

# Beyond Glycemia

Trimestrale a carattere scientifico

[www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com)

Anno I - N. 2, 2012  
ISSN 2279-9729

## EDITORIALE

3

*a cura del Board Scientifico*

## LEADING ARTICLE

Ipoglicemia: un'importante barriera nel trattamento  
a target del diabete mellito

*Agostino Consoli*

## AGGIORNAMENTI DALLA LETTERATURA

5

The Risk of a Persistent Glucose Metabolism Impairment After Gestational Diabetes Mellitus Is Increased in Patients With Polycystic Ovary Syndrome  
*Palomba S, Falbo A, Russo T, Rivoli L, Orio M, Cosco AG, Vero R, Capula C, Tolino A, Zullo F, Colao A, Orio F*

*Patrizia Di Fulvio*

7

A Call to Action: Women and Peripheral Artery Disease:  
A scientific Statement From the American Heart Association  
*Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, Hiatt WR, Karas RH, Lovell MB, McDermott MM, Mendes DM, Nussmeier NA, Treat-Jacobson D*

*Angelica Galli*

9

Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict ESRD in Type 2 Diabetes  
*Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, Cullere X, Eckfeldt JH, Doria A, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS*  
Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict Stage 3 CKD in Type 1 Diabetes  
*Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, Cullere X, Johnson AC, Crabtree G, Smiles AM, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS*

*Marta Letizia Hribal*

11

Safety and Efficacy of Low Blood Pressures Among Patients With Diabetes  
Subgroup Analyses From the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone  
and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)  
*Redon J, MD, PHD, Mancina G, MD, Sleight P, MD, Schumacher H, PHD, Gao P, MSC, Pogue J, MSC, Fagard R, MD, PHD, Verdecchia P, MD, Weber M, MD, Böhm M, MD, Williams B, MD, Yusuf S, MBBS, Teo K, MB, PHD, Yusuf S, MBBS, DPHIL, on behalf of the ONTARGET Investigators*

*Cecilia Morgantini*

13

Chronic kidney disease categories and renal-cardiovascular outcomes in type 2 diabetes  
without prevalent cardiovascular disease: a prospective cohort study (JDDM25)  
*Yokoyama H, Araki S, Haneda M, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto K, Sone H, Maegawa H, Kashiwagi A  
for the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group*

*Eleonora Russo*

**Editore** SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.  
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano  
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004  
E-mail: [redazione@edizionisinerogie.com](mailto:redazione@edizionisinerogie.com)  
[www.edizionisinerogie.com](http://www.edizionisinerogie.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

## Rettifica

Pagina 6 dell'inserto del n. 1, 2012

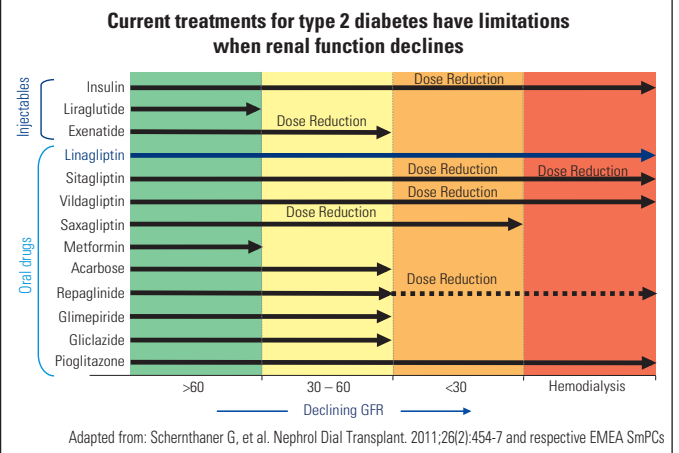
*Pubblicato:*

"...Linagliptin essendo metabolizzato a livello epatico, può essere utilizzato anche in pazienti con insufficienza renale severa (figura 7)".

*Versione corretta:*

"Linagliptin essendo eliminato per via renale in minima parte (<5%), può essere utilizzato anche in pazienti con insufficienza renale severa"

Inoltre la figura 7 è stata modificata con le recenti approvazioni.



# EDITORIALE

Beyond Glycemia n. 2. Il progetto che abbiamo avuto il piacere di presentarVi 3 mesi fa va avanti. Speriamo che il numero 1 abbia incontrato il Vostro gradimento e che il Leading Article su rene e diabete contenuto in quel numero abbia già trovato posto nell'apposito raccoglitore dove sta aspettando il leading article di oggi. Al contempo speriamo che i mini-riassunti relativi ai più recenti articoli della letteratura abbiano solleticato la Vs curiosità e stimolato il Vs interesse. Soprattutto ci auguriamo che abbiate già visitato il sito [www.beyondglycemia.com](http://www.beyondglycemia.com) e che anche in esso abbiate trovato utili momenti di approfondimento e di riflessione. Nel frattempo, come sapete, il programma di Educazione Continua in Medicina "Focus su Cuore e Rene nell'Approccio Terapeutico al Diabete di Tipo 2" si è sviluppato con una decina di incontri su tutto il territorio nazionale ed il "feedback" che stiamo ricevendo da questi incontri è sicuramente incoraggiante e di stimolo a continuare sulla strada intrapresa.

In questo numero di Beyond Glycemia abbiamo ancora selezionato articoli particolarmente originali e di interesse clinico comparsi nelle principali riviste di endometabolismo, di patologia cardiovascolare, di medicina interna, di nefrologia e di geriatria negli ulti-

missimi mesi per proporvi stringati riassunti. Il Leading Article è invece dedicato ad una problematica, la ipoglicemia, che forse rappresenta la più importante barriera ad un controllo veramente a target del metabolismo glicidico nel diabete mellito. Proprio nel solco del filo conduttore che accomuna tutte le componenti del progetto "Beyond Glycemia" (rivista cartacea, sito web, eventi ECM tradizionali sul territorio) il Leading Article di oggi, nel trattare sotto molteplici aspetti la questione della ipoglicemia iatrogena del diabete mellito ed in particolare nel diabete di tipo 2, menziona anche in particolare le ulteriori problematiche relative alla ipoglicemia quando questa complica il trattamento del diabete in soggetti con funzionalità renale ridotta o assente.

In conclusione, speriamo anche questa volta di riuscire a catturare la Vs attenzione ed il Vs interesse. Se così fosse, Vi invitiamo a segnalarcelo visitando il sito web. Se così non fosse, ancor di più Vi invitiamo a segnalarcelo attraverso il sito web. Beyond Glycemia è un progetto di tutti: ove ve ne fosse bisogno, correggere la rotta dietro la guida delle Vs indicazioni e dei Vs consigli sarà un impegno che assolveremo molto volentieri.

Buona Lettura.

*Il Board Scientifico*



# The Risk of a Persistent Glucose Metabolism Impairment After Gestational Diabetes Mellitus Is Increased in Patients With Polycystic Ovary Syndrome

Palomba S, Falbo A, Russo T, Rivoli L, Orio M, Cosco AG, Vero R, Capula C, Tolino A, Zullo F, Colao A, Orio F  
*Diabetes Care* 35:861-867, 2012

Patrizia Di Fulvio

La Sindrome dell'Ovaio Micropolicistico (PCOS) è un disturbo complesso, caratterizzato da disordini ovulatori, iperandrogenismo e riscontro ecografico di policistosi ovarica; altri segni spesso associati sono irsutismo, sovrappeso/obesità e insulino-resistenza, questi ultimi di per sé ormai noti fattori di rischio per alterazioni del metabolismo glucidico. In effetti, le donne affette da PCOS hanno una incidenza aumentata di ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT), alterata glicemia a digiuno (IFG) e diabete mellito (DM), e in gravidanza le alterazioni correlate con la PCOS esercitano un effetto additivo sull'insulino-resistenza naturale in questa condizione, portando ad un aumento del rischio di molte complicanze, in particolare di Diabete Gestazionale (GDM).

In questo studio prospettico caso-controllo, Palomba e colleghi hanno testato l'ipotesi che la PCOS aumenti il rischio di persistenza di un'alterazione del metabolismo glucidico in pazienti con GDM. Hanno incluso 42 casi di GDM-PCOS e 84 pazienti con GDM non-PCOS come controllo, appaiate per età e BMI. Ogni soggetto era stato valutato prima della gravidanza a livello clinico, ormonale e metabolico, per la diagnosi o l'esclusione di PCOS e di DM rispettivamente.

Al baseline, per ogni gravida sono stati valutati metabolismo glucidico (mediante OGTT 75 gr e HbA1c), indici di insulino-resistenza e di sensibilità insulinica (HOMA-IR e ISIOGTT); ogni mese le pazienti sono state sottoposte alle valutazioni ostetriche e diabetologiche standard, ponendo particolare attenzione all'aderenza al trattamento prescritto (terapia nutrizionale, automonitoraggio glicemico ed eventuale terapia

insulinica). Al parto, sono stati quindi registrati tutti i dati relativi all'outcome materno, perinatale e neonatale. Infine, le donne sono state sottoposte al follow-up a 6 e 12 settimane e quindi a 18 mesi. Al baseline, i due gruppi in studio differivano solo per i parametri indicativi di PCOS, tra cui gli indici di sensibilità/resistenza insulinica, mentre non si evidenziavano differenze statisticamente significative per tutti gli altri parametri considerati (vd. Tabella 1), anche durante

	Casi (n=42)	Controlli (n=84)	p
Età (anni)	28.3 ±5.4	28.4±4.9	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ±2.0	27.3±1.5	n.s.
Familiarità per DM (n, %)	28 (66.7)	47 (55.9)	n.s.
Parità (n)			
0	34 (80.9)	62 (73.8)	
1	5 (11.9)	13 (15.5)	
≥2	3 (7.2)	9 (10.7)	
FC (bpm)	68.8 ±16.5	65.2 ±15.9	n.s.
PA max (mmHg)	130.4 ±20.1	126.1 ±18.9	n.s.
PA min (mmHg)	90.3 ±9.7	87.3 ±8.5	n.s.
OGTT 75g (mmol/L)			
A digiuno	6.7±1.4	6.1±0.9	n.s.
1h	11.2±1.1	10.9±1.1	n.s.
2h	10.1±1.8	9.3±1.5	n.s.
HbA1c (%)	5.76±1.7	5.63±2.0	n.s.
HOMA-IR	16.6±5.2	13.8±3.7	<b>0.008</b>
ISIOGTT	9.3±3.0	12.1±1.7	<b>0.019</b>

