Dalla letteratura

A cura di Francesco Giorgino

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articoli selezionati e commentati:

Il Diabete n. 1/Marzo 2012

Francesco Giorgino, Anna Leonardini

Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi, Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Università degli Studi “Aldo Moro”, Bari

Articolo n. 1

Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. Terapia intensiva del diabete e velocità di filtrazione glomerulare nel diabete di tipo 1.

N Engl J Med 365: 2366–2376, 2011.

DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B.

Riassunto

Background. La compromissione del filtrato glomerulare renale (GFR) conduce a insufficienza renale terminale e incrementa il rischio di malattie cardiovascolari e di morte. Le persone con diabete tipo 1 (DMT1) sono ad alto rischio per malattie renali, ma ad oggi non sono disponibili interventi in grado di prevenire l’alterazione del GFR in questa popolazione.

Metodi. Nel Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 1441 persone con DMT1 sono state randomizzate al trattamento intensivo (somministrazione giornaliera di insulina tramite 3 iniezioni o l’adozione di una pompa) per 6,5 anni con l’obiettivo di raggiungere livelli di emoglobina glicata (HbA_{1c}) <6,5%, ovvero al trattamento convenzionale (somministrazione giornaliera di 1 o 2 iniezioni di insulina) con il solo obiettivo di prevenire i sintomi dell’iperglicemia e dell’ipoglicemia. Al termine del DCCT tutti i pazienti sono stati invitati a partecipare allo studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) e 1375 hanno aderito all’invito. Durante l’intero svolgimento dei due studi sono stati misurati i livelli di creatinina sierica annualmente. Il GFR è stato stimato attraverso l’equazione della Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Alla fine dell’osservazione sono stati analizzati i risultati ottenuti dai due studi per determinare gli effetti a lungo termine della terapia intensiva sul rischio di compromissione del GFR che veniva definita per valori di GFR stimato inferiori 60 mL/min per 1,73 m² in due visite consecutive, di solito eseguite a distanza di un anno.

Risultati. La mediana del follow-up dei due studi combinati è stata di 22 anni. Durante questo periodo 24 pazienti (1 e 23, rispettivamente durante il DCCT e lo studio EDIC) randomizzati nel DCCT alla terapia intensiva e 46 (3 e 43) di quelli randomizzati a terapia convenzionale hanno mostrato una compromissione del GFR. La terapia intensiva ha diminuito il rischio di compromissione del GFR del 50% (IC 95%, 18–69; $p=0,006$). Tra tutti i partecipanti l'insufficienza renale terminale è insorta in 8 pazienti del gruppo in terapia intensiva e in 16 di quello in terapia convenzionale. Durante il DCCT la media complessiva del GFR stimato è stata inferiore di 1,7 mL/min per $1,73 \text{ m}^2$ nel gruppo in terapia intensiva rispetto a quello in terapia convenzionale.

L'analisi dei dati ricavati dai due studi ha permesso di calcolare che il decremento del GFR stimato è stato di 1,27 mL/min per $1,73 \text{ m}^2$ per anno (IC 95% 1,20–1,35) nel gruppo inizialmente randomizzato a terapia intensiva e di 1,56 mL/min per $1,73 \text{ m}^2$ per anno (IC 95% 1,47–1,63) in quello inizialmente randomizzato a terapia convenzionale ($p < 0,001$). I benefici ottenuti con la terapia intensiva sul rischio di compromissione del GFR sono stati completamente attenuati dopo aggiustamento per i valori di HbA_{1c} o della velocità di escrezione renale dell'albumina.

Conclusioni. Nei pazienti con DMT1 una precoce terapia intensiva, rispetto a quella convenzionale, diminuisce significativamente il rischio di compromissione del GFR a lungo termine.

Commento

La compromissione del GFR conduce all'insufficienza renale. Una volta che è insorta una compromissione del GFR le complicanze cardiovascolari e la progressione verso l'insufficienza renale terminale si verificano con una elevata frequenza, nonostante venga instaurata una idonea terapia medica. Questo sottolinea la necessità che pazienti affetti da diabete mellito vengano avviati a una adeguata prevenzione primaria per evitare il declino del GFR. Il DCCT e lo studio osservazionale che ne è conseguito, l'EDIC, hanno dimostrato che in pazienti con DMT1 la terapia insulinica intensiva ha ridotto non solo i livelli dell' HbA_{1c} , ma anche il rischio di micro- e macroalbuminuria. L'albuminuria è un marcatore sensibile della nefropatia diabetica, il cui sviluppo di solito precede la compromissione del GFR e aumenta il rischio del successivo declino. Tuttavia, l'albuminuria non è universalmente accettata come un *outcome* clinico o un suo surrogato. Questo studio ha valutato gli effetti della terapia insulinica intensiva sul rischio di compromissione del GFR durante un periodo di follow-up totale di 22 anni.

I risultati di questo studio mostrano che in 29 pazienti diabetici tipo 1 la terapia intensiva per 6,5 anni previene un caso di declino di GFR su un periodo totale di follow-up di 20 anni. L'effetto benefico osservato conferma gli effetti positivi della terapia intensiva sui livelli di albuminuria dimostrati in studi precedenti. Inoltre, questi effetti, congruenti e aggiuntivi a quelli sulla retinopatia, sulla neuropatia e sulla morbilità cardiovascolare, danno ulteriore forza alle raccomandazioni attuali che indicano livelli target di HbA_{1c} inferiori al 7% per i pazienti con DMT1.

Tuttavia, questo studio non è privo di limiti e gli Autori stessi sottolineano la mancata randomizzazione per l'uso di farmaci diversi dall'insulina. Comunque, l'aggiustamento per l'uso dei farmaci antipertensivi - e in particolare dei farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone - non ha fornito una spiegazione ai vantaggi della terapia intensiva del diabete sulla compromissione della funzionalità renale. Non è inoltre chiaro se gli effetti benefici della terapia insulinica intensiva sul rischio della compromissione della funzionalità renale saranno applicabili anche ai pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 (DMT2). L'obiettivo terapeutico finalizzato a ottenere bassi livelli di HbA_{1c} potrebbe nuocere ai pazienti con DMT2 di lunga durata. Dato il lungo tempo trascorso tra il periodo di trattamento intensivo e l'effetto clinico osservato, non sarà possibile documentare gli stessi benefici riscontrati nei pazienti che sono stati trattati precocemente anche nei pazienti in cui sono già presenti le complicanze del diabete o che sono a rischio imminente di una progressiva diminuzione del GFR. Inoltre, l'uso di inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone è stato scoraggiato durante il DCCT e pertanto gli effetti della terapia intensiva potrebbero variare quando questa venga somministrata in associazione ai farmaci di questa categoria.

In conclusione, il rischio a lungo termine del declino della funzionalità renale è risultato significativamente inferiore nei pazienti diabetici tipo 1 trattati precocemente con una terapia insulinica intensiva rispetto a quelli trattati con una terapia convenzionale. Questo studio fornisce una forte evidenza che l'alterazione del GFR può essere impedita nei pazienti con DMT1 e rafforza l'importanza del controllo glicemico precoce.