo caso post-prandiale.

Da notare infine che quando si consideri l'assunzione di un pasto misto in associazione con pramlintide (un amilino-mimetico), il bolo di insulina più adeguato nel controllo glicemico sarebbe il bolo

combinato, ovvero la combinazione appunto di una quota somministrata immediatamente, variabile tra il 50-70% dell'insulina prevista per quel pasto e il restante 30-50% somministrato nelle 3 ore successive. Come si può vedere nella figura 2, questo bolo consente infatti una variazione non superiore al 20% rispetto al valore glicemico pre-prandiale o al proprio target glicemico nelle 2-4 ore successive.

Non sono riportati i dati sulla numerosità del campione dai quali sono state ricavate le formule, né sulle loro caratteristiche antropometriche: considerando la prevalenza dell'obesità nella popolazione americana, questo potrebbe aver giocato un ruolo importante, ad esempio nella maggior richiesta di insulina prandiale rispetto a quella basale.

Resta quindi da vedere se questi dati siano estrapolabili anche sulla nostra tipologia di pazienti, e, con gli opportuni accorgimenti, essi possano risultare di una qualche utilità anche nella maggioranza dei DM1 che sono in terapia multi-iniettiva.

Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1-stimulated postprandial insulin secretion in humans

Salehi M, Pigeon RL, D'Alessio DA
Diabetes. 2011 Sep;60(9):2308-14

Angelo Cignarelli

In seguito alla diffusione pandemica dell'obesità, il ricorso alla chirurgia bariatrica per indurre perdita di peso è diventato un approccio sempre più comune. La ricostruzione esofago-digiunale su ansa ad Y secondo Roux è un intervento di bypass gastrico (BG) associato ad una perdita di peso notevole e durevole, ed è stato riportato indurre remissione quasi completa dal diabete mellito nell'arco di pochi giorni, persino prima di qualsiasi significativa perdita di peso. I meccanismi alla base di questi importanti effetti metabolici, non sono ancora pienamente compresi; ciò che è evidente è una esaltata risposta insulinica in seguito ad ingestione del pasto in seguito all'intervento chirurgico. È noto anche che la secrezione di insulina post-prandiale è promossa dall'azione degli ormoni incretinici rilasciati dal tratto gastrointestinale, particolarmente dal GLP-1 e GIP, e che i soggetti sottoposti a BG mostrano concentrazioni plasmatiche di GLP-1 più elevate. Questi risultati sono alla base di un'ipotesi diffusa, ma non ancora provata, secondo cui l'aumentata secrezione di GLP-1 è responsabile del miglioramento dell'omeostasi glicemica dopo BG. Tuttavia, negli ultimi anni si è assistito ad un crescente numero di segnalazioni di gravi ipoglicemie iperinsulinemiche che si verificano in pazienti, anche molti anni dopo BG. Queste osservazioni sollevano la questione se un amplificato effetto del GLP-1, causato sia da livelli plasmatici più elevati o da una maggiore sensibilità al peptide, possa essere una delle cause della

sindrome dell'ipoglicemia post-BG. Pertanto, **l'obiettivo primario di questo studio è stato quello di chiarire il ruolo dell'azione del GLP-1 sulla secrezione ormonale insulinare post-prandiale dopo un intervento chirurgico di bypass gastrico Roux-en-Y.**

A tal fine gli autori di questo studio hanno reclutato:

- 10 pazienti asintomatici (Asint-BG) con precedente BG che non avessero presentato alcun sintomo di ipoglicemia dopo l'intervento chirurgico.
 - 12 pazienti (Ipo-BG) che, 2-5 anni dopo il loro intervento, avevano mostrato **ipoglicemie ricorrenti** definite da eventi che includevano la presenza della triade di Whipple (capillare livello di glicemia < 50 mg/dl associata a sintomi di ipoglicemia, risolti con l'assunzione di carboidrati).
 - 10 soggetti di controllo con normale tolleranza al glucosio e mai sottoposti ad un intervento chirurgico a carico del tratto gastrointestinale.
- I tre gruppi erano confrontabili per età, distribuzione del sesso, BMI, perdita di peso post-BG e livelli a digiuno di glicemia, insulinemia, GLP-1, glucagone, e sensibilità insulinica.

I soggetti sottoposti a BG venivano sottoposti ad un test di tolleranza al pasto (TTP) che consisteva nel consumo di un pasto liquido standard (350 kcal) e successivi prelievi ematochimici fino a 180 min.

Inoltre, tutti i soggetti venivano sottoposti a due esperimenti di clamp iperglicemico abbinato a TTP intervallati da una settimana: dopo 30' dall'infusione di glucosata al 20%, al fine di determinare una glicemia

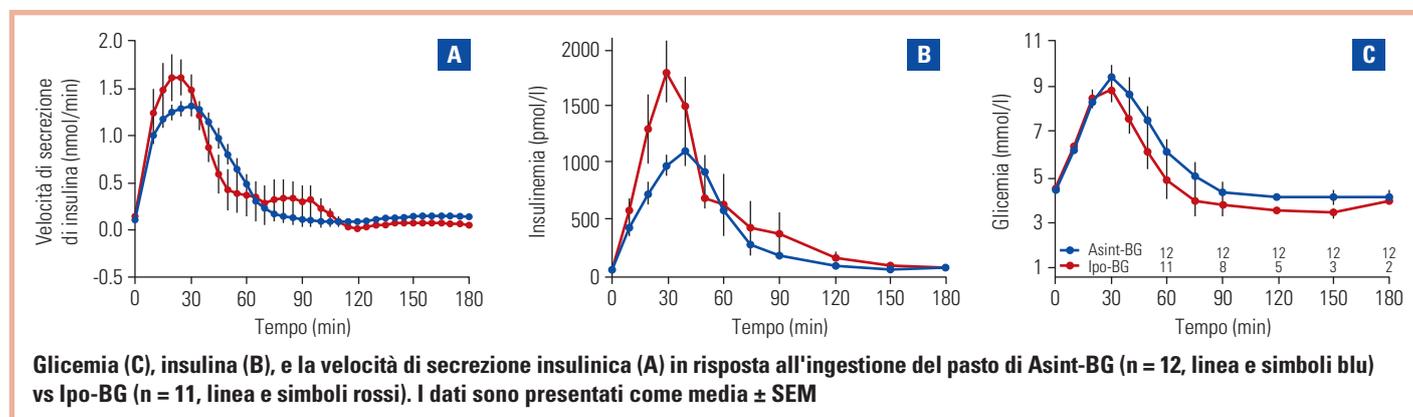


Figura 1

stabile tra 140 e 160 mg/dl, ciascun paziente riceveva un'infusione di exendin-(9-39) (Ex-9) o soluzione salina come controllo. L'impiego di Ex-9, uno specifico antagonista recettoriale del GLP-1 (GLP-1R), è stato utilizzato per verificare l'ipotesi secondo la quale l'aumentata secrezione insulinica BG-associata fosse mediata da un aumento dell'azione del GLP-1 e per determinare se l'eventuale aumentata azione del GLP-1 fosse causa di una esagerata stimolazione β -cellulare nei soggetti con ipoglicemia post-BG. In seguito al **test di tolleranza al pasto**, gli autori mettevano in evidenza che, mentre i valori medi del picco glicemico dopo l'ingestione pasto non differivano tra i due gruppi BG (Fig. 1), il gruppo **Ipo-BG** mostrava:

- una media di nadir glicemico significativamente più bassa (Asint-BG: 63 ± 5 mg/dl e Ipo-BG: 41 ± 5 mg/dl)
- un tempo significativamente inferiore per raggiungere il nadir (Asint-BG 128 ± 43 min vs Ipo-BG 95 ± 30 min)
- una risposta β -cellulare (indice insulinogenico) significativamente aumentata dopo l'ingestione del pasto (Asint-BG: 195 ± 28 vs Ipo-BG: 455 ± 100) (Fig.1).

Durante gli esperimenti di clamp abbinato al TPP, la **risposta del GLP-1** all'ingestione del pasto era significativamente maggiore nei soggetti BG rispetto ai soggetti di controllo, ed era significativamente più alta nel gruppo Ipo-BG rispetto al gruppo Asint-BG.

Tuttavia, sebbene i soggetti Ipo-BG mostrassero un'aumentata secrezione postprandiale di GLP-1 rispetto ai soggetti Asint-BG, non vi era alcuna differenza significativa per quanto riguardava l'effetto incretinico del GLP-1 sulla secrezione β -cellulare tra i due gruppi BG. Infatti, durante l'esperimento di clamp, la **risposta insulinica** in seguito all'ingestione del pasto mostrava un picco più precoce ed accentuato nei pazienti BG rispetto ai soggetti di controllo, ma nessuna differenza significativa tra il gruppo Asint-BG e Ipo-BG (Fig. 2).

Sulla base di questi risultati, gli autori suggeriscono che la chirurgia bariatrica ed in particolare il BG Roux-en-Y possa determinare un aumento della secrezione e dell'azione del GLP-1, effetti che in parte possono contribuire alle modifiche del metabolismo glicidico nei pazienti-BG. Tuttavia, l'effetto esaltato del GLP-1 sulla secrezione di insulina non sembra essere l'unico fattore per lo sviluppo della sindrome ipoglicemica post-BG; la notevole differenza tra la velocità di secrezione insulinica nei soggetti-BG rispetto ai soggetti di controllo sembra essere limitata esclusivamente al periodo post-prandiale e in questo studio non è risultata statisticamente distinguibile tra soggetti con e senza ipoglicemia. Pertanto, gli autori concludono che l'aumento della secrezione insulinica GLP-1 stimolata contribuisce significativamente all'aumento della secrezione insulinica nei soggetti BG senza tuttavia essere causa di ipoglicemie.