Tabella 1

BMI e parametri metabolici al follow-up dopo il parto

	Casi (n=42)			Controlli (n=84)		
	6 sett.	12 sett.	18 mesi	6 sett.	12 sett.	18 mesi
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.3±4.4	29.7±4.0	29.3±2.7	29.7±3.8	29.2±3.5	28.1±3.0
OGTT 75g (mmol/L)						
A digiuno	5.9±1.3	5.8±1.4	5.7±1.5*	5.6±1.5	5.5±1.0	5.1±0.9°
1h	10.8±1.2	10.6±1.1	10.1±1.0*	10.4±1.6	10.0±1.9	9.6±1.6°
2h	10.2±1.7	10.1±1.9	10.1±1.8*	10.0±1.4	9.9±1.5	9.4±1.5°
ISSI-2	834±199	839±231	842±213*	843±187	849±220	921±216°
HbA1c (%)	5.0±0.9	4.9±0.6	5.0±1.3	4.7±1.9	4.6±0.9	4.5±1.0
HOMA-IR	16.3±4.5*	16.4±3.2*	16.0±4.0*	11.4±4.1	10.9±4.6	10.5±3.9
ISIOGTT	9.5±2.7*	9.7±3.0*	9.7±2.9*	12.7±1.2	12.8±1.1	12.8±1.0
IGT (n, %)	6 (14.3)	6 (14.3)	6 (14.3)*	9 (10.7)	5 (6.0)	3 (3.6)°
IFG (n, %)	7 (16.7)	7 (16.7)	7 (16.7)*	8 (9.5)	6 (7.1)	5 (6.0)
IFG-IGT (n, %)	6 (14.3)	4 (9.5)	4 (9.5)*	7 (8.3)	4 (4.8)	2 (2.4)°
DM (n, %)	4 (9.5)	4 (9.5)	2 (4.8)	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)

dati espressi come media ±DS oppure come n e % relativa; \*p<0.05 vs controllo; °p<0.05 vs follow-up precedenti

Tabella 2

la gravidanza. Al termine della gravidanza, il gruppo delle GDM-PCOS presentava un numero di eventi avversi materni/perinatali/neonatali significativamente più elevato rispetto al controllo; al follow-up inoltre queste pazienti allattavano meno e per meno tempo e avevano una persistenza degli stessi livelli di resistenza e sensibilità insulinica del baseline, che risultavano significativamente diversi rispetto al relativo controllo (vd Tabella 2). A 18 mesi dal parto inoltre, i casi continuavano a presentare un'alterazione del metabolismo glucidico con un'incidenza di IFG, IGT e IFG-IGT significativamente più elevata rispetto ai controlli (p<0.05). Il rischio relativo (RR) di alterato metabolismo glucidico nelle donne con PCOS era: 4.0 per IGT (95% CI 1.05-15.02, **p=0.042**), 2.80 per IFG (95% CI 0.94-8.3, p=0.064), 4.0 per IGT-IFG (95% CI 0.76-20.96, p=0.101) e 4.0 per DM (95% CI 0.37-42.86, p=0.252); il RR per outcome composito di alterazione del metabolismo glucidico era 3.45 (95% CI 1.82-6.58, **p=0.0002**), influenzato peraltro in maniera significativa dal BMI, dalla presenza di iperandrogenismo, oligo-anovulazione, IGT e IFG prima della gravidanza, dalla necessità di terapia insulinica durante la gravidanza e dall'allattamento al seno. Gli autori quindi concludono che le donne con PCOS e GDM presentano un rischio 3,5 volte più elevato di continuare ad avere un alterato metabolismo glucidico dopo la gravi-

danza e suggeriscono che sarebbero auspicabili interventi volti a prevenire le conseguenze a lungo termine.

Il GDM è una condizione da non sottovalutare perché di per sé aumenta il rischio di complicanze ostetriche nel breve periodo e di alterazioni del metabolismo glucidico a lungo termine (sia IGT sia DM). Anche la PCOS del resto, con tutti i caratteri ad essa collegati (quali iperandrogenismo e l'insulinorestenza) può produrre effetti simili, aumentando l'incidenza di GDM, prediabete o diabete franco ed infine il rischio di patologia cardiovascolare. I risultati di questo studio hanno evidenziato che, a parità di altri fattori di rischio rispetto al controllo, la PCOS incrementa gli outcomes materno-fetali sfavorevoli nelle pazienti affette da GDM; queste donne inoltre dopo il parto non presentano un miglioramento dei livelli di insulino-resistenza, beneficiano meno degli effetti positivi dell'allattamento materno e presentano una elevata percentuale di persistenza di alterazioni del metabolismo glucidico. In effetti, l'American Diabetes Association (ADA) ha inserito la PCOS tra i criteri per lo screening per DM nelle giovani donne asintomatiche. Si potrebbe quindi proporre un follow-up post-GDM più stretto rispetto a quello convenzionale alle donne positive per PCOS, per poter così intraprendere programmi preventivi di intervento sullo stile di vita, l'unico in grado di determinare degli effetti favorevoli sul lungo periodo.

# A Call to Action: Women and Peripheral Artery Disease: A scientific Statement From the American Heart Association

Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, Hiatt WR, Karas RH, Lovell MB, McDermott MM, Mendes DM, Nussmeier NA, Treat-Jacobson D  
*Circulation. 2012; 125: 1449-1472*

Angelica Galli

L'Arteriopatia Periferica (AP) ha un'ampia prevalenza in molte nazioni ed è associata a morbidità, mortalità e spesa sanitaria comparabili a quelli della cardiopatia ischemica e dell'ictus ischemico. Dati specifici riguardo la presenza d'AP nelle donne sono decisamente minori, se confrontati con quelli a disposizione negli uomini, per via di un limitato arruolamento negli studi precedentemente effettuati. Lo scopo di questo resoconto scientifico è di elencare le evidenze disponibili che mostrano l'importante peso epidemiologico dell'AP nelle donne, nonché di descrivere il loro rischio cardiovascolare associato di eventi ischemici, di evidenziare sintomi e manifestazioni cliniche che dovrebbero essere conosciuti in particolar modo dalle popolazioni femminili a rischio, di dare risalto all'efficacia dei trattamenti disponibili.

La prevalenza specifica in relazione a sesso ed età dell'AP non è stata chiaramente definita dagli studi pubblicati sinora: sebbene la prevalenza in relazione all'età dell'AP nelle donne adulte sia minore (figura 1), il numero totale di pazienti affette nella popolazione femminile sembra essere più consistente rispetto a quella maschile (figura 2).

Allo stesso modo non è stata tuttora ben definita la mortalità cardiovascolare, quella per

tutte le cause e la frequenza di eventi coronarici maggiori per genere negli studi di popolazione, sebbene sia stato osservato un trend per una maggiore frequenza di eventi nelle donne con un ABI (ankle brachial index, ovvero indice braccio-gamba) < 0.9.

La maggior parte delle donne con AP, come pure gli uomini, non presentano i sintomi classici della claudicatio intermittens, ma possono essere totalmente asintomatiche o riferire sintomi atipici agli arti inferiori (ad esempio a riposo o durante esercizio fisico) pur in pre-

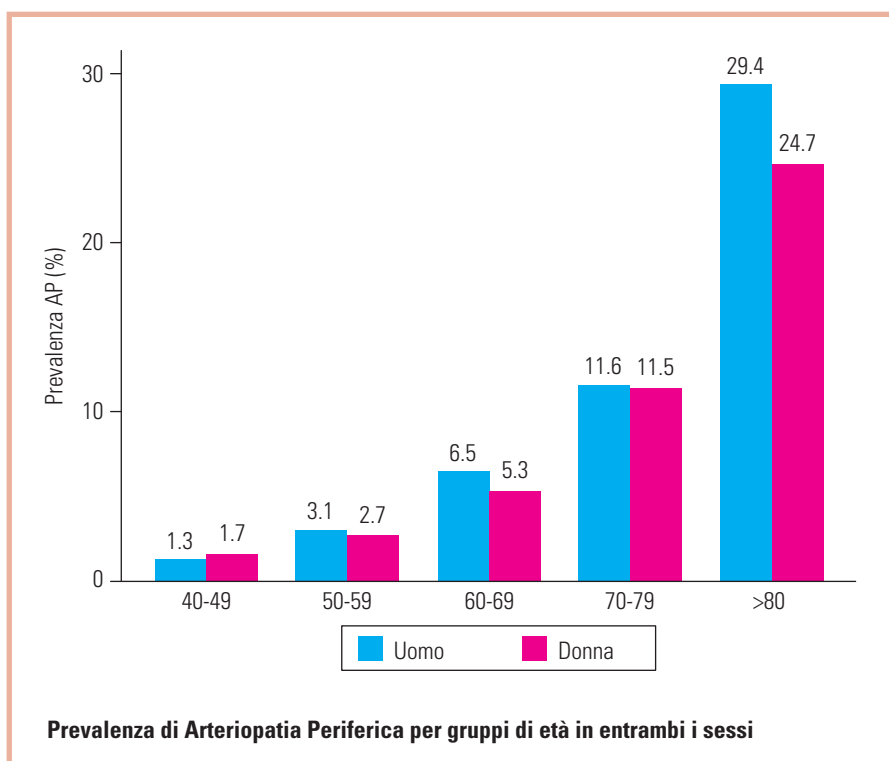


Figura 1

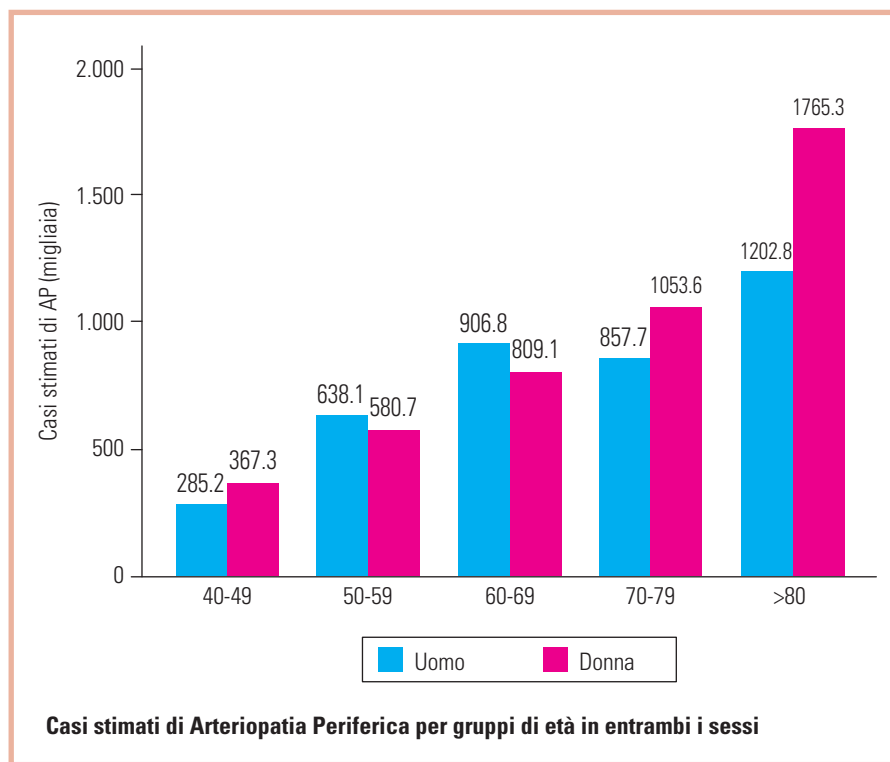


Figura 2

senza di un ABI <0.9. È importante sottolineare questo dato perché le donne con AP vanno incontro ad un deterioramento funzionale, inteso come limitazione nelle capacità di un individuo a partecipare alla vita sociale e in ambito lavorativo, più grande e rapido rispetto a quelle prive di patologia, ma anche rispetto agli uomini affetti. Inoltre rispetto a questi ultimi sono più soggette ad amputazione, specialmente le donne di colore. È quindi di primaria importanza diagnosticare donne con o a rischio di AP per ridurre il numero di eventi cardiovascolari ischemici, la perdita della capacità funzionale autonoma e il numero di amputazioni.

La diagnosi di AP è stabilita in tutti gli individui attraverso una accurata anamnesi dal punto di vista vascolare, dall'esame obiettivo e dalla misurazione dell'ABI. Una sonda doppler viene utilizzata per localizzare e misurare la pressione sistolica a livello del braccio (arteria brachiale) e del piede (tibiale anteriore e posteriore) bilateralmente: l'ABI dovrebbe essere calcolato dividendo il valore pressorio sistolico più elevato di tibiale anteriore e posteriore per quello più elevato dell'arteria brachiale. Sebbene nelle donne l'ABI risulti minore di circa 0.02 rispetto agli uomini, non ci sono differenze nei va-

lori per la diagnosi tra i due sessi. Allo stesso modo non ci sono differenze significative di sensibilità e specificità tra i due sessi, in termini di imaging quali Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica. La TC riesce a fornire rispetto alla RM una miglior visualizzazione delle calcificazioni della parete arteriosa; tuttavia in alcuni casi la presenza di dense calcificazioni può limitare una corretta valutazione dell'entità della stenosi.

Per quanto riguarda il trattamento della AP sintomatica, ad oggi l'unico farmaco che ha dimostrato un significativo miglioramento della claudicatio ed è stato approvato dalla Food And Drug Administration, il Cilostazolo, non ha mostrato alcuna differenza tra i due sessi in temine di risposta ed interazioni. Lo stesso dicasi per protocolli terapeutici di attività fisica, sebbene negli studi presi in esame soltanto un quarto

della popolazione fosse femminile e considerata la scarsità di studi effettuati con outcome specifici per entrambi i sessi. Infine è stata valutata una possibile associazione tra il sesso femminile e la mortalità perioperatoria, la sopravvivenza in seguito a interventi di ri-vascularizzazione, sia endovascolari che chirurgici: tale associazione è risultata essere inconsistente, anche perché l'analisi può essere influenzata e confusa da altri fattori quali età, comorbidità, fattori anatomici e legati alla procedura.

Un dato molto interessante che scaturisce da questo documento di consenso risulta essere soprattutto la scarsa percezione e conoscenza di questa patologia da parte della popolazione, indipendentemente dal sesso (sebbene dati recenti suggeriscano una percezione leggermente migliore da parte delle donne), specie se confrontata con altre patologie cardiovascolari. Spesso l'AP viene identificata unicamente come fattore di rischio cardiovascolare e non come malattia distinta e ben definita. È quindi fondamentale instaurare adeguati programmi di informazione per prevenzione e diagnosi di Arteriotopia Periferica, che si integrino con quelli di prevenzione cardiovascolare oggi disponibili, al fine di consentire un più precoce percorso diagnostico e terapeutico.



## Ipoglicemia: un'importante barriera nel trattamento a target del diabete mellito

Agostino Consoli

L'ipoglicemia è una condizione caratterizzata dalla presenza di concentrazioni di glucosio nel sangue patologicamente basse. E' nella stragrande maggioranza dei casi di natura iatrogena (oltre il 90% degli episodi di ipoglicemia clinicamente rilevanti occorrono in soggetti diabetici in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti) e rappresenta forse la più seria barriera al raggiungimento del controllo metabolico ottimale nei pazienti diabetici. Dal punto di vista semeiologico, secondo la definizione della American Diabetes Association (1) occorre porre diagnosi di ipoglicemia in pazienti che manifestino segni e sintomi compatibili con la presenza di ipoglicemia, accompagnati da bassi livelli di zucchero nel sangue e che si risolvono a seguito della ingestione di zuccheri o della somministrazione di glucosio in vena. Ma, sempre secondo la definizione della ADA, ipoglicemia è un qualsiasi episodio di riduzione del tasso glicemico che esponga il paziente a rischio, tanto che in soggetti trattati con insulina o con sulfoniluree una glicemia al di sotto dei 70 mg/dl rappresenta comunque un sicuro segnale di allarme (Figura 1).

L'ipoglicemia è un fenomeno tutt'altro che raro nei soggetti diabetici e, laddove era stata in passato considerata prevalente appannaggio dei soggetti diabetici di tipo 1 in terapia insulinica, dati successivi hanno dimostrato che in realtà ha una prevalenza preoccupante anche nei soggetti con diabete di tipo 2. E' stato dimostrato che nella globalità dei pazienti con diabete di tipo 2, oltre il 30%, quando interrogato sull'argomento, rivela di aver sofferto di sintomi di ipoglicemia nel mese precedente all'intervista. E se questo è vero in circa il 50% dei pazienti diabetici di tipo 2 in trattamento insulinico intervistati, è vero anche in oltre

il 25% dei pazienti intervistati che erano in trattamento con soli ipoglicemizzanti orali (2,3). Il problema assume dimensioni ancor più preoccupanti se si considera che i dati si riferiscono ovviamente solo a glicemie sintomatiche, che possono essere riportate in quanto percepite. Tuttavia, le ipoglicemie asintomatiche possono essere altrettanto, se non più, pericolose delle ipoglicemie sintomatiche e di esse è naturalmente molto più difficile calcolare la frequenza. Tuttavia, in alcuni studi condotti attraverso la utilizzazione di un holter glicemico, il monitoraggio continuo della glicemia ha permesso di rivelare che, in oltre la metà delle occasioni, momenti in cui la glicemia scendeva al di sotto dei 60 mg/dl non venivano percepiti dal paziente (4,5). Volendo generalizzare questo dato, dovremmo considerare che per ogni episodio di ipoglicemia che un paziente diabetico riferisce, potrebbe averne avuto almeno un altro asintomatico. La reale prevalenza

<p><b>Definizione di ipoglicemia secondo l'American Diabetes Association</b></p>
<p>CONDIZIONE CARATTERIZZATA DA:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sintomi compatibili con ipoglicemia</li><li>- Basso livelli di glicemia</li><li>- Risoluzione dei sintomi dopo somministrazione di zuccheri</li></ul>
<p>EPISODIO DI GLICEMIA PATOLOGICAMENTE BASSA TALE DA ESPORRE A RISCHIO L'INDIVIDUO</p>
<p>IN PAZIENTI TRATTATI CON INSULINA O STIMOLATORI DELLA SECREZIONE INSULINICA UNA GLICEMIA <math>\leq 70</math> mg/dL RAPPRESENTA UN SEGNALE DI ALLARME</p>
<p><i>American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(5):1245-1249</i></p>

Figura 1

<b>Fattori di rischio per ipoglicemia nel diabete di tipo 2</b>
Uso di insulina o di farmaci che stimolano la secrezione insulinica
Abitudini alimentari erratiche con cambiamenti frequente nel numero e nell'orario dei pasti
Età avanzata
Durata della malattia diabetica
Alterata percezione della ipoglicemia con frequenti episodi di ipoglicemia asintomatica

Figura 2

della ipoglicemia è quindi, anche in pazienti con diabete di tipo 2, decisamente più alta di quello che siamo comunemente abituati a pensare.

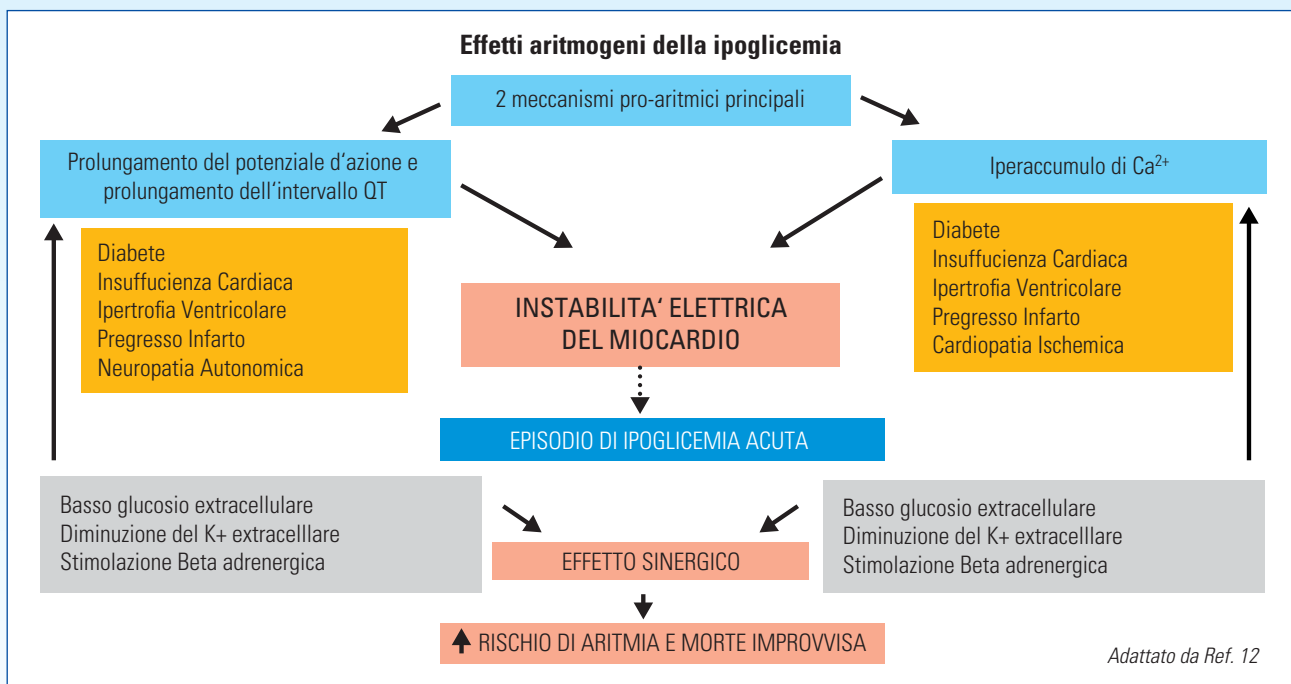
Vista quindi la relativa frequenza del verificarsi di episodi di ipoglicemia in soggetti diabetici di tipo 2 in trattamento, occorre essere consapevoli dei fattori che ad essa più facilmente predispongono (6) per poter metter in pratica le opportune misure per evitarla (Figura 2). Ovviamente il fattore di rischio principale è il trattamento con insulina o con stimolatori diretti della secrezione insulinica, come le sulfoniluree. E' in effetti abbastanza raro che episodi di ipoglicemia si verificano in pazienti trattati esclusivamente con farmaci come metformina, tiazolidinedioni, acarbose, inibitori della DPP-IV o agonisti recettoriali del GLP-1. Poi saranno ovviamente più a rischio di ipoglicemia soggetti con una ampia variabilità negli orari di assunzione dei pasti e che frequentemente "saltano" uno o più pasti. Particolarmente a rischio sono i soggetti anziani: non solo perché in essi è più facile un comportamento erratico nella assunzione dei pasti, ma anche perché è stato dimostrato che nei soggetti anziani la soglia glicemica per il riconoscimento dei sintomi della ipoglicemia è significativamente più bassa che nei soggetti giovani. Infatti, in uno studio che ha utilizzato il clamp ipoglicemico, lo stesso "score" di sintomi di ipoglicemia si manifestava ad una glicemia media intorno ai 65 mg/dl nei soggetti giovani ma di 51 mg/dl nei soggetti anziani (7). Il soggetto anziano, quindi, avendo una minore percezione della ipoglicemia e dell'incipiente ulteriore abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue, non potrà in atto per tempo quelle azioni (ingestione di zuccheri) che pos-