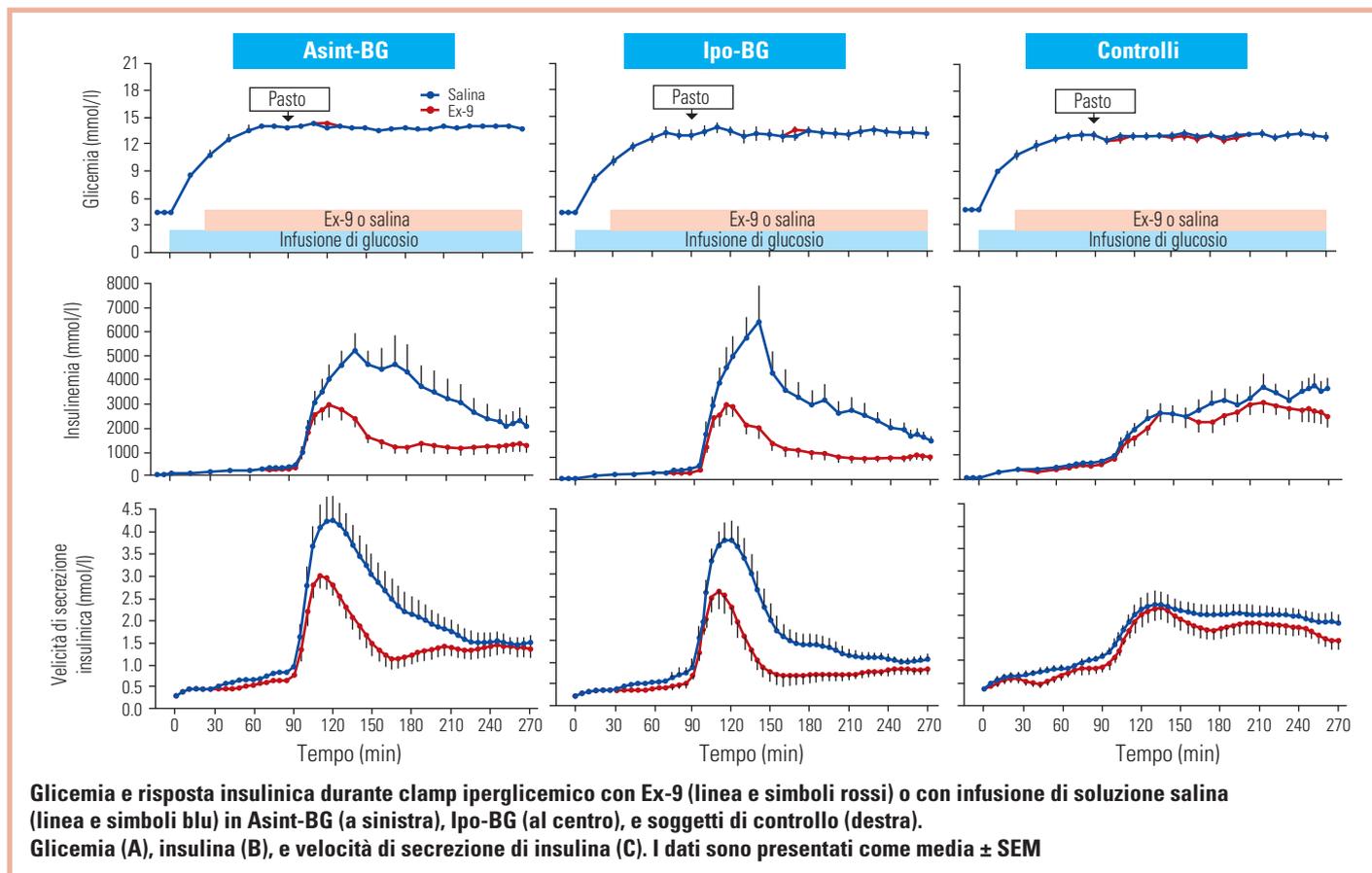


Figura 2

Diabete, ipertensione e danno renale

Paola Fioretto, Roberto Pontremoli

L'ipertensione è il principale fattore di rischio modificabile per malattie cardiovascolari (la prima causa di morte in Italia), per ictus (la terza causa di morte in Italia), per scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale terminale ed arteriopatie periferiche. Oltre 15 milioni di persone in Italia sono affette da ipertensione arteriosa e si calcola che, nei Paesi occidentali, la maggior parte degli abitanti sviluppi questa condizione morbosa nell'arco della vita.

Anche la prevalenza di diabete di tipo 2, attualmente intorno all'6-8% nei paesi occidentali, ha fatto registrare un drammatico aumento negli ultimi anni. A ciò si aggiunga che l'ipertensione frequentemente precede o accompagna l'insorgenza di diabete di tipo 2 favorendo lo sviluppo e la progressione di numerose complicanze della malattia diabetica. I pazienti diabetici hanno un rischio doppio di coronaropatia a dieci anni ed un rischio di ictus aumentato di quattro-cinque volte. In questi ultimi anni, inoltre, la nefropatia diabetica è diventata la causa principale di insufficienza renale terminale sia negli Stati Uniti che in Europa, rappresentando, rispettivamente, il 40 ed il 20% delle cause. Inoltre, lo sviluppo di malattia renale cronica si associa ad un significativo aumento del rischio cardiovascolare sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici. Da quanto sopra esposto consegue che la prevenzione ed il trattamento dell'ipertensione e del diabete mellito devono essere considerate una delle priorità per i sistemi sanitari nei paesi occidentali e sono destinate ad assorbire una quota crescente delle risorse finanziarie nel settore sanitario nel prossimo futuro. Nella valutazione del profilo di rischio globale va sempre considerata la presenza di danno d'organo subclinico a livello cardiaco, vascolare e soprattutto renale. Ciò consente di individualizzare la terapia, ottimizzandone il rapporto costo-beneficio.

Malattia renale cronica e rischio cardiovascolare

L'incidenza di eventi cardiovascolari varia in modo inversamente proporzionale al grado di funzione renale residua. Così, ad esempio, nei pazienti con disfunzione renale lieve il rischio di morte per cause cardiovascolari è già aumentato di 3-5 volte rispetto alla popolazione di controllo per incrementare ulteriormente fino a 50-100 nei pazienti in dialisi (Foley). E' da notare che, sebbene i pazienti con insufficienza renale cronica allo stadio terminale rappresentino una quota minima della popolazione generale

(attualmente circa 62.000 pazienti in Italia sono sottoposti regolarmente a dialisi), a causa dell'elevata incidenza di complicanze cui vanno incontro, essi assorbono una quota rilevante della spesa sanitaria globale (circa il 2-3% del totale, ovvero oltre 2000 milioni di euro l'anno). Per molti pazienti diabetici tuttavia, la presenza di alterazioni renali anche lievi, rappresenta un importante fattore di aggravamento del rischio cardiovascolare prima ancora che di progressione verso l'uremia (Foley). L'identificazione precoce del danno renale ed una più aggressiva correzione dei fattori di rischio ad esso collegati può avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica. Giustamente dunque le recenti Linee Guida NKF (National Kidney Foundation USA) sottolineano l'importanza dell'utilizzo di strumenti diagnostici sensibili ed accurati, quali la stima del filtrato glomerulare e/o la quantificazione dell'escrezione urinaria di albumina, al fine di identificare precocemente i soggetti con malattia renale cronica.

La **microalbuminuria** è un noto marcatore integrato di danno d'or-

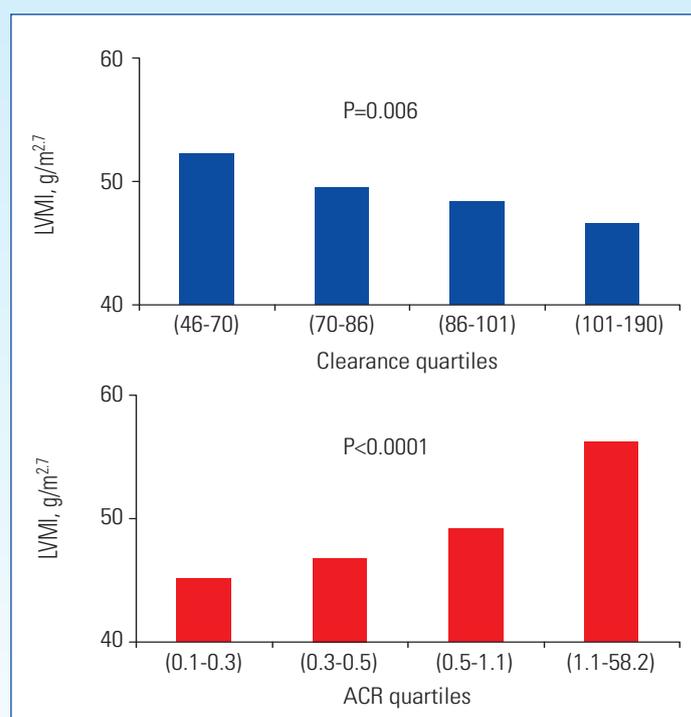


Figura 1

La microalbuminuria: il messaggio del rene sulla salute dell'apparato cardiovascolare

Il termine "microalbuminuria" fu introdotto per la prima volta da Parving negli anni settanta per indicare un lieve ma anormale aumento dell'escrezione urinaria di albumina al di sotto della soglia di detezione dei comuni reagenti impiegati nell'esame delle urine. Per convenzione si definisce microalbuminuria persistente una escrezione urinaria di albumina tra 20 e 200 ug/min (corrispondente a 30-300 mg/die) in assenza di infezioni delle vie urinarie (Figura 2). Le diverse tecniche di laboratorio oggi in uso (RIA, ELISA, Nefelometria, Immunturbidimetria ecc.) sono tutte sufficientemente sensibili ed accurate (la variabilità intra-assay non supera, in genere, il 3-5%). Le modalità di raccolta delle urine ed il numero dei campioni analizzati per ogni paziente sono cruciali per una corretta classificazione. L'escrezione urinaria di albumina è molto variabile da un giorno all'altro, ed anche nell'arco di una stessa giornata, in dipendenza di vari stimoli e/o situazioni quali l'attività fisica, l'apporto alimentare (in particolar modo il carico proteico), la eventuale presenza di stati infiammatori e/o infettivi, o situazioni cliniche occasionali quali l'ipopotassiemia. Anche l'assunzione di vari farmaci può influenzare l'albuminuria. Per minimizzare questi fattori, nel complesso responsabili di variazioni comprese tra il 30 ed il 50 %, sarebbe opportuno considerare per ogni paziente la media di tre diversi campioni urinari raccolti in tre diversi giorni non consecutivi nell'arco di sei mesi. Sebbene la raccolta urinaria temporizzata delle 24 ore costituisca la metodica di riferimento, essa risulta indaginosa e sgradita ai pazienti, pertanto spesso gravata da errori ed inaccuratezze. Pertanto nella pratica clinica si è affermata la scelta di misurare il rapporto albumina/creatinina (ACR) su campioni urinari al risveglio mattutino. Questa procedura è risultata riproducibile e accurata e mostra un'ottima correlazione con la raccolta temporizzata (delle 24 ore), pur conservando i vantaggi e la praticità della raccolta "spot". La sensibilità è favorita dal fatto che le urine del primo mattino sono le più concentrate della giornata, la riproducibilità dalla notevole stabilità delle condizioni emodinamiche notturne. Valori di ACR maggiori di 22 (mg/g) negli uomini e 31 nelle donne sono considerati indicativi di microalbuminuria. Anche in considerazione del suo costo modesto e della notevole accuratezza diagnostica, la determinazione della dell'albuminuria è uno strumento assai utile nell'approccio diagnostico e nella stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente iperteso e/o diabetico.