sono scongiurare l'instaurarsi di una ipoglicemia severa. Infatti, proprio la ridotta percezione della ipoglicemia (la "hypoglycemia unawareness" degli anglosassoni) costituisce un ulteriore fattore di rischio per ipoglicemia e, siccome la probabilità che si instauri una "hypoglycemia unawareness" aumenta con la durata della malattia, proprio la durata di malattia è un altro importante fattore di rischio per ipoglicemia. Lo UK Hypoglycemia Study Group, ad esempio, ha riportato che, tra i pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico, la percentuale di pazienti che riportavano di aver sofferto di almeno un episodio di ipoglicemia grave durante l'anno precedente era di oltre il 20% nei pazienti in terapia da oltre 5 anni, mentre era di appena il 7% in pazienti in terapia da meno di 2 anni (8). Accanto all'età, alla "hypoglycemia unawareness" ed alla durata di malattia, un altro importante fattore di rischio per la comparsa di ipoglicemia in soggetti diabetici in trattamento è la compromissione della funzione renale. L'incidenza di ipoglicemia è raddoppiata in soggetti con insufficienza renale rispetto a quelli con funzione glomerulare intatta ed è stato calcolato che oltre il 70% degli eventi ipoglicemici gravi indotti dal trattamento con sulfoniluree si verifica in pazienti con vari gradi di compromissione della funzione renale (9). L'esatta ragione per questo non è chiara e potrebbe essere ricercata in una diminuita capacità del rene di produrre glucosio in risposta a catecolamine e glucagone (10). Certo, nei pazienti con ridotta funzione renale, la maggiore propensione all'ipoglicemia e la maggiore pericolosità di quest'ultima in queste condizioni rendono ancora più fondamentale, nell'approccio alla terapia del diabete mellito, l'impiego preferenziale di farmaci a basso rischio di indurre ipoglicemia.

Se quelli appena descritti sono i fattori che maggiormente espongono al rischio di ipoglicemia i soggetti diabetici in trattamento, occorre considerare che, a prescindere dalla sua prevalenza, l'ipoglicemia rappresenta comunque un ostacolo al raggiungimento del target glicemico ideale ed ha quindi come conseguenza un controllo metabolico sub-ottimale. Inoltre, l'ipoglicemia può avere gravi conseguenze sia nell'immediato che nel lungo periodo, che la rendono a tutti gli effetti un importante problema clinico e che saranno di seguito discusse.

Come è noto, l'ipoglicemia si ripercuote negativamente, direttamente o indirettamente, in maniera particolare sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardiovascolare (11,12). Il ridotto trasporto di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica che consegue all'abbassamento delle concentrazioni ematiche del glucosio al di sotto dei 55 - 60 mg/dl favorisce infatti l'instaurarsi di una neuroglicopenia. Questa si traduce in diversi gradi di alterazioni cognitive che vanno da un semplice ritardo dei riflessi fino a profonde alterazioni del sensorio, che possono determinare alterazioni comportamentali e culminare eventualmente, in convulsioni e coma ipoglicemico. Tuttavia, al di là delle alterazioni neurologiche, sono forse ancor più pericolose ai fini della morbilità e della mortalità dei pazienti le turbe della funzione cardiovascolare, dovute non solo e non tanto ad un effetto diretto della ipoglicemia ma, soprattutto, alle profonde alterazioni del milieu ormonale ed elettrolitico conseguente alla risposta messa in atto dall'organismo nel tentativo di difendersi dalla ipoglicemia. La stimolazione dei recettori adrenergici  $\alpha$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$  conseguente alla increzione di catecolamine ha infatti una serie di conseguenze emodinamiche ed elettriche: aumentano sia la pressione sistolica che diastolica mentre diminuisce in maniera importante la pressione venosa centrale; aumentano la contrattilità

ventricolare e la gittata cardiaca mentre all'elettrocardiogramma si assiste, anche in virtù della ipokaliemia relativa che si può venire a creare in acuta, ad un appiattimento o addirittura ad una inversione delle onde T, ad uno slivellamento del tratto ST e ad un prolungamento dell'intervallo QT. Proprio l'allungamento dell'intervallo QT sembrerebbe rappresentare l'alterazione elettrocardiografica più tipica della ipoglicemia acuta. In uno studio che è considerato ormai classico, volontari sani sono stati sottoposti ad un clamp euglicemico e ad un clamp ipoglicemico in due diverse occasioni: laddove l'intervallo QT non subiva modificazioni prima e dopo il clamp euglicemico, lo stesso passava da 395 ms a 445 ms quando i soggetti venivano sottoposti al clamp ipoglicemico (13). L'allungamento del QT rappresenta una evenienza pericolosa, in quanto spia di una instabilità elettrica ventricolare che può favorire circuiti di rientro e l'instaurarsi di aritmie che possono arrivare ad essere fatali. Oltre tutto, come ricordato da Nordin in un recente review (14), altre condizioni che favoriscono la instabilità elettrica sono spesso presenti nei pazienti diabetici. Infatti, oltre al diabete di per se stesso, possono contribuire a determinare instabilità elettrica l'ipertrofia ventricolare, la cardiopatia ischemica, la presenza di insufficienza ventricolare sinistra e la neuropatia autonoma. E' interessante notare



Adattato da Ref. 12

Figura 3

che le stesse condizioni appena descritte possono anche causare un eccessivo accumulo di calcio intracellulare: quest'ultimo è anch'esso una condizione predisponente alla instabilità elettrica. Se su questo "terreno favorevole" che caratterizza molto spesso il miocardio di soggetti con diabete mellito vengono a sovrapporsi, in relazione ad una crisi ipoglicemica acuta, situazioni quali una increzione impulsiva di catecolamine, con la relativa stimolazione beta-adrenergica, ed una brusca riduzione del glucosio e del calcio extracellulari, il rischio che si inneschino delle aritmie diventa comprensibilmente molto elevato (Figura 3).

A questo proposito è interessante ricordare un lavoro di Desouza et al (15) nel quale soggetti diabetici sono stati sottoposti a monitoraggio continuo della glicemia e a registrazione continua dell'elettrocardiogramma. Dei 54 episodi di ipoglicemia registrati dal monitoraggio continuo, 26 erano sintomatici e, di questi, 10 erano accompagnati da sintomi di stenocardia ai quali solo in 4 casi corrispondevano alterazioni del tracciato elettrocardiografico. Per contro, in nessuno dei ben 28 episodi ipoglicemici non accompagnati da sintomi clinici (oltre la metà delle ipoglicemie segnalate dal monitoraggio) si registravano sintomi stenocardici ma, nonostante questo, in 2 casi si registravano alterazioni elettrocardiografiche significative in cor-

rispondenza dell'episodio ipoglicemico, che regredivano una volta che la glicemia tornava a valori normali. Questo sottolinea la pericolosità delle ipoglicemie nei pazienti diabetici ed in particolare la pericolosità delle ipoglicemie asintomatiche.

Riguardo agli effetti avversi sull'apparato cardiovascolare, tuttavia, occorre considerare che l'ipoglicemia non è solo un fattore pro-aritmogeno: numerosi dati infatti suggeriscono che tra gli effetti della ipoglicemia vi è quello di aggravare il rischio di trombotosi. Intanto, la acuta increzione di catecolamine provoca una stimolazione dei recettori sia  $\alpha$ - che  $\beta$ -adrenergici. La stimolazione dei recettori  $\alpha$ -adrenergici favorisce la emocoagulazione, la messa in circolo di piastrine da parte della milza e la attivazione di queste: tutti eventi ovviamente pro-trombotici. Per contro, la stimolazione dei recettori  $\beta$ -adrenergici favorisce l'aumento della concentrazione e la attivazione del Fattore VIII della coagulazione (12). Inoltre, la disfunzione endoteliale acuta e la trombotosi sono anche favorite da citochine infiammatorie e da fattori della infiammazione in genere. E' stato osservato che l'induzione di una ipoglicemia è seguita nelle ore immediatamente successive da un aumento di valori di Proteina C-reattiva (16). Questo aumento risultava particolarmente più spiccato nei soggetti diabetici, suggerendo che questi ultimi sono ancora

più vulnerabili nei confronti della stimolazione della infiammazione indotta dalla repentina diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di glucosio. A questo proposito, è interessante ricordare che a seguito di un clamp ipoglicemico è possibile osservare non solo, come è ovvio, un picco di secrezione di epinefrina, ma anche un picco delle concentrazioni plasmatiche di  $TNF\alpha$  e di Interleukina-6 (17), due tra le più importanti citochine infiammatorie sicuramente coinvolte nella meccanismi della disfunzione endoteliale. Di conseguenza, come riassunto nella figura 4, l'ipoglicemia e le risposte ormonali ad essa connesse innescano profondi e pericolosi cambiamenti a carico dell'apparato cardiovascolare. Da un lato favori-