Definizione di microalbuminuria				
Albuminuria	random (alb/creat)		24 ore	temporizzata
	(mg/mmol)	(µg/mg)	(mg/die)	(µg/min)
Normo	< 2.5 M < 3.5 F	< 30	< 30	< 20
Micro	2.5/3.5-25	30-299	30-299	20-199
Macro	> 25	> 300	> 300	> 200

Figura 2

gano (Figura 1 e ref. Leoncini). ed un predittore indipendente di eventi avversi. E' emerso, inoltre, che la correlazione tra escrezione urinaria di albumina e rischio cardiovascolare è lineare e non presenta alcun valore soglia. Da ultimo è stato dimostrato che le variazioni di albuminuria in corso di trattamento si accompagnano ad altrettante parallele variazioni del rischio di eventi cardiovascolari, indipendentemente dal controllo pressorio. Anche in virtù di questi risultati le linee guida delle Società Europea di Cardiologia e della dell'Iper-tensione Arteriosa raccomandano che la valutazione dell'escrezione urinaria di albumina e la stima del filtrato glomerulare vengano routinariamente eseguite nei pazienti con ipertensione arteriosa e/o diabete. Viene inoltre ribadito che la riduzione dell'albuminuria costituisce un obiettivo del

trattamento, anche indipendentemente dalla riduzione dei valori pressori.

Per quanto riguarda l'aumento del rischio cardiovascolare associato alla riduzione anche lieve del **filtrato glomerulare**, esso è attribuibile alla concomitanza di fattori di rischio tradizionali con altri, più specifici della malattia renale, in grado di promuovere lo sviluppo del processo aterosclerotico a livello sistemico. Per un paziente con malattia renale cronica il rischio di morte per cause cardiovascolari è addirittura maggiore rispetto a quello di raggiungere l'insufficienza renale terminale. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici che mettono in relazione le alterazioni renali, anche lievi, con l'eccesso di mortalità cardiovascolare può avere importanti ricadute sul piano terapeutico. Così espansione del volume extracellulare, iper-

Come valutare il filtrato glomerulare nella pratica clinica?

Poiché i valori di creatininemia sono in parte influenzati anche da variabili indipendenti dalla funzione renale (indice di massa corporea, catabolismo muscolare, farmaci), essi non costituiscono un accurato indicatore della filtrazione glomerulare. D'altra parte, la misura della clearance della creatinina dovrebbe essere abbandonata poiché la raccolta delle urine delle 24 ore è gravosa per il paziente e pertanto soggetta ad errori metodologici. Una più accurata stima del filtrato glomerulare si ottiene con la misura della clearance renale di marcatori esogeni come l'inulina, lo iotalamato, l'acido etilenediamminotetraacetico, l'acido dietileneetriaminopentacetico e lo ioexolo. Tuttavia, anche queste metodiche sono complesse, costose e difficili da realizzare nella pratica clinica. Il metodo attualmente raccomandato per stimare il filtrato glomerulare è l'uso di formule a partire dai valori di creatininemia e dai dati antropometrici del paziente. La maggior parte delle organizzazioni scientifiche raccomanda l'uso di queste equazioni al fine di identificare il paziente con malattia renale cronica (Figura 3). Nei soggetti adulti le formule più comunemente utilizzate sono la formula di Cockcroft-Gault e la formula "Modification of Diet in Renal Disease" nella sua versione normale o semplificata. In ambito pediatrico si fa in genere riferimento alla formula di Schwartz.

La formula di Cockcroft-Gault, peraltro, a causa dell'inclusione a numeratore del peso corporeo come espressione della massa muscolare, tende a sovrastimare la clearance della creatinina in pazienti edematosi, sovrappeso ed obesi. Inoltre, essa tende a sottostimare la clearance nei soggetti anziani con minori masse muscolari. Il risultato ottenuto è espresso in ml/min e non è corretto per superficie corporea. È pertanto necessario, dopo aver eseguito il calcolo, determinare la superficie corporea a partire dall'altezza ed aggiustare per 1,73 m².

La formula "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD) fornisce un valore già espresso in ml/min/1,73 m². Nei pazienti con insufficienza renale, negli anziani e negli obesi questa equazione fornisce risultati più accurati rispetto alla formula di Cockcroft-Gault ed alla clearance della creatinina misurata anche dopo correzione per superficie corporea. Tuttavia, per elevati valori di filtrato glomerulare, la formula MDRD sottostima sistematicamente la funzionalità renale. Una ulteriore equazione, messa a punto recentemente con metodi statistici dall'analisi di un vasto database internazionale (formula CKD-EPI), consente una stima ottimale del filtrato glomerulare ovviando alle limitazioni suddette. La formula CKD-EPI, facilmente reperibile sul web, prevede l'impiego di poche informazioni (creatininemia, età, sesso e razza).

Recentemente la cistatina C, una proteina basica a basso peso molecolare, è stata proposta come alternativa alla creatinina serica. La cistatina C è liberamente filtrata dal glomerulo, riassorbita e catabolizzata dalle cellule epiteliali tubulari e solo in piccola parte escreta nelle urine. La variabilità interindividuale della generazione della cistatina C è inferiore rispetto a quella della creatinina e recenti studi suggeriscono che la cistatina C può essere un marcatore per la stima del filtrato glomerulare migliore rispetto alla creatinina, specialmente per elevati livelli di filtrato glomerulare. Limitazioni nell'utilizzo della cistatina C sono falsi aumenti in caso di trattamento con glucocorticoidi ed ipertiroidismo e false diminuzioni in caso di ipotiroidismo. Non sono disponibili al momento dati conclusivi riguardo ad un eventuale vantaggio della cistatina C nella stima del filtrato glomerulare rispetto alle equazioni basate sulla creatinina. Analogamente il confronto tra equazioni basate sulla creatinina ed equazioni recentemente sviluppate basate sulla cistatina C richiede ulteriori studi.

Metodiche per la stima del GFR dalla creatininemia

Formula di Cockcroft e Gault

$GFR \text{ (in ml/min)} = [(140 - \text{età}) \times \text{peso (in chilogrammi)}] / [72 \times \text{creatinina (in mg/dl)}]$
(x 0.85 se donne)

Formula di Levey (equazione del MDRD modificata)

$GFR \text{ (in ml/min/1.73 m}^2) = 186 \times \text{creatinina (in mg/dl)}^{-1.154} \times \text{età (in anni)}^{-0.203}$
x 0.742 (nelle femmine) x 1.210 (in soggetti di razza nera)

Formula CKD-EPI

$GFR \text{ (in ml/min/1.73 m}^2) = 141 \times (\text{creatinina/k})^a \times (\text{creatinina/k})^{-1.209} \times 0.99^{\text{età}}$
x 1.018 (nelle femmine) x 1.159 (in soggetti di razza nera)
K: 0.7 per F, 0.9 per M; a: -0.329 per F, -0.411 per M

Figura 3

tensione arteriosa, dislipidemia e iperuricemia si associano spesso ad iperparatiroidismo secondario, iperomocisteinemia, aumentato stress ossidativo, disionie (soprattutto le alterazioni del prodotto Ca-P e del K) ed alterazioni dell'equilibrio acido-base (in particolar modo acidosi metabolica). Anche l'anemia, spesso misconosciuta, è un importante elemento patogenetico della "sindrome cardiorenale" e soprattutto nel paziente diabetico contribuisce in modo significativo all'insorgenza di scompenso cardiaco.

Al di là di queste considerazioni fisiopatologiche, con la valutazione combinata di albuminuria e filtrato glomerulare si acquisiscono in modo semplice ed economico importanti informazioni sul profilo di rischio cardiovascolare e renale che possono avere importanti implicazioni terapeutiche relativamente alla scelta degli obiettivi terapeutici e dei farmaci con cui ottenerli.

La nefropatia diabetica

La nefropatia diabetica colpisce il 20-40% dei pazienti con diabete di tipo 2 (Figura 4) e comporta una netta riduzione della aspettativa di vita dovuta in gran parte ad un eccesso di rischio cardiovascolare già prima della comparsa di insufficienza renale, sebbene tale riduzione diventi drammatica nei pazienti con insufficienza renale terminale. La speranza di vita è infatti superiore a 5 anni soltanto nel 20-40% dei casi; la sopravvivenza a 5 anni (<10% in alcuni studi) è addirittura peggiore di quella dei diabetici di tipo 1 (Figura 5).

La nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale negli USA ed una delle principali cause in Europa. L'insorgenza e la progressione della nefropatia diabetica possono essere prevenute e rallentate da varie misure di intervento, la cui efficacia risulta più elevata se iniziate negli stadi più precoci della complicanza. A tal fine risulta di importanza cruciale l'identificazione precoce dei pazienti a rischio.

Clinicamente la nefropatia diabetica è definita, nella sua fase conclamata, dalla presenza di proteinuria persistente. La proteinuria si associa a progressivo declino del filtrato glomerulare (GFR), ipertensione arteriosa, spesso ingravescente e retinopatia. Naturalmente andranno escluse altre malattie renali o la coesistenza di insufficienza cardiaca o di infezioni delle vie urinarie. La durata del diabete deve essere compatibile con la storia naturale delle complicanze

renali e spesso coesistono altre complicanze microvascolari. Dal punto di vista strutturale, la nefropatia diabetica è una condizione a prevalente interessamento glomerulare, che coinvolge però anche i compartimenti vascolare e tubulo-interstiziale (Mauer 2001).

Tra i fattori di rischio e di progressione, oltre all'ipertensione arteriosa, alla durata del diabete ed il controllo glicometabolico, vanno annoverati il sesso maschile, il fumo di sigaretta, la predisposizione genetica (verosimilmente multifattoriale). Nei pazienti con nefropatia conclamata, in assenza di interventi, si verifica una progressiva riduzione del GFR, estremamente variabile da individuo a individuo (2-20 ml/min/anno). L'insufficienza renale terminale compare nel 50-75% dei soggetti entro 10-20 anni. Tuttavia,

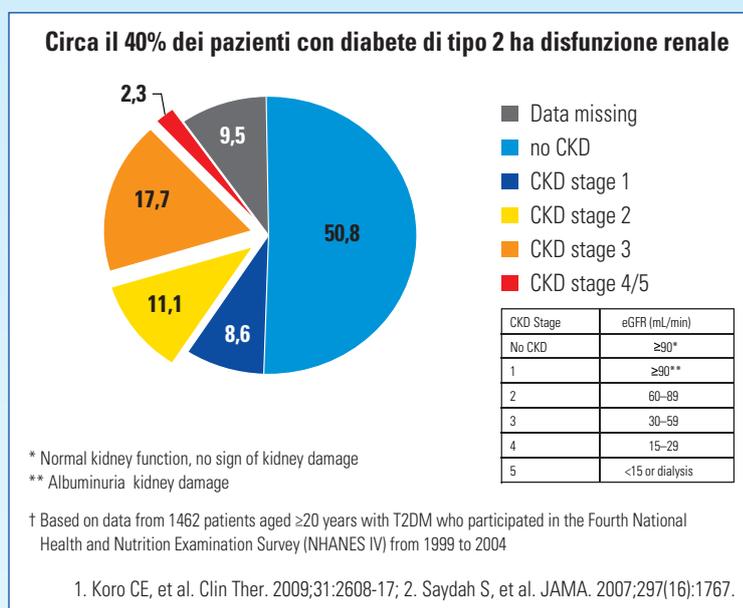


Figura 4

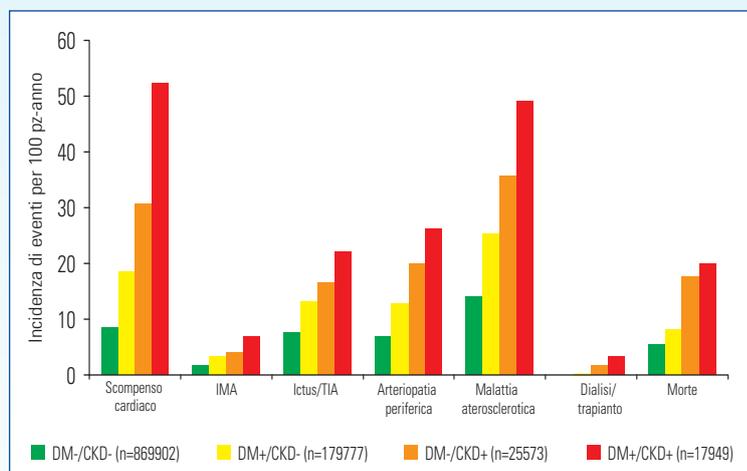


Figura 5

oggi, anche allo stadio di nefropatia clinica, non tutti i pazienti vanno incontro ad insufficienza renale terminale. Alcuni possono rimanere nello stadio della proteinuria senza andare incontro a perdita di funzione renale o regredire alla microalbuminuria. Inoltre, tra coloro in cui la malattia progredisce, l'intervallo di tempo che trascorre fra l'insorgenza dell'insufficienza renale cronica e la necessità di terapia sostitutiva si è allungato notevolmente nelle ultime due decadi. Questa sostanziale modificazione della storia naturale della malattia è stata attribuita alle più aggressive ed efficaci misure di prevenzione e trattamento rispetto al passato, con particolare riferimento al miglior controllo glicemico e pressorio.

La storia naturale della nefropatia diabetica è stata derivata da studi condotti prevalentemente in pazienti con diabete di tipo 1 (Caramori 2003). In questi pazienti la microalbuminuria è la prima manifestazione di danno renale e può progredire alla proteinuria clinica, che predice il successivo declino della velocità di filtrazione glomerulare (Caramori 2006). Tuttavia, in alcuni pazienti con lunga durata di diabete la riduzione di GFR può essere la prima manifestazione di malattia renale e verificarsi in presenza di escrezione urinaria di albumina nella norma (Adler). Questo fenomeno, chiamato insufficienza renale normoalbuminurica, è molto più frequente nei pazienti con diabete di tipo 2 (Maclsaac). In uno studio condotto in Australia è stato osservato che fra i pazienti con diabete di tipo 2 e GFR <60 ml/min (cioè stadio III di malattia renale cronica) il 39% era normoalbuminurico. Lo studio NHANES ha riportato risultati molto simili (36%). Inoltre lo studio NHANES ha osservato che circa il 40% dei pazienti con diabete di tipo 2 presenta malattia renale (ridotto GFR, alterata albuminuria o entrambi). Recentemente lo studio NEFRON, condotto su 3893 pazienti, ha riportato che l'insufficienza renale normoalbuminurica rappresenta il fenotipo più frequente fra i pazienti con diabete di tipo 2 e stadio III di malattia renale (Thomas MC). Questa osservazione è stata confermata anche dagli studi UKPDS e ADVANCE. Lo studio RIACE, condotto in Italia, ha valutato 15773 pazienti con diabete di tipo 2 e descritto che fra i pazienti con GFR <60 ml/min 56,6% sono normoalbuminurici (Penno). Rispetto ai pazienti con alterata albuminuria e normale GFR, i pazienti normoalbuminurici con ridotto GFR hanno una maggior prevalenza di malattia cardiovascolare.

In conclusione, una percentuale importante di pazienti con diabete di tipo 2 presenta manifestazioni di danno renale ed è pertanto ad elevato rischio di andare incontro ad un progres-

sivo declino della funzione renale. Questo ha un importante impatto nella pratica clinica, soprattutto in relazione alla scelta ed al dosaggio dei farmaci da utilizzare in questi pazienti.

Protezione cardiovascolare e renale: l'approccio multifattoriale

Il trattamento dei pazienti diabetici non deve limitarsi alla prevenzione degli eventi cardiovascolari ma mirare a ridurre l'incidenza delle complicanze microvascolari, in particolar modo la nefropatia. Naturalmente adottare le misure non farmacologiche quali l'abolizione del fumo di sigaretta, la riduzione dell'apporto sodico con la dieta, una regolare attività fisica e il contenimento dell'apporto calorico al fine di limitare il sovrappeso costituisce una parte insostituibile del trattamento. Il controllo glicometabolico e dell'ipertensione arteriosa costituiscono le basi di una terapia efficace e meritano di essere considerate in maggior dettaglio.

Controllo glicemico

Il controllo glicemico intensivo è risultato in grado di prevenire la comparsa di microalbuminuria. Lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Lancet 1998) ha dimostrato anche nel diabete di tipo 2 l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla comparsa di complicanze microvascolari, che si riduceva del 25% per una diminuzione della HbA1c da 7.9 a 7.0%. Il buon controllo metabolico è efficace anche nel ridurre la progressione a nefropatia conclamata in pazienti con nefropatia incipiente. Più recentemente i risultati dello studio ADVANCE (ADVANCE NEJM 2008) hanno confermato l'efficacia del controllo glicemico nel prevenire lo sviluppo e la progressione della nefropatia diabetica. Oltre 11000 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati ad un regime di controllo glicemico convenzionale e ad uno intensivo. Durante un follow-up di 5 anni è stata mantenuta una differenza significativa nei valori di HbA1c fra i due gruppi, e questa differenza è risultata associata ad una diminuzione significativa del rischio di sviluppo e progressione della nefropatia. Anche gli studi VADT ed ACCORD, in pazienti con diabete di tipo 2, hanno confermato l'efficacia del buon controllo glicemico nel ridurre il rischio e nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica. Studi prospettici suggeriscono una associazione tra incidenza cumulativa della proteinuria e grado di iperglicemia. L'impatto del controllo metabolico sulla progressione della nefropatia nei suoi stadi più avanzati, pur ripetutamente descritto nel diabete tipo 1, non è documentato da studi prospettici controllati. Nel diabete di tipo 2 sono disponibili

solamente studi osservazionali che dimostrano l'importanza del controllo metabolico sulla perdita del GFR. A fronte della scarsità di dati clinici convincenti in tal senso, è stata incontrovertibilmente documentata la regressione delle lesioni glomerulari ottenuta anche nei pazienti macroalbuminurici dopo 10 anni di euglicemia prodotta dal trapianto di pancreas.

Un controllo glicemico attento ($HbA1c < 7\%$) viene raccomandato dalle linee guida anche nei pazienti proteinurici, anche per i benefici sulle altre complicanze della malattia. La strategia è sostanzialmente simile nel paziente microalbuminurico e proteinurico, ovvero qualunque schema terapeutico sia in grado di migliorare i profili glicemici circadiani e la $HbA1c$ può sostanzialmente essere adottato.