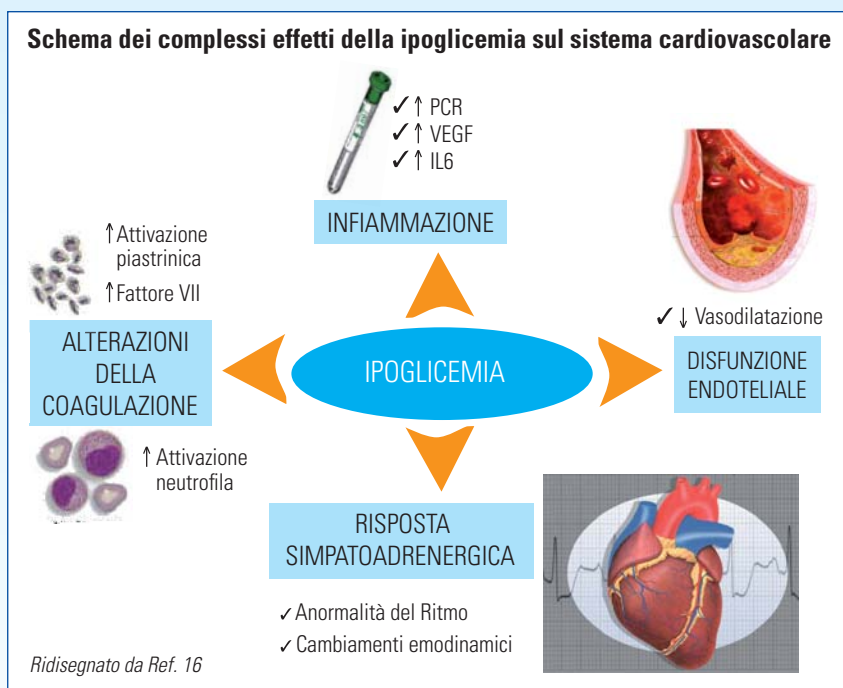


Figura 4

scono alterazioni del ritmo che possono essere anche gravi, dall'altro promuovono uno stato pro-trombotico e pseudo-infiammatorio con alterazioni della funzione endoteliale e tendenza alla trombosi acuta (18).

Le precedenti considerazioni sulla prevalenza della ipoglicemia nel diabete di tipo 2, e sulla sua indubbia pericolosità nei riguardi dell'apparato cardiovascolare, possono aiutarci a fornire qualche chiave interpretativa riguardo ai risultati dei relativamente recenti grandi trial di intervento nel diabete di tipo 2, e specificamente i trial ACCORD, VADT ed ADVANCE (19,20,21). In tutti e tre questi trial venivano confrontati, rispetto alla efficacia ed alla sicurezza nei confronti del rischio di sviluppare complicanze del diabete, trattamenti farmacologici che perseguissero target di controllo glicemico più ambiziosi rispetto a trattamenti che perseguissero target meno aggressivi. Nessuno dei tre trial è riuscito a dimostrare superiorità del controllo più intensivo nella prevenzione di eventi macrovascolari e addirittura, come largamente noto, il braccio relativo al controllo glicemico dello studio ACCORD è stato precocemente terminato dopo un follow-up medio di soli 3 anni a causa della inspiegata osservazione di un numero maggiore di morti e di morti per causa cardiovascolare nel braccio trattato verso un target più aggressivo (HbA1c < 6%).

In tutti i trial menzionati il trattamento farmacologico comprendeva farmaci in grado di esporre i soggetti al rischio di ipoglicemia, come insulina e sulfoniluree, e le popolazioni studiate erano comunque composte di pazienti diabetici ad alto o altissimo rischio cardiovascolare, con durata della malattia superiore agli otto anni e scarso compenso metabolico scarso (HbA1c a baseline >8%) e quindi particolarmente vulnerabili nei confronti degli effetti cardiovascolari negativi della ipoglicemia. In realtà, in tutti i trial ricordati, la ipoglicemia si manifestava con frequenza significativamente maggiore nei gruppi in trattamento intensivo. Addirittura negli studi ACCORD e VADT l'incidenza di ipoglicemia nel gruppo a trattamento intensivo superava il 14% e risultava di oltre 3 volte superiore rispetto al gruppo di controllo (19,20). Questo potrebbe dare credito all'ipotesi che, nei gruppi a trattamento intensivo, mortalità ed eventi cardiovascolari dovuti alla ipoglicemia abbiano potuto fare da contraltare all'eventuale effetto protettivo nei

Predittori di mortalità CV nello studio VADT		
Predittori	HR	P
IPOGLICEMIA	4.04	0.01
STORIA DI EVENTO CV PREGRESSO	3.00	< 0.01
ETA'	2.09	<0.01
HbA1c basale	1.21	0.02
HDL-C at basale	0.70	0.01

*da Duckworth et al, NEJM 2009, Ref. 18*

Figura 5

confronti del rischio cardiovascolare legato al miglioramento del controllo glicemico e determinare l'eccesso di morti (studio ACCORD) o la mancata dimostrazione di protezione (studio VADT ed ADVANCE). In realtà una sottanalisi dei dati dello studio ACCORD (22) sembrerebbe non confermare questa ipotesi. Quello che emerge da questa analisi è in realtà che l'ipoglicemia è più pericolosa nei pazienti che sono in media in peggior controllo glicemico. Tuttavia, anche se ogni singolo episodio di ipoglicemia comporta un rischio maggiore di complicanze fatali se il paziente è in cattivo compenso, la frequenza drasticamente maggiore della ipoglicemia nei gruppi in trattamento intensivo fa sì che, come affermano gli stessi autori della analisi in questione (22), la ipoglicemia stessa non può essere esclusa come possibile causa dell'eccesso di morti riscontrate nel gruppo in trattamento intensivo dello studio ACCORD. D'altra parte, nello studio VADT (20), la ipoglicemia risultava essere il principale predittore di morte cardiovascolare, superando, come potere predittivo, fattori quali l'età, o la presenza di un pregresso evento cardiovascolare (Figura 5). Particolarmente interessante è anche il dato riportato da Mannucci et al (23) relativo ad una metaregressione tra il rischio di morte cardiovascolare e la differenza nella frequenza di ipoglicemia tra i gruppi in trattamento intensivo ed i gruppi in trattamento tradizionale negli studi UKPDS, PROACTIVE, ACCORD, ADVANCE e VADT. Gli autori osservano che maggiore è la differenza riscontrata nella frequenza di ipoglicemia, maggiore è il rischio di mortalità cardiovascolare, così che negli studi con meno ipoglicemie nel gruppo in trattamento intensivo si osservava un impatto

**Uso degli inibitori della DPP-IV in pazienti con riduzione della funzione renale**

Gli inibitori della DPP-IV sono farmaci di ottima tollerabilità e maneggevolezza che trovano, rispetto alle terapie tradizionali, una maggiore possibilità di impiego in pazienti fragili o comunque afflitti da importanti complicanze o comorbidità. In particolare, nell'insufficienza renale che, come descritto, è una condizione con aumentato rischio di ipoglicemia, farmaci come i DPP-IV inibitori che possono essere considerati "normoglicemizzanti" e non "ipoglicemizzanti" troverebbero un impiego di elezione. In effetti, la recente disponibilità di una buona trialistica clinica relativa all'argomento permette oggi l'uso di questi farmaci anche in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, siccome alcune delle molecole sul mercato (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin) vengono escrete principalmente per via renale, le loro concentrazioni plasmatiche aumentano proporzionalmente al grado di insufficienza renale ed occorre quindi, secondo foglietto illustrativo, ridurne progressivamente il dosaggio a seconda del volume del filtrato glomerulare opportunamente calcolato sulla scorta della creatinina plasmatica (figura 6). Per alcune molecole, inoltre, i dati a disposizione non sono ancora sufficienti per indicarne l'uso in pazienti con gli stati più avanzati di insufficienza renale. Al contrario Linagliptin, recentemente approvato dall'EMA e dall' FDA e di prossima introduzione anche sul mercato italiano, viene eliminato immodificato per il 90% per via entero-biliare e solo in trascurabile quantità (meno del 5%) viene escreto per via renale. Linagliptin può quindi essere usato in tutti gli

stadi della insufficienza renale senza riduzione della dose (figura 6). La modalità di eliminazione di Linagliptin appena ricordata (circa il 90% viene eliminato immodificato, indicando che il metabolismo epatico rappresenta una via di eliminazione trascurabile) rende ragione anche della sua tollerabilità anche in pazienti con insufficienza epatica. Al contrario delle altre molecole per le quali esistono diverse limitazioni all'impiego sulla base della funzionalità epatica (figura 7) Linagliptin continua ad essere indicato, alla stessa dose impiegata in tutti i pazienti, anche nei pazienti con diversi gradi di compromissione della funzionalità epatica (figura 7).

Da un punto di vista clinico, aver a disposizione un farmaco prescrivibile in tutti i pazienti alla stessa dose ("one size fits all" per usare una espressione anglosassone) non può che ulteriormente facilitare l'impiego di una classe di farmaci i cui principali vantaggi sono proprio la tollerabilità, la maneggevolezza e la semplicità d'uso.

**Indicazioni e Posologia dei diversi inibitori della DPP-IV in diverse condizioni di insufficienza renale**

	Posologia	Insufficienza renale lieve	Insufficienza renale moderata	Insufficienza renale grave/ESRD
Linagliptin (RCP)	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Sitagliptin (RCP)	100 mg/die	100 mg/die	50 mg/die	25 mg/die
Vildagliptin (RCP)	50+50 mg/die	50+50 mg/die	50 mg/die	50 mg/die
Saxagliptin (RCP)	5 mg/die	5 mg/die	2,5 mg/die	2,5 mg/die

⚠ Esperienza molto limitata, utilizzare con cautela. Non utilizzare nei pazienti con nefropatia terminale o in emodialisi

Figura 6

**Indicazioni e Posologia dei diversi inibitori della DPP-IV in diverse condizioni di insufficienza epatica**

	Posologia	Insufficienza epatica lieve	Insufficienza epatica moderata	Insufficienza epatica grave
Linagliptin (RCP)	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die
Sitagliptin (RCP)	100 mg/die	100 mg/die	100 mg/die	/
Vildagliptin (RCP)	50+50 mg/die	/	/	/
Saxagliptin (RCP)	5 mg/die	5 mg/die	5 mg/die	/

⚠ Usare con cautela nei pazienti con insufficienza moderata

Figura 7



positivo del controllo glicemico stretto sul rischio di morte cardiovascolare mentre negli studi con più alta frequenza di ipoglicemie il controllo intensivo era o inefficace o dannoso riguardo alla protezione verso la morte cardiovascolare. Inoltre, in una analisi post-hoc dello studio ADVANCE, i soggetti che avevano avuto episodi di ipoglicemia severa presentavano, rispetto ai soggetti che non avevano avuto episodi di ipoglicemia severa, un rischio significativamente maggiore di morte per tutte le cause, morte cardiovascolare ed eventi cardiovascolari (24). Sorprendentemente, i pazienti con storia di ipoglicemia severa, apparivano a rischio maggiore anche di malattie dell'apparato digerente, malattie dell'apparato respiratorio e morte per cause non cardiovascolari (24). Questo portava gli autori a concludere che la ipoglicemia è un marker di vulnerabilità del paziente nei confronti di outcome sfavorevoli e che ogni sforzo debba essere fatto, specialmente in pazienti fragili, per prevenirne l'occorrenza.