Tuttavia nel paziente con nefropatia la scelta della terapia ipoglicemizzante è complicata dal fatto che molti farmaci hanno una clearance prevalentemente o parzialmente renale, e pertanto vanno evitati o utilizzati a dosaggi ridotti nei pazienti con nefropatia (HANEDA NDT 2009). A tale proposito è importante segnalare come il rischio di ipoglicemie severe, soprattutto legate alla terapia con sulfoniluree, sia più che raddoppiata nei pazienti con malattia renale cronica (Figura 6). Il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete di tipo 2, la metformina, è controindicata per valori di creatinina ≥ 1.5 mg/dl nel maschio e 1,4 nella donna. Le sulfoniluree (che sono convertite dal fegato in metaboliti inattivi, tranne in parte la glibenclamide, che vengono poi eliminati dal rene) e l'acarbose (nonostante non sia assorbito a livello gastrointestinale in maniera significativa) dovrebbero essere usati con cautela nei pazienti con malattia renale cronica. Repaglinide e tiazolidinedioni (eliminati prevalentemente per via epatica) possono essere utilizzati fino a valori di creatinina di 3-4 mg/dl, sempre considerando il rischio di ipoglicemia (repaglinide) e di ritenzione idrica (tiazolidinedioni). Nessun valore soglia di funzione renale si applica al trattamento insulinico, che va costantemente modificato sulla base del progredire dell'insufficienza renale. Per quanto riguarda i farmaci più recenti, inibitori della DPP-4 e agonisti GLP-1, alcuni sono controindicati in presenza di insufficienza renale cronica, altri si possono utilizzare a dosaggio ridotto, mentre il più recente inibitore della DPP4, Linagliptin, essendo metabolizzato a livello epatico, può essere utilizzato anche in pazienti con insufficienza renale severa (Figura 7).

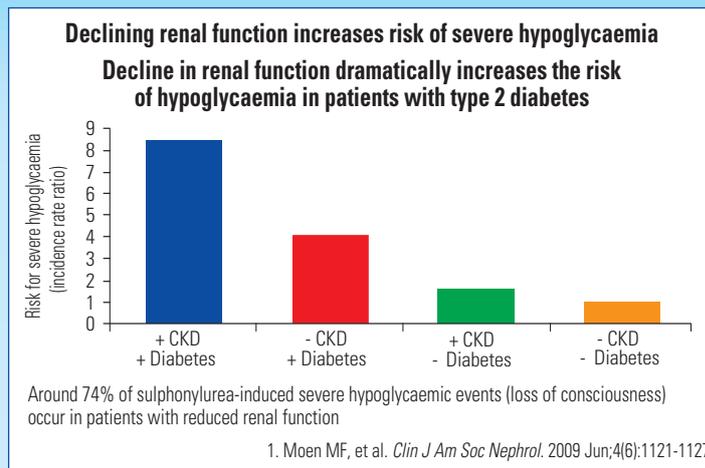


Figura 6

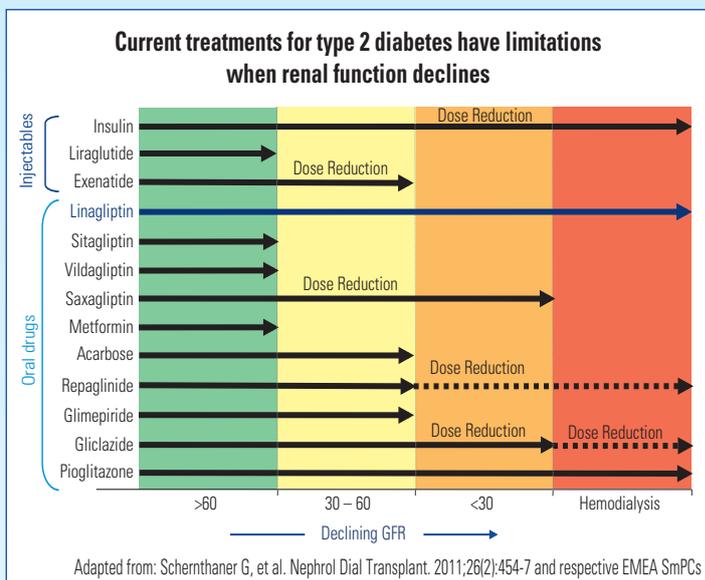


Figura 7

Controllo pressorio

Il ruolo dei farmaci anti-ipertensivi e in particolar modo degli inibitori del SRAA nella prevenzione primaria della nefropatia diabetica è a tutt'oggi dibattuto. Nel diabete di tipo 2, lo studio UKPDS (UKPDS 38 1998) ha dimostrato che uno stretto controllo pressorio, ottenuto con un ACE-inibitore o un b-bloccante, non è in grado di ridurre lo sviluppo di microalbuminuria. Analogamente, nello studio microHOPE (Lancet 2000) non si è osservata alcuna differenza per quanto riguarda lo sviluppo di microalbuminuria fra pazienti trattati con ramipril e con placebo, nonostante i valori pressori fossero inferiori nel primo gruppo. Lo studio ABCD, sempre in pazienti con diabete di tipo 2, ha osservato una riduzione significativa nello sviluppo di microalbuminuria in soggetti normotesi sottoposti a controllo pressorio

stretto rispetto a quello convenzionale, senza alcuna differenza fra trattamento con ACE-inibitore e calcio-antagonista. Al contrario, nello stesso studio, non si è riscontrata alcuna differenza nella coorte di pazienti ipertesi. Recentemente lo studio BENEDICT (Ruggenenti 2004) ha dimostrato che gli ACE-inibitori rispetto ai calcio-antagonisti e ad altri farmaci anti-ipertensivi, riducono il rischio di sviluppare la microalbuminuria in pazienti diabetici di tipo 2 ipertesi. Infine l'impiego degli inibitori del recettore dell'angiotensina II ha prodotto risultati contrastanti, risultando inefficace nel ridurre l'incidenza di microalbuminuria nello studio DIRECT ma più efficace del placebo, probabilmente almeno in parte grazie ad un maggior effetto antipertensivo nello studio ROADMAP (Haller 2011).

La terapia anti-ipertensiva, ed in particolar modo il blocco del sistema renina-angiotensina, rappresenta comunque il presidio fondamentale sia per ridurre la progressione a nefropatia conclamata nei pazienti microalbuminurici sia per ridurre l'incidenza di ESRD nei pazienti con proteinuria come testimoniato da molti studi effettuati soprattutto con inibitori del recettore dell'angiotensina II (LEWIS NEJM 2001, Brenner NEJM 2001). Ad esempio, nello studio INNOVATION (Diabetes Care 2007), condotto su 527 pazienti con diabete mellito di tipo 2, microalbuminuria e valori di creatinemia normali o lievemente aumentati, a parità di controllo pressorio, Telmisartan alla dose di 40 e 80 mg/die si è dimostrato superiore a placebo nel prevenire la transizione da nefropatia incipiente a nefropatia conclamata.

Alla luce della recente letteratura che non esclude, anche per i pazienti con diabete, l'esistenza di una curva J del rischio cardio-cerebrovascolare con la riduzione della pressione arteriosa, un obiettivo pressorio prudente che tenga conto del rapporto rischio/beneficio potrebbe essere rappresentato da valori di 130/80 mmHg.

Approccio multifattoriale

L'approccio terapeutico alla riduzione del rischio cardio-renale deve, come detto, essere multifattoriale. Accanto alla terapia ipoglicemizzante ed antipertensiva è necessario predisporre altre misure d'intervento (Fioretto Nat Rev Endocrinol 2010). Lo studio STENO-2 (GAEDE nejm 2003) costituisce il classico esempio dell'utilità di una strategia terapeutica che incida su molteplici fattori di rischio. In questo studio, in pazienti di età media di 55 anni affetti da diabete di tipo 2 con microalbuminuria e ipertensione, il trattamento inten-

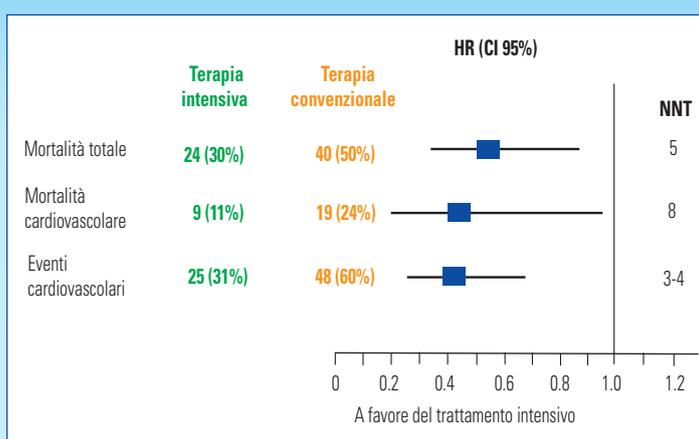


Figura 8

sivo comprendente assistenza dietologica, programmi di esercizio fisico, abolizione del fumo di sigaretta, trattamento con aspirina e ACE inibitori, stretto controllo dell'emoglobina glicata, della pressione arteriosa e della dislipidemia ha prodotto una riduzione significativa degli eventi micro e macro vascolari rispetto al trattamento convenzionale. Recentemente sono stati pubblicati i dati della prosecuzione a lungo termine dello studio (GAEDE NEJM 2008). Al termine dello studio randomizzato i pazienti sono stati seguiti, solo a livello osservazionale, per un periodo di altri 5.5 anni. Dopo un totale di 13 anni di follow-up, nel gruppo sottoposto a terapia intensiva si sono registrate un minor numero di decessi per tutte le cause e anche solo per cause cardiovascolari (Figura 8), oltre ad una riduzione del rischio di progressione delle complicanze microangiopatiche.

Considerazioni conclusive

Le malattie cardiovascolari costituiscono la prima causa di morte nel paziente diabetico specie in presenza di danno renale, anche lieve.

La microalbuminuria e la stima del filtrato glomerulare sono strumenti diagnostici di facile impiego e grande utilità pratica per identificare i pazienti a più alto rischio.

La proteinuria, quando presente, non solo implica una prognosi renale sfavorevole ma anche un aumento del rischio di eventi cerebro e cardiovascolari. La riduzione della proteinuria in corso di trattamento antipertensivo indica un miglioramento del profilo di rischio e costituisce un obiettivo terapeutico indipendente dai valori pressori.

La nefropatia diabetica è la più frequente causa di insufficienza renale terminale nei paesi industrializzati. La storia naturale della nefropatia diabetica è cambiata negli ultimi 20 anni ed è oggi possibile ottenere la remissione/regres-

sione mediante varie misure di intervento, la cui efficacia è maggiore se iniziate negli stadi più precoci della malattia.