Questo, ovviamente, non può non avere un forte impatto sulle strategie terapeutiche, anche perché la ipoglicemia è considerata la più grossa barriera per il raggiungimento di un controllo glicemico il più vicino possibile al profilo glicemico di un soggetto non diabetico. Questo anche perché è stato storicamente dimostrato che, nei diabetici di tipo 2 in trattamento con farmaci ipoglicemizanti, il rischio di ipoglicemia aumenta progressivamente man mano che diminuisce il valore dell'emoglobina glicosilata (25). Non a caso il documento di consenso della American Diabetes Association suggerisce che il goal del trattamento ipoglicemizante nel diabete mellito, specialmente in pazienti relativamente giovani, privi di complicanze e con una buona aspettativa di vita, deve essere il raggiungimento di una emoglobina glicosilata tanto bassa quanto ottenibile in assenza di ipoglicemia, fissando quindi proprio nell'evitare l'ipoglicemia la "soglia" determinante per l'intensità del trattamento. Il problema diventa quindi quello di scegliere, tra le diverse opzioni terapeutiche a disposizione, quelle che hanno verosimilmente un impatto minore sul rischio di ipoglicemia. Negli ultimi anni si stanno affermando, per la terapia del diabete di tipo 2, strategie basate sul meccanismo di azione delle incretine. Queste sostanzialmente constano della somministrazione sottocutanea di agonisti recettoriali

del Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) o della somministrazione orale di farmaci come le gliptine che prolungano la emivita della forma attiva del GLP-1 endogeno inibendo l'enzima DPP-IV preposto alla sua degradazione. Entrambi gli approcci terapeutici sfruttano l'azione di stimolo del GLP-1 sulla secrezione di insulina: proprio per questo con entrambi gli approcci il rischio di ipoglicemia è minimo. Infatti, l'azione stimolatrice del GLP-1 sulla secrezione insulinica viene a cessare quando la glicemia scende al di sotto dei valori patologici, garantendo un meccanismo che impedisce una secrezione di insulina inappropriatamente elevata ed assicura protezione verso il rischio di ipoglicemia. Alcune di queste strategie terapeutiche, ad esempio gli agonisti recettoriali del GLP-1, non trovano ancora indicazione in alcuni soggetti particolarmente esposti al rischio di ipoglicemia, come i pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, grazie ad una serie di trial clinici recenti, sappiamo che gli inibitori della DPP-IV possono essere usati nei soggetti con insufficienza renale, con differenti limitazioni nei dosaggi, ad eccezione di Linagliptin, recentemente approvato (vedi BOX). Le strategie terapeutiche basate sulle incretine sono ancora relativamente nuove, e molto ancora deve essere appreso su meccanismo d'azione ed effetti ed efficacia a lungo termine: al momento, tuttavia, hanno le caratteristiche necessarie per costituire una risposta efficace al problema della ipoglicemia come barriera al raggiungimento del controllo metabolico migliore possibile nel diabete di tipo 2.

#### Bibliografia

1. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005, 5:1245-9.
2. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*. 2005, 6:197-202
3. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the

- Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab.* 2008, Suppl 1:25-32.
4. Chico A, Vidal-Ríos P, Subirà M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care.* 2003, 4:1153-7
  5. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007, 115:491-4.
  6. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008, 3:245-54.
  7. Matyka K, Evans M, Lomas J, Cranston I, Macdonald I, Amiel SA Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care.* 1997, 2:135-41.
  8. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007, 50:1140-114.
  9. Davis TME, Brown SGA, JWAcobs IG, Bulsara M, Bruce MD, Davis. Determinants of Severe Hypoglycemia Complicating Type 2 Diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 2240–2247.
  10. Cersosimo E, Garlick P, Ferretti J. Abnormal Glucose Handling by the Kidney in Response to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2001,50:2087-93.
  11. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007, 117:868-70.
  12. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev.* 2008, 24:353-63.
  13. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999, 246:299-307.
  14. Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia.* 2010 Aug;53(8):1552-61. Epub 2010 Apr 21.
  15. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care.* 2003, 26:1485-9.
  16. Galloway PJ, Thomson GA, Fisher BM, Semple CG. Insulin-induced hypoglycemia induces a rise in C-reactive protein. *Diabetes Care.* 2000, 23:861-2.
  17. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism.* 2009, 58:443-8.
  18. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010; 33:1389-94
  19. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-255.
  20. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360:129-39.
  21. The ADVANCE Collaborative Group Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
  22. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
  23. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009, 19:604-12.
  24. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410-8.
  25. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis:



# Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict ESRD in Type 2 Diabetes

Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, Cullere X, Eckfeldt JH, Doria A, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS

# Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict Stage 3 CKD in Type 1 Diabetes

Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, Cullere X, Johnson AC, Crabtree G, Smiles AM, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS

*J Am Soc Nephrol 23: 507–524, 2012*

Marta Letizia Hribal

Il ruolo dell'infiammazione cronica di basso grado nella patogenesi del diabete di tipo 2 è noto da diversi anni e numerosi studi hanno dimostrato che aumentati livelli plasmatici di molecole pro-infiammatorie sono associati ad un maggiore rischio di sviluppare la malattia. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ) svolge un ruolo centrale nei processi infiammatori ed è stato suggerito che tale molecola possa essere direttamente implicata nella patogenesi del diabete di tipo 2 e dell'insulino-resistenza. Il TNF $\alpha$  è prodotto e

rilasciato in circolo da numerosi tipi cellulari, quali adipociti, linfociti e cellule endoteliali; a livello plasmatico esso è presente sia in forma libera che legato a due molecole, chiamate recettori del TNF $\alpha$  1 (TNFR1) e 2 (TNFR2). Niewczas e colleghi hanno valutato l'ipotesi che l'infiammazione cronica possa avere un ruolo non solo nella patogenesi del diabete di tipo 2, ma anche nel favorire l'insorgenza di complicanze, quali la nefropatia. A tale scopo, hanno misurato i livelli plasmatici di marcatori dell'infiammazione, inclusi il TNF $\alpha$  ed i suoi recettori TNFR1 e TNFR2, in 410 soggetti con diabete di tipo 2, reclutati negli anni '90 e seguiti per 12 anni. Nel corso dei

**Concentrazioni plasmatiche di molecole pro-infiammatorie all'inizio dello studio**

Valori plasmatici	Non ESRD	ESRD	P Non ESRD vs ESRD	Deceduti	P Non ESRD vs Deceduti	P ESRD vs Deceduti
ICAM-1 (ng/ml)	171	184	1,00	181	1,00	1,00
VCAM-1 (ng/ml)	438	519	0,33	481	1,00	1,00
PAI-1 (ng/ml)	15,6	15,2	0,99	16,6	1,00	1,00
IL-6 (pg/ml)	1,6	2,3	1,00	2,3	0,05	1,00
CRP (mg/ml)	3,0	4,8	1,00	4,2	1,00	1,00
TNF $\alpha$ libero	3,9	8,3	0,002	4,9	1,00	0,83
TNF $\alpha$ totale	10,3	23,0	0,02	14,1	1,00	0,35
TNFR-1 (pg/ml)	1184	2424	<10 <sup>-12</sup>	1588	0,01	<10 <sup>-5</sup>
TNFR-2 (pg/ml)	2273	4745	<10 <sup>-11</sup>	2969	0,02	<10 <sup>-4</sup>

*I valori sono espressi come mediane. I valori di p sono corretti per età, pressione sistolica, AER, VFG, trattamenti farmacologici*

Tabella 1

12 anni di durata dello studio, 59 soggetti hanno sviluppato insufficienza renale terminale (end stage renal disease, ESRD) e 84 soggetti sono deceduti, senza sviluppare questa complicanza; tra i marcatori analizzati solo i livelli plasmatici di TNFR1 e TNFR2 all'inizio dello studio risultavano significativamente associati con lo sviluppo di ESRD (Tabella 1); in particolare i livelli plasmatici di TNFR1 erano in grado di predire il rischio di sviluppare la nefropatia, anche dopo correzione per variabili cliniche associate alla funzionalità renale. Inoltre sia in soggetti senza proteinuria che in quelli con proteinuria, i livelli basali di TNFR erano migliori predittori dell'ESRD rispetto a variabili cliniche quali l'emoglobina glicata, la velocità di escrezione urinaria dell'albumina (AER) e la velocità di filtrazione glomerulare (VFG). Ad ulteriore conferma del potere predittivo della concentrazione di TNFR, quando i soggetti venivano divisi in quartili in base alle concentrazioni plasmatiche di TNFR1 e TNFR2 l'incidenza dei casi di ESRD era di 0 casi per 1000 per entrambi i recettori nel quartile più basso e di 84 e 72 casi per 1000, rispettivamente per TNFR1 e TNFR2, nel quartile più alto. Gli autori hanno quindi ipotizzato che l'associazione tra i livelli circolanti di TNFR1 e TNFR2 non sia casuale, ma indichi un effetto diretto dei TNFR sull'alterazione della funzionalità renale in soggetti diabetici. Questa ipotesi è avvalorata da un secondo studio, condotto dal medesimo gruppo di ricerca e pubblicato sul medesimo numero di J Am Soc Nephrol, nel quale due gruppi di soggetti con diabete di tipo 1 sono stati seguiti per 12 anni per valutare il deterioramento della funzionalità renale. Le due coorti, che comprendevano un totale di 628 individui, sono state suddivise in quartili in base ai valori di TNF $\alpha$  e di TNFR1 e TNFR2 all'inizio dello studio ed è stato osservato che i soggetti con i più elevati livelli dei recettori presentavano un rischio significativamente aumentato di peggioramento della funzionalità renale, definito come raggiungimento di nefropatia

al terzo stadio o superiore (CKD $\geq$  3) (Tabella 2), al contrario l'associazione tra CKD $\geq$  3 e livelli totali di TNF $\alpha$  risultava solo marginalmente significativa. Nonostante l'ipotesi di un diretto effetto causale dei TNFR sul deterioramento della funzionalità renale appaia plausibile è però necessario considerare altre ipotesi; è infatti possibile che gli elevati livelli di TNFR non siano la causa, ma la conseguenza della ridotta funzionalità renale; tale interpretazione appare però improbabile alla luce sia del disegno longitudinale dei due studi, sia, soprattutto, del fatto che nello studio sui soggetti con diabete di tipo 2 l'associazione è presente indipendentemente dal livello di proteinuria. Un'altra possibilità che non può essere esclusa allo stato attuale è che i livelli di TNFR siano dei marcatori indiretti della variazione di uno o più fattori non identificati; a questo proposito è però utile sottolineare che nessuno degli altri noti marcatori di infiammazione analizzati influenzava l'effetto dei TNFR.