La terapia antipertensiva, preferibilmente con farmaci inibitori il SRAA costituisce il più efficace mezzo terapeutico per rallentare la progressione del danno renale per ridurre l'incidenza di eventi cerebro-cardiovascolari. Essa deve mirare al raggiungimento dei valori pressori ideali ed alla riduzione della proteinuria. L'intervento terapeutico deve comunque essere multifattoriale ed intensivo (correzione dell'anemia, terapia ipolipemizzante, antiaggregante ecc.).

Il buon controllo metabolico è il più importante provvedimento terapeutico in termini di prevenzione della nefropatia diabetica. Risulta, tuttavia, fondamentale anche in prevenzione secondaria, quando associato ad un'adeguata terapia antiipertensiva. La presenza di malattia renale cronica va attentamente considerata nella scelta dei farmaci ipoglicemizzanti, spesso eliminati interamente o parzialmente dal rene. L'approccio terapeutico multifattoriale, non limitato al controllo della pressione arteriosa e della glicemia, è in grado di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare e renale dei pazienti diabetici.

Bibliografia

Leoncini G, Viazi F, Conti N, et al. Renal and cardiac abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1064-1073.

Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-663.

Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):489-95.

Mauer M, Fioretto P, Woredekal Y, Friedman E. Diabetic Nephropathy. In: *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, Schrier RW (ed), Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2083-2127, 2001.

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17: 339-352, 2006.

Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 63: 225-232, 2003.

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes*, 52: 1036-1040, 2003.

Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27: 195-200, 2004.

Thomas MC, Maclsaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (NEPHRON 11). *Diabetes Care* 32: 1494-1502, 2009.

Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of normoalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *Journal of Hypertension*, 29: 1802-1809, 2011.

Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how? *Nephrol Dial Transplant* 24: 338-341, 2009.

Retnakaran R et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 55: 1832-1839, 2006.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853, 1998

The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in patients with diabetes. *N Engl J Med*, 358: 2560-72, 2008

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-713, 1998

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000

Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G; Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 351:1941-1951, 2004

ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *The Lancet* 370: 829-840, 2007

Haller H, Ito S, Izzo JL et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 364: 907-911, 2011.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001

Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001

Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S; INNOVATION Study Group. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1577-8. Epub 2007 Mar 26

Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003

Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008

Fioretto P, Dodson PM, Ziegler D, Rosenson RS. Residual microvascular risk in diabetes: unmet needs and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 6: 19-25, 2010.

Reno-protective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis

Vejakama P, Thakkinstian A, Lertrattananon D, Ingsathit A, Ngarmukos C, Attia J.
Diabetologia 2012; 55(3):566-78

Riccardo Candido

La nefropatia diabetica rappresenta una delle complicanze più frequenti ed invalidanti del diabete. Si manifesta nel 20-40% dei pazienti diabetici ed è la principale causa di insufficienza renale terminale e quindi di dialisi. La microalbuminuria è considerata lo stadio più precoce della nefropatia diabetica ed è, inoltre, un ben noto fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti con microalbuminuria, che progrediscono verso la proteinuria conclamata, hanno un'elevata probabilità di sviluppare nel corso degli anni insufficienza renale terminale. Dati estrapolati dallo United Kingdom Prospective Study (UKPDS), in una popolazione di 9900 soggetti con diabete di tipo 2, stimano che circa 7000 siano normoalbuminurici, 2000 abbiano una microalbuminuria, 800 una macroalbuminuria e 100 pazienti una insufficienza re-

nale terminale. In termini di progressione attraverso le diverse fasi della nefropatia diabetica si osserva una percentuale annua tra il 2-3%; mentre il rischio di mortalità cardiovascolare per anno aumenta progressivamente ad ogni stadio successivo (Figura 1). In questi anni diversi interventi terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio e rallentare la progressione della malattia renale nel diabete; tra questi il controllo pressorio ed il blocco del sistema renina-angiotensina rivestono un ruolo di primo piano. Anche se alcune osservazioni suggeriscono che l'effetto renoprotettivo che deriva dall'utilizzo di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE inibitori e inibitori del recettore AT1) possa essere più vantaggioso, resta ancora dibattuto se, nei pazienti con diabete tipo 2, l'utilizzo di ACE inibitori o inibitori del recettore AT1 abbia un effetto renoprotettivo superiore a quello ottenuto con l'utilizzo di altri farmaci anti-ipertensivi (calcio-antagonisti, diuretici, beta-bloccanti). L'obiettivo dell'articolo di Vejakama e collaboratori è stato proprio quello di condurre una revisione sistematica della letteratura atta a confrontare gli effetti del blocco del sistema renina-angiotensina ottenuto con ACE-inibitori o AT1 antagonisti con quelli di altri farmaci anti-ipertensivi o con il placebo, sulla insufficienza renale terminale, il raddoppio della creatinemia (indice di progressione del danno renale), sulla microalbuminuria, sulla macroalbuminuria e sulla regressione dell'albuminuria in pazienti con diabete mellito tipo 2. Si tratta di una revisione sistematica nella quale l'analisi statistica dei risultati è stata effettuata andando a confrontare sia in maniera diretta che indiretta gli effetti di trattamenti farmacologici multipli ("network meta-analysis"). Gli autori hanno incluso nella revisione sistematica 28 studi di cui 18 hanno confrontato il blocco del sistema renina-angiotensina verso altri

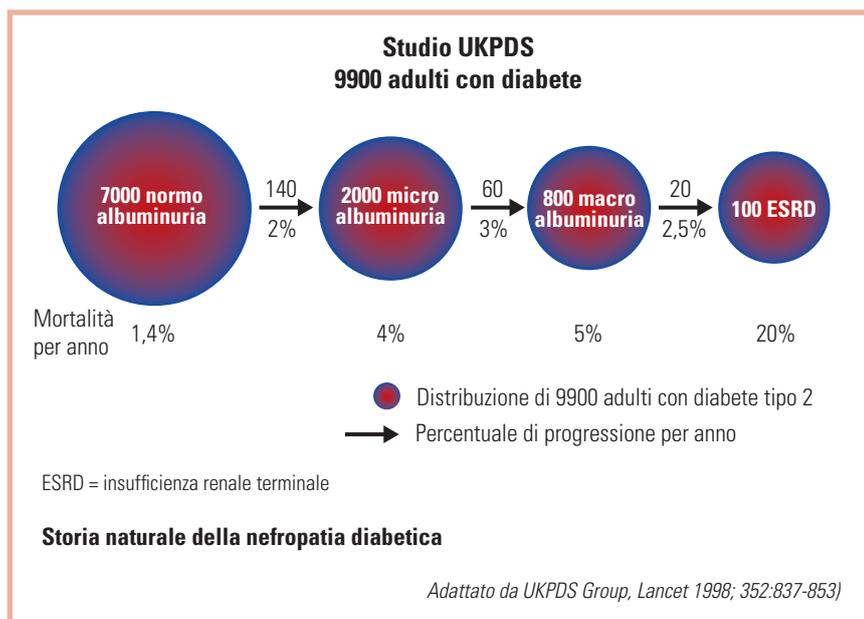


Figura 1

farmaci anti-ipertensivi e 10 verso il solo placebo. I risultati dell'analisi hanno dimostrato come il blocco del sistema induca un significativo minor rischio di andare incontro ad un raddoppio della creatininemia, di sviluppare complicanze microvascolari e di sviluppare macroalbuminuria ed una significativa regressione dell'albuminuria rispetto a quanto osservato con gli altri trattamenti anti-ipertensivi e con il placebo (Figura 2). Lo studio ha anche osservato una maggior efficacia del trattamento con ACE-inibitori o AT1 antagonisti nel ridurre l'evoluzione verso la dialisi e nel ridurre il rischio di microalbuminuria, anche se per questi due aspetti non veniva raggiunta una differenza statisticamente significativa causa l'eterogeneità dei trattamenti nei vari studi considerati nella revisione. Gli autori hanno anche dimostrato come non vi fosse alcuna differenza nei valori di pressione arteriosa ottenuti con il blocco del sistema renina angiotensina rispetto agli altri farmaci anti-ipertensivi suggerendo che il maggior effetto nefroprotettivo osservato con ACE-inibitori o AT1 antagonisti sia almeno, in parte, indipendente dall'azione sulla pressione arteriosa e possa essere legato

ad un effetto diretto di inibizione del sistema renina angiotensina tessutale renale, abnormemente attivato nel diabete. I risultati di questo lavoro indicano, quindi, come con il blocco del sistema renina angiotensina si ottenga un consistente e superiore beneficio sulla funzione renale rispetto a quanto osservato con l'utilizzo di altri farmaci anti-ipertensivi (soprattutto calcio-antagonisti) o con il placebo, e come questo beneficio si manifesti anche su "hard clinical endpoints" quali l'insufficienza renale terminale ed il raddoppio della creatinina. Quest'ultima osservazione è in linea con quanto rilevato anche da altri studi che hanno evidenziato come il blocco del sistema renina angiotensina in pazienti con diabete tipo 2 possa determinare un ritardo medio di due anni nella necessità di iniziare il trattamento dialitico sostitutivo. Questa revisione sistematica dirime, almeno in parte, le controversie sulla superiorità del blocco del sistema renina angiotensina nella prevenzione e progressione della nefropatia diabetica e supporta, quindi, l'utilizzo di ACE-inibitori e AT1 antagonisti come farmaci di prima linea nel trattamento del paziente con diabete tipo 2.