In aggiunta alle importanti informazioni sulla patogenesi della nefropatia diabetica che possono essere ricavate da questi risultati, essi hanno anche un importante impatto clinico, infatti la semplice misurazione dei livelli circolanti di TNFR fornisce un'indicazione del rischio di un singolo soggetto di sviluppare nefropatia diabetica nei successivi 12 anni, consentendo di programmare degli interventi terapeutici mirati nei soggetti con rischio elevato. Inoltre è importante osservare che la distribuzione delle concentrazioni di TNFR nei due studi è abbastanza simile, nonostante i soggetti del primo studio siano affetti da diabete di tipo 2 e siano conseguentemente, in media, più anziani e con un peso corporeo maggiore dei soggetti con diabete di tipo 1 analizzati nel secondo studio; i livelli circolanti di TNFR sembrano quindi non essere influenzati da queste importanti caratteristiche cliniche, il che li rende dei marcatori stabili nel tempo e perciò più affidabili. Affinché sia possibile valutare i livelli di TNFR nella pratica clinica sarà però necessario sviluppare un saggio di più facile utilizzo in quanto attualmente essi vengono misurati con un test Elisa complesso e costoso, non utilizzabile sui grandi numeri. I dati dovranno essere inoltre confermati su popolazioni più ampie e di diversa origine etnica, rispetto alle popolazioni caucasiche analizzate nei due studi qui presentati; sarà inoltre interessante valutare se l'associazione tra nefropatia e livelli circolanti di TNFR, quali marcatori di uno stato di infiammazione cronica di basso grado sia presente anche in soggetti non diabetici.

**Incidenza di ESRD (numero di casi/1000/per anno)**

Quartile	TNF $\alpha$ libero	TNF $\alpha$ totale	TNFR1	TNFR2
Q1	10	9	5	3
Q2	11	8	9	9
Q3	14	9	10	9
Q4	24	33	45	48
P	0,048	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tabella 2

# Safety and Efficacy of Low Blood Pressures Among Patients With Diabetes Subgroup Analyses From the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)

Redon J, MD, PHD, Mancia G, MD, Sleight P, MD, Schumacher H, PHD, Gao P, MSC, Pogue J, MSC, Fagard R, MD, PHD, Verdecchia P, MD, Weber M, MD, Böhm M, MD, Williams B, MD, Yusuf K, MBBS, Teo K, MB, PHD, Yusuf S, MBBS, DPHIL, on behalf of the ONTARGET Investigators  
*Journal of the American College of Cardiology 2012; 59:74-83*

Cecilia Morgantini

Questo articolo espone i risultati di una sotto-analisi che prende in esame la popolazione diabetica dello studio ONTARGET (trial clinico che utilizzava Telmisartan da solo o in combinazione con ramipril). L'obiettivo di questa sotto-analisi è quello di analizzare la possibilità che la pressione arteriosa abbia un diverso ruolo nello sviluppo di complicanze cardiovascolari in una popolazione con diabete rispetto ad una popolazione di soggetti non diabetici. I dati provenienti dallo studio ONTARGET, recentemente pubblicato, hanno offerto l'opportunità di capire se la riduzione dei livelli di pressione arteriosa in risposta agli inibitori del sistema renina-angiotensina aldosterone possa proteggere da eventi cardiovascolari in misura diversa pazienti diabetici e non diabetici. Precedenti studi osservazionali hanno mostrato che le complicanze cardiovascolari nel diabete aumentano progressivamente con l'incremento della pressione arteriosa. Successivamente trials clinici randomizzati hanno documentato che nel diabete riduzioni della PA con terapia farmacologica riducevano complicanze macro- e microvascolari. Le linee guida raccomandano che i pazienti con diabete vengano trattati in maniera più intensiva raggiungendo valori inferiori a 130 mmHg di PA sistolica e 80 mmHg di PA diastolica. Tuttavia i recenti risultati dello studio ACCORD hanno mostrato che in pazienti con diabete tipo 2 trattati per raggiungere un target di PA sistolica <120 mmHg non si riduceva il numero di eventi cardiovascolari rispetto ai soggetti con PA<140 mmHg ad eccezione degli eventi cerebrovascolari (Stroke). Allo stesso modo nello studio INVEST si concludeva che la riduzione della pressione arteriosa <130 mmHg in pazienti con diabete e malattia coronarica non era associato ad una

riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti che mantenevano il controllo usuale.

Viste queste non univoche osservazioni, i dati del studio ONTARGET hanno

**Caratteristiche generali della popolazione in esame**

	Pazienti non diabetici (n=15.981)	Pazienti Diabetici (n=9.603)
<b>Caratteristiche Demografiche</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Femmine	22.9	32.8
Età (anni)	66.6±7.4	66.1±6.7
Europei/caucasici	77.1	67
Asiatici	12.5	15.8
Africani	1.7	3.1
Altri	5.3	14.1
<b>Storia Clinica</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Ipertensione	62.5	79.2
Fumatori	13.4	11.2
Infarto del miocardio	55.6	38
Angina	48.9	38.2
Malattia vascolare periferica	12.8	14.8
Stroke/TIA	21	16.4
<b>Caratteristiche Cliniche</b>	<b>media±dev. stand</b>	<b>media±dev. stand</b>
Pressione arteriosa sistolica	140.7±16.6	143.7±16.91
Pressione arteriosa diastolica	82.2±10.5	81.8±10.28
Frequenza cardiaca	81.8±11	61.9±13.8
Indice di massa corporea	27.5±29.3	29.2±4.91

Valori sono n (%) o media ± deviazione standard

Tabella 1

fornito agli autori di questo articolo l'opportunità di analizzare su una larga coorte di soggetti se e quale differente protezione cardiovascolare viene raggiunta da pazienti diabetici e non diabetici durante un trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina.

Tra il Gennaio 2002 e Giugno 2003, 25584 soggetti con malattia cardiovascolare pregressa o diabete con danno d'organo (9603), di età superiore a 55 anni sono stati randomizzati a trattamento con ramipril (5 mg fino a 10 mg), telmisartan (80 mg) o entrambi in uno studio multicentrico a doppio cieco condotto in 40 Paesi. Come già noto da precedenti analisi dello studio ONTARGET non sono state osservate significative differenze tra i due trattamenti per quanto riguarda l'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca). Per questo motivo e giacché i farmaci usati erano appartenenti alla stessa classe terapeutica (inibitori del sistema angiotensina-aldosterone), la sotto-analisi di questo studio è stata condotta su tutti i soggetti randomizzati nei 3 gruppi di trattamento. La PA sistolica è stata divisa in quartili (primo quartile: tra 95 e 130 mmHg; secondo: tra 131 e 142 mmHg; terzo: tra 143 e 154 mmHg e quarto: tra 155 e 200 mmHg) e la relazione tra questi e gli eventi cardiovascolari primari sono stati analizzati con una analisi di Cox.

Le caratteristiche principali del gruppo di soggetti con diabete e di quello di soggetti non diabetici sono mostrate nella figura 1. Durante i 4.5 anni di osservazione dello studio, gli eventi cardiovascolari primari si sono verificati nel 20.2% dei soggetti diabetici e nel 14.2% dei soggetti non diabetici. I soggetti diabetici avevano un rischio significativamente più alto

per eventi cardiovascolari primari e per eventi cardiovascolari secondari (morte cardiovascolare, infarto del miocardio, stroke e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca) rispetto ai soggetti non diabetici.

Il rischio per eventi cardiovascolari primari era significativamente maggiore nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici indipendentemente dalla riduzione della PA sistolica durante il trattamento.

L'incidenza di eventi cardiovascolari a seconda dei decili di PA è mostrato nella figura 1. La relazione tra PA ed eventi cardiovascolari evidenziava un andamento a "J" per tutti gli eventi maggiori ad eccezione dello stroke in cui era presente un andamento lineare.

Riassumendo questa sotto-analisi dello studio ONTARGET conferma che il rischio cardiovascolare è significativamente aumentato nei soggetti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici; tuttavia la correlazione tra PA e rischio cardiovascolare mostra un andamento simile nei due gruppi di soggetti, suggerendo che, per quanto concerne la PA, non ci siano indicazioni per trattare i soggetti diabetici diversamente da soggetti che presentano un elevato rischio cardiovascolare, per altre cause. Inoltre, diversamente da quanto suggerito da precedenti studi, la riduzione della PA non appare maggiormente efficace nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in soggetti diabetici che in soggetti non diabetici.

Questi dati hanno un'implicazione importante sulle decisioni terapeutiche nei soggetti diabetici, anche se una limitazione di questo studio è che tutti i soggetti diabetici arruolati erano ad alto rischio suggerendo una dovuta cautela nell'estendere queste conclusioni a soggetti diabetici più giovani o con basso rischio cardiovascolare.