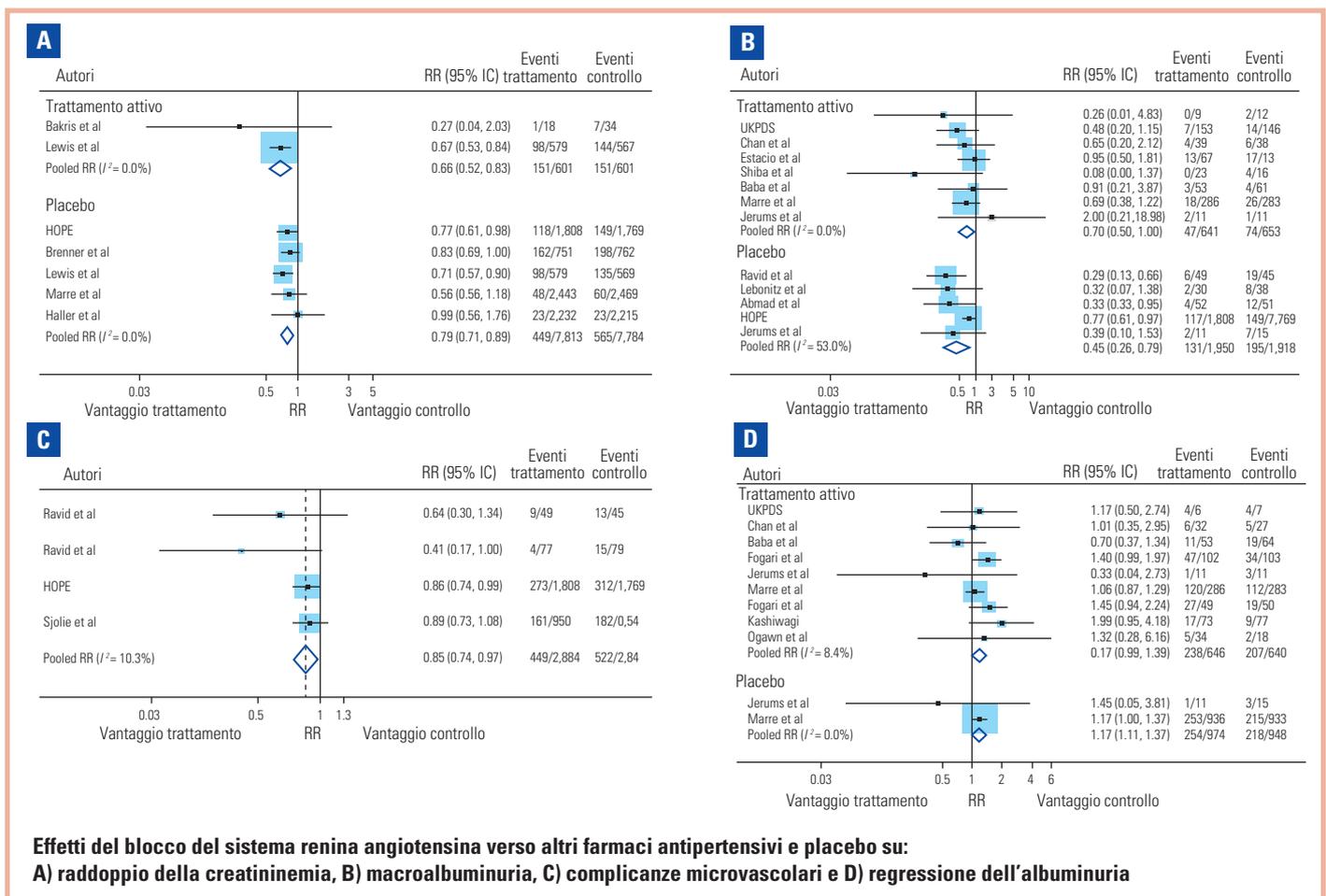


Figura 2

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials

Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL
BMJ. 2012;344:d7771. doi: 10.1136/bmj.d7771

Ilaria Dicembrini

Nel corso degli ultimi anni, sono aumentate in modo considerevole le conoscenze relative al coinvolgimento del sistema enteroendocrino nel controllo glicemico.

Il GLP-1, secreto dal tratto gastrointestinale distale in risposta all'ingestione di nutrienti, stimola la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, inibisce il rilascio postprandiale di glucagone, rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta la sensazione di sazietà. Il GLP-1 data la sua breve emivita plasmatica, dovuta alla degradazione enzimatica ad opera della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), non può essere utilizzato a scopo terapeutico.

La terapia del diabete tipo 2 basata sul GLP-1 si avvale di due nuove classi di farmaci: gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1 RA) e gli inibitori della DPP-4. Come tutti i farmaci di recente introduzione, anche quelli incretinici hanno un costo superiore rispetto a quello di altre classi di antidiabetici orali. Tuttavia, come sottolineato dallo studio ARNO, i costi assistenziali del diabete sono determinati per il 50% dalle spese per il trattamento delle complicanze cardiovascolari e dei ricoveri per complicanze acute e croniche e per circa il 10% dalle spese farmacologiche per la terapia del diabete. Sulfaniluree ed insulina, pur avendo un costo minore, si associano ad un significativo aumento del rischio di episodi ipoglicemici, che rappresentano una frequente causa di ricovero in particolare nei soggetti anziani. Il loro utilizzo si associa alla necessità di eseguire monitoraggi glicemici domiciliari ed una corretta educazione del paziente da parte del personale sanitario. Una recente

valutazione economica richiesta dal Sistema Sanitario Nazionale britannico ha dimostrato un buon rapporto costo-efficacia dei farmaci incretinici, in particolare se confrontati con le alternative terapeutiche più comunemente utilizzate come pioglitazone ed analoghi basali dell'insulina.

I GLP-1 RA attualmente disponibili sono rappresentati da Exenatide e Liraglutide, somministrati per iniezione sottocutanea rispettivamente una e due volte al giorno. Gli studi clinici finora realizzati mostrano interessanti effetti metabolici extraglicemici, in particolare un progressivo calo ponderale che si oppone all'incremento di peso registrato nel corso del trattamento con altri farmaci antidiabetici come pioglitazone, sulfaniluree e insulina.

La metanalisi di Vilsbøll T e colleghi si propone di analizzare la letteratura scientifica attualmente disponibile al fine di indagare gli effetti glicemici ed extraglicemici dei GLP-1 RA. Sono stati inclusi 25 studi clinici randomizzati per un totale di 6411 soggetti sottoposti a trattamento con Exenatide (n=13 studi), Liraglutide (n=8) o Exenatide a lento rilascio (n=4) per un periodo di almeno 20 settimane. Analizzando i pazienti diabetici, il trattamento con GLP-1 RA si associa ad un miglioramento del controllo glicemico rispetto a quanto osservato con gli altri trattamenti antidiabetici. La riduzione attesa dei valori di HbA1c, riportata in una precedente metanalisi pubblicata da Monami M. e colleghi, risulta pari ad un punto percentuale rispetto al placebo (intervallo di confidenza del 95%; 0.8-1.1%), sovrapponibile a quanto ottenuto con la terapia insulinica, ma con un rischio significativamente minore di episodi ipoglicemici severi.

Nella metanalisi di Vilsbøll viene riportato nei pazienti diabetici

Cosa è già noto sull'argomento

Un miglior controllo glicemico si associa ad un aumento del peso corporeo

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA) migliorano l'omeostasi glicidica e inducono sazietà riducendo l'introito di cibo

Cosa aggiunge questo studio

Il trattamento con GLP-1 RA si associa a calo ponderale nei pazienti sovrappeso/obesi con e senza diabete

L'effetto dei GLP-1RA sembra più pronunciato nei soggetti non diabetici

Tra gli effetti extraglicemici viene riportata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica e dei livelli di colesterolo totale

Tabella 1

un calo ponderale medio di 2.8 kg (da -3.4 a -2.3 kg), calo pari a 3.2 kg (da -4.3 a -2.1 kg) nei soggetti non diabetici. Questo effetto viene riportato come valore medio in confronto a quanto osservato durante trattamento con placebo, metformina, sulfaniluree di terza generazione, tiazolidinedioni, inibitori della DPP-4. Gli effetti sul peso dei GLP-1 RA sono mediati dal rallentamento dello svuotamento gastrico e dall'induzione della sazietà, come è possibile verificare dal confronto con placebo (n=10 studi) o con farmaci neutrali sul peso, come ad esempio gli inibitori della DPP-4 (n=2). L'effetto ponderale viene amplificato dal confronto con trattamenti associati di per sé ad aumento di peso come quello insulinico (-4.8 kg, da -5.1 a -4.5 kg) o con sulfaniluree (-3.0 kg, da -4.9 a -1.2). Non vengono riportate differenze significative circa l'efficacia sul peso tra Exenatide, Liraglutide e Exenatide a lento rilascio. Il trattamento con questi farmaci si associa ad un buon profilo di tollerabilità.

Nell'interpretazione di questi risultati sono necessarie alcune considerazioni:

- i pazienti affetti da diabete tipo 2 sono in genere meno responsivi agli interventi finalizzati alla perdita di peso rispetto ai pazienti non diabetici, questo in parte per gli effetti dei concomitanti farmaci antidiabetici ad eccezione della metformina. Questo potrebbe giustificare, almeno in parte, il maggiore calo ponderale osservato nei pazienti non diabetici;
- negli studi condotti su sovrappeso/obesità, l'arruolamento prevede programmi di intervento sullo stile di vita, mentre negli studi

condotti sulla popolazione diabetica vengono in genere previste raccomandazioni standard sullo stile di vita;

- uno studio clinico eseguito nel 2009 da Astrup A. e colleghi per valutare gli effetti di liraglutide nel trattamento dell'obesità in confronto a placebo e orlistat, nell'ambito di un programma intensivo di intervento sullo stile di vita (riduzione calorica di 500 kcal/die e regolare esercizio fisico con visite ogni due settimane), ha mostrato un evidente effetto dose-dipendente. Il trattamento con Liraglutide 1.8 mg/die, la dose massima consentita nel trattamento del diabete tipo 2, determina un calo ponderale sovrapponibile a quanto ottenuto con Orlistat, raggiungendo valori medi di -7.2 kg con 3 mg/die.