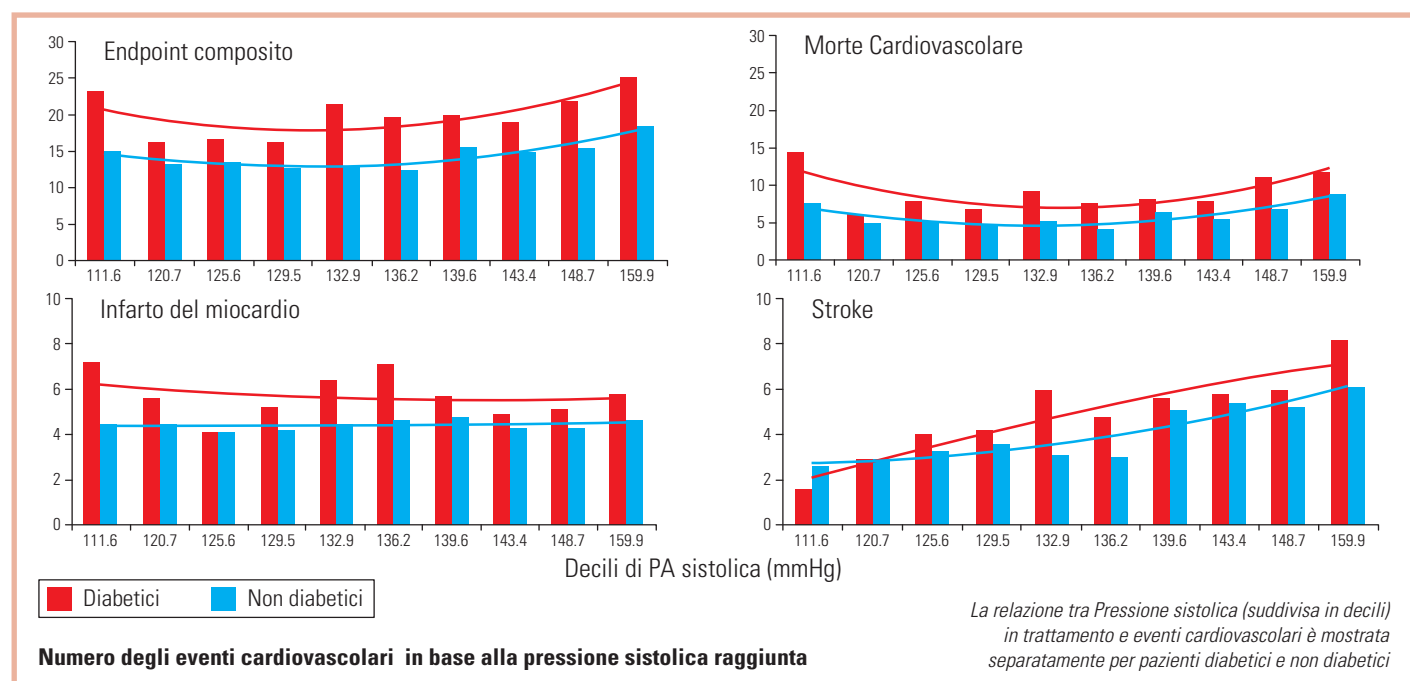


Figura 1

# Chronic kidney disease categories and renal-cardiovascular outcomes in type 2 diabetes without prevalent cardiovascular disease: a prospective cohort study (JDDM25)

Yokoyama H, Araki S, Haneda M, Matsushima M, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Sugimoto K, Sone H, Maegawa H, Kashiwagi A for the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group  
*Diabetologia*. 2012 Apr 4. [Epub ahead of print]

Eleonora Russo

La nefropatia diabetica (DN) rappresenta, in tutto il mondo, la principale causa di insufficienza renale terminale (ESRD, End-Stage Renal Disease). Escrezione urinaria di albumina (UACR) e filtrato glomerulare stimato (eGFR) sono fattori predittivi di progressione del danno renale e di sviluppo di malattia cardiovascolare. UACR e eGFR sono, inoltre, complementari per lo screening, diagnosi e stadiazione della DN e devono essere valutati precocemente e periodicamente per individuare i soggetti con nefropatia e definirne lo stadio di progressione.

Peraltro la classificazione del grado del danno renale (CKD, chronic kidney disease) basato su questi due parametri rimane oggetto di discussione. Recentemente il "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) ha operato una revisione della stadiazione della CKD basata in maggior misura sulla presenza e sul grado di escrezione urinaria di albumina (Figura 1).

Evidenze sempre maggiori dimostrano che il grado di albuminuria e la riduzione di eGFR sono fattori predittivi, indipendenti l'uno dall'altro, per eventi cardiovascolari e renali in pazienti con diabete tipo 2 (T2DM) ad elevato rischio cardiovascolare. Al contrario, la rela-

zione tra decorso della DN (inteso come UACR) in ciascuno stadio di CKD e rischio di malattia cardiovascolare (CVD) rimane ancora poco chiara nei pazienti con T2DM a basso rischio cardiovascolare.

Lo studio prospettico di Yokoyama e coll. è stato condotto in 2.954 soggetti giapponesi affetti da T2DM senza malattia cardiovascolare e con creatinina <176.8 µmol/l (<2 mg/dl). Nel corso dei 3.8 anni di follow-up, sono stati registrati 89 eventi cardiovascolari maggiori. Rispetto ai soggetti senza malattia renale

Stratificazione del rischio in base a albuminuria e GFR (KDIGO 2009)				Stadi di albuminuria, descrizione, range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Ottimale e "high-normal"	Elevata	Molto elevata e nefrosica		
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
Stadi di GFR, descrizione e range (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Elevato o ottimale	>105	Green	Green	Yellow	Orange	Red
			90-104	Green	Green	Yellow	Orange	Red
	G2	Lieve	75-89	Green	Green	Yellow	Orange	Red
			60-74	Green	Green	Yellow	Orange	Red
	G3a	Lieve-moderato	45-59	Yellow	Yellow	Orange	Red	Red
	G3b	Moderato-severo	30-44	Orange	Orange	Red	Red	Red
G4	Severo	15-29	Red	Red	Red	Red	Red	
G5	ESRD	<15	Red	Red	Red	Red	Red	

Figura 1

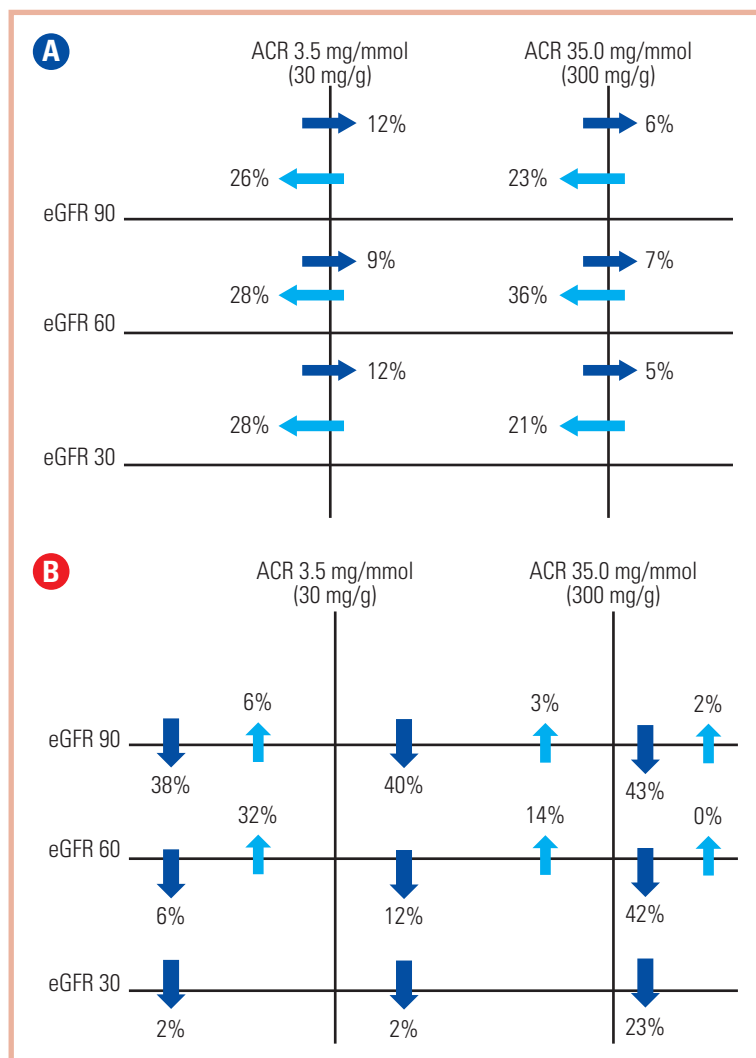


Figura 2

cronica (no-CKD), quelli con macroalbuminuria (UACR  $\geq 35$  mg/mmol) e con eGFR compresa tra 60 e 89 o inferiore a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> presentavano una maggiore incidenza di CVD. I soggetti normo-albuminurici (UACR <3.5 mg/mmol) con eGFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, invece, non presentavano alcun incremento del rischio di CVD. Gli effetti di albuminuria e eGFR risultavano indipendenti e l'Hazard Ratio per CVD era più elevato nei T2DM con macroalbuminuria associata eGFR 60-89 o <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (p<0.05).

Tra i soggetti no-CKD, quelli che progredivano a microalbuminuria (UACR >3.5 mg/mmol) avevano un rischio di CVD aumentato rispetto a chi rimaneva normo-albuminurico, mentre, i pazienti

che andavano incontro a riduzione della eGFR (<90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) non presentavano aumento del rischio CV. La percentuale di soggetti con progressione e regressione dell'albuminuria era simile per ogni stadio di eGFR. Infine, la frequenza di regressione (21-36%) era maggiore rispetto a quella di progressione (5-12%) (Figura 2a). Per quanto riguarda invece le modificazioni dell'eGFR, il declino della funzione renale da valori >90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> a valori di 60-89 ml/min/1.73m<sup>2</sup> era circa pari al 40% per qualsiasi grado di albuminuria, mentre la percentuale di progressione verso livelli di eGFR di 30-59 e <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> aumentava in presenza di micro e, soprattutto, di macroalbuminuria (p<0.0001) (Figura 2b). I soggetti no-CKD che diventavano albuminurici avevano, al baseline, valori più elevati di HbA1c e UACR, più bassi di colesterolo HDL ed erano più frequentemente ipertesi e dislipidemici rispetto a chi era rimasto normo-albuminurico.

Quello di Yokoyama e coll è sostanzialmente il primo studio condotto su una popolazione diabetica che mostra un'associazione tra decorso clinico di albuminuria e filtrato glomerulare stimato con l'incidenza di eventi CVD in soggetti con diabete tipo 2 a basso rischio cardiovascolare. Tra l'altro, in questa popolazione, il rischio di CVD era associato più alla progressione dell'albuminuria che alla riduzione dell'eGFR.

Studi precedenti hanno dimostrato che i pazienti CKD normoalbuminurici non presentavano un aumento del rischio CV. Peraltro, studi di più ampie dimensioni, quali ADVANCE, FIELD e RIACE hanno osservato che la riduzione del GFR rappresenta un fattore di rischio per CVD indipendente dall'albuminuria. E', però, opportuno rilevare l'eterogeneità delle popolazioni studiate. Esse differivano per periodo di reclutamento, etnia, età, durata del diabete, percentuale di precedenti eventi cardiovascolari ed incidenza di CVD, nonché per un diverso approccio per la prevenzione CV.

In conclusione, i risultati del JDMM25 suggeriscono che l'impatto di UACR e eGFR sul rischio cardiovascolare potrebbe differire nei soggetti a basso (JDMM) ed elevato (ADVANCE, FIELD, RIACE) rischio di CVD.