In conclusione questo articolo conferma l'efficacia antidiabetica di questa nuova classe di farmaci che, in seguito al fallimento della terapia con metformina, rappresenta una valida alternativa agli altri trattamenti antidiabetici disponibili, in particolare nei pazienti sovrappeso e obesi. L'aumento di spesa iniziale potrebbe fornire un contenimento dei costi assistenziali diretti e di ricovero. Questi farmaci presentano un basso profilo di rischio per ipoglicemie e effetti benefici su vari parametri extraglicemici incluso il peso corporeo. Appare riduttivo considerare il potenziale utilizzo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento dell'obesità, valutando gli effetti delle dosi attualmente utilizzate per la terapia del diabete tipo 2. Ulteriori informazioni al riguardo si potranno avere dai risultati dello studio SCALE (Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in Non-Diabetic and Diabetic Subjects), attualmente in corso.

Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans

Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, Hoeks J, van der Krieken S, Ryu D, Kersten S, Moonen-Kornips E, Hesselink MKC, Kunz I., Schrauwen-Hinderling VB, Blaak EE, Auwerx J
Cell Metabolism 14, 612-622, 2011

Marta Letizia Hribal

L'obesità e le patologie ad essa associate, quali il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari, sono sempre più diffuse e costituiscono una delle principali cause di mortalità e morbilità nel mondo occidentale. Numerosi studi hanno dimostrato che una riduzione dell'introito calorico di circa il 30-50% rispetto ai livelli abituali dell'individuo è efficace non solo nel promuovere la perdita di peso, ma anche nel favorire un miglioramento generale del metabolismo dei soggetti obesi. Nonostante ciò, è esperienza comune alla maggior parte dei medici che spesso i pazienti hanno difficoltà a seguire regimi dietetici restrittivi, e soprattutto a rispettarli per tempi sufficientemente lunghi da riflettersi in un miglioramento del profilo metabolico. Inoltre il diffondersi degli interventi di chirurgia bariatrica ha stimolato la ricerca di approcci farmacologici che potessero avere un'efficacia paragonabile a quella degli interventi chirurgici con un minore costo e minore rischio per il paziente. Timmers e colleghi hanno quindi voluto valutare l'efficacia di un trattamento farmacologico potenzialmente in grado di

mimare gli effetti della restrizione calorica. A tale scopo hanno utilizzato un integratore alimentare (ResVida) contenente Resveratrolo, una sostanza polifenolica che si trova in natura nelle noccioline, nell'uva, nel vino rosso e nelle more di gelso. In questo studio gli autori hanno somministrato 150 mg al giorno di ResVida per 30 giorni ad 11 soggetti obesi, che non presentavano altre alterazioni metaboliche o patologie note. I soggetti che hanno partecipato allo studio avevano un'età di 52,5 ± 2,1 anni, un peso di circa 100 kg ed un indice di massa corporea di circa 31; lo studio è stato condotto in doppio cieco. Il trattamento con ResVida era associato ad un significativo miglioramento dei principali parametri metabolici, che era indipendente dalla perdita di peso, in quanto esso restava pressoché invariato per la durata dello studio (Tabella 1). Si osservava inoltre un aumento del quoziente respiratorio, durante le ore di veglia e soprattutto dopo i pasti nei soggetti che assumevano ResVida; tale aumento è indice di un'aumentata "flessibilità" metabolica, cioè di una maggiore capacità di utilizzare substrati diversi al variare delle condizioni nutrizionali. Inoltre l'assunzione di ResVida non solo non era associata ad effetti avversi, ma promuoveva

Principali parametri clinici prima e dopo il trattamento con ResVida. I dati sono espressi come media ± S.E.M.

	Prima del trattamento (giorno 0)			Dopo il trattamento (giorno 29)		
	Placebo	Resveratrolo	Significatività	Placebo	Resveratrolo	Significatività
Peso	100,1±3,5	99,6±3,7	0,5	99,9±3,9	99,6±2,5	0,43
Glicemia (mg/dl)	98±2	98±2	0,96	95±3	91±2	0,05
Insulinemia (mU/L)	16,37±1,76	15,38±2,05	0,67	11,94±1,11	10,31±1,25	0,04
Pressione sistolica (mmHg)	131±3,2	132±3	0,22	130,5±2,7	124,7±3,1	0,006
Pressione diastolica (mmHg)	82±2,5	83±2,6	0,2	81,6±2,8	80±2,9	0,18

Tabella 1

un miglioramento dello stato generale di salute, esemplificato dalla riduzione dei parametri pressori (Tabella 1).

Per chiarire i meccanismi molecolari alla base degli effetti del Resveratrolo, gli autori dello studio hanno effettuato delle biopsie muscolari, hanno estratto RNA dai tessuti così ottenuti e li hanno analizzati con la tecnica del microarray. L'analisi condotta in questo studio ha mostrato che il trattamento con ResVida aveva un effetto sui livelli di espressione di 469 diversi geni, in particolare 219 geni erano aumentati e 250 ridotti nei soggetti che assumevano ResVida rispetto a quelli che assumevano il placebo. L'analisi dei risultati degli studi di microarray, effettuata con un apposito software che permette di suddividere i geni studiati in gruppi sulla base della loro funzione, rivelava che la maggior parte dei geni, la cui espressione era aumentata, codificavano per proteine coinvolte nel metabolismo ossidativo a livello mitocondriale, mentre la maggior parte dei geni, che mostravano livelli di espressione ridotta, codificavano per citochine pro-infiammatorie. Quest'ultima osservazione, costituisce un indice aggiuntivo del miglioramento generale delle condizioni di salute; è infatti noto che l'obesità è associata con una condizione cronica di infiammazione di basso grado, che costituisce la base patogenetica per lo sviluppo delle complicanze metaboliche; la riduzione dei livelli di espressione delle citochine suggerisce che tale condizione sia attenuata dal trattamento con ResVida. Tra le proteine, la cui espressione era significativamente aumentata, due sono particolarmente rilevanti nel contesto di interesse: Sirt1, una molecola della famiglia delle Sirtuine, che sono attivate dal Resveratrolo e con-

trollano la trascrizione genica ed il cofattore Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) coactivator 1-alpha (PGC-1 alfa). Tale molecola interagisce direttamente con Sirt-1, attivata dal Resveratrolo, come rappresentato in Figura 1, svolgendo un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo mitocondriale. Inoltre i livelli di espressione di PGC-1 alfa sono abitualmente ridotti in condizioni di alterazioni metaboliche, quali l'obesità, la capacità del ResVida di contrastare questo effetto è quindi particolarmente rilevante.

In conclusione i risultati di questo primo studio condotto nell'uomo confermano molte delle osservazioni precedentemente effettuate in modelli animali, tra cui il miglioramento del metabolismo glucidico e della funzionalità endoteliale e suggeriscono che il trattamento con Resveratrolo possa essere potenzialmente efficace nel trattare l'obesità e le complicanze metaboliche ad essa associate, senza causare effetti collaterali negativi. E' importante però sottolineare che lo studio è stato condotto su un numero molto piccolo di soggetti, estremamente omogenei da un punto di vista metabolico, e relativamente giovani, rispetto all'età della popolazione che normalmente sviluppa complicanze secondarie all'obesità; sarà quindi necessario confermare i risultati ottenuti su popolazioni più ampie e su soggetti che abbiano già sviluppato alterazioni metaboliche. I soggetti inclusi in questo studio erano inoltre tutti di sesso maschile, sarà quindi necessario condurre uno studio pilota anche su donne obese prima di confermare la validità dell'assunzione del Resveratrolo per migliorare il metabolismo glucidico nel genere femminile.

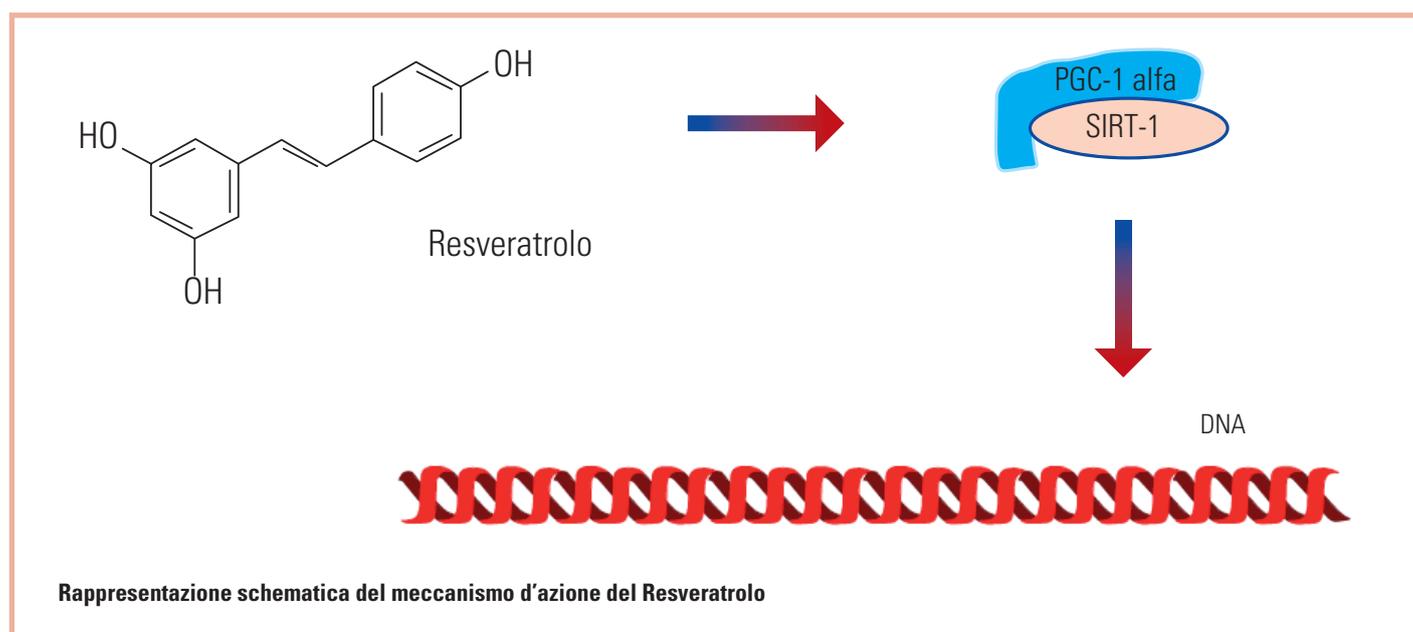


Figura 1